



Н. Лавин (ред.)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Перевод с английского: В. И. Кандрор, Э. А. Антух, Т. Г. Горлина.

Редактор перевода: к. б. н. А. В. Тимофеев.

Москва, «Практика», 1999

Оглавление

Авторы	4
Предисловие.....	10
Глава 1. Радиоиммунологический анализ.....	13
Глава 2. Резистентность к гормонам	18
Глава 3. Адренорецепторы, их стимуляторы и блокаторы.....	33
Глава 4. Генетика эндокринных болезней	37
Глава 5. Молекулярная биология и клиническая эндокринология	53
II. Нарушения функции гипоталамо-гипофизарной системы.....	57
Глава 6. Болезни аденогипофиза.....	57
Глава 7. Нарушения секреции и действия антидиуретического гормона.....	73
Глава 8. Болезни гипофиза у детей	85
Глава 9. Болезни аденогипофиза и задержка роста.....	98
Глава 10. Нарушения секреции пролактина	102
Глава 11. Нервная анорексия	108
III. Болезни надпочечников.....	112
Глава 12. Болезни коры надпочечников.....	112
Глава 13. Феохромоцитома.....	135
Глава 14. Нейробластома.....	143
Глава 15. Врожденная гиперплазия коры надпочечников	146
Глава 16. Артериальная гипертензия при нарушениях стероидогенеза у детей.....	159
Глава 17. Избыток кортикостероидов у детей	169
Глава 18. Надпочечниковая недостаточность у детей	175
IV. Болезни половой системы	179
Глава 19. Нарушения половой дифференцировки.....	179
Глава 20. Нарушения полового развития у девочек	187
Глава 21. Нарушения половой функции у женщин.....	203
Глава 22. Нарушения полового развития у мальчиков	214
Глава 23. Нарушения половой функции у мужчин	231
V. Нарушения минерального обмена	257
Глава 24. Нарушения обмена кальция и фосфора у взрослых.....	257
Глава 25. Метаболические болезни костей.....	287
Глава 26. Болезни костей и нарушения минерального обмена у детей.....	307
VI. Болезни щитовидной железы	327
Глава 27. Оценка функции щитовидной железы.....	327
Глава 28. Тиреодит	336
Глава 29. Гипотиреоз и тиреотоксикоз	345
Глава 30. Опухоли щитовидной железы у взрослых.....	361
Глава 31. Болезни щитовидной железы новорожденных. Программы профилактики гипотиреоза.....	368
Глава 32. Болезни щитовидной железы у детей	388
VII. Нарушения обмена веществ	419
Глава 33. Гипогликемия у детей.....	419
Глава 34. Гипогликемия у взрослых	432
Глава 35. Дислиппротеидемии	447
VIII. Наследственные нарушения обмена веществ	462
Глава 36. Принципы диагностики и лечения наследственных нарушений обмена веществ	462
Глава 37. Гликогенозы.....	469
IX. Сахарный диабет	479
Глава 38. Инсулинозависимый сахарный диабет: этиология, патогенез и принципы терапии	479
Глава 39. Инсулинозависимый сахарный диабет: диагностика и лечение	494
Глава 40. Диабетический кетоацидоз и гиперосмолярная кома	514
Глава 41. Инсулинонезависимый сахарный диабет: диагностика и лечение	528
Глава 42. Сахарный диабет и беременность	545
Глава 43. Перспективы диагностики и лечения сахарного диабета	552
X. Отдельные вопросы клинической эндокринологии	565
Глава 44. АПУДомы.....	565
Глава 45. Множественная эндокринная неоплазия.....	576
Глава 46. Методы визуализации и изотопные исследования в клинической эндокринологии	582

Глава 47. Хирургическое лечение эндокринных болезней.....	590
Глава 48. Поражения кожи при эндокринных болезнях.....	611
Глава 49. Аутоиммунные полигландулярные синдромы.....	617
Глава 50. Лечение гормонально-зависимых опухолей.....	624
Приложения.....	631
Приложение А. Исследование функции эндокринных желез с помощью стимуляционных и супрессивных проб.....	631
Приложение Б. Нормальные концентрации гормонов, их метаболитов и некоторых других веществ в биологических жидкостях.....	657
Приложение В. Ферменты, упоминающиеся в книге.....	667
Таблицы и рисунки.....	672
Глава 2. Резистентность к гормонам.....	672
Глава 3. Адренорецепторы, их стимуляторы и блокаторы.....	675
Глава 4. Генетика эндокринных болезней.....	678
Глава 5. Молекулярная биология и клиническая эндокринология.....	680
Глава 6. Болезни аденогипофиза.....	682
Глава 7. Нарушения секреции и действия антидиуретического гормона.....	686
Глава 8. Болезни гипофиза у детей.....	690
Глава 10. Нарушения секреции пролактина.....	694
Глава 12. Болезни коры надпочечников.....	695
Глава 13. Феохромоцитомы.....	697
Глава 15. Врожденная гиперплазия коры надпочечников.....	700
Глава 16. Артериальная гипертония при нарушениях стероидогенеза у детей.....	705
Глава 17. Избыток кортикостероидов у детей.....	710
Глава 18. Надпочечниковая недостаточность у детей.....	713
Глава 19. Нарушения половой дифференцировки.....	716
Глава 20. Нарушения полового развития у девочек.....	722
Глава 21. Нарушения половой функции у женщин.....	729
Глава 22. Нарушения полового развития у мальчиков.....	732
Глава 23. Нарушения половой функции у мужчин.....	739
Глава 24. Нарушения обмена кальция и фосфора у взрослых.....	747
Глава 26. Болезни костей и нарушения минерального обмена у детей.....	751
Глава 27. Оценка функции щитовидной железы.....	763
Глава 28. Тиреоидит.....	768
Глава 29. Гипотиреоз и тиреотоксикоз.....	770
Глава 30. Опухоли щитовидной железы у взрослых.....	772
Глава 31. Болезни щитовидной железы у новорожденных.....	775
Глава 32. Болезни щитовидной железы у детей.....	779
Глава 33. Гипогликемия у детей.....	786
Глава 34. Гипогликемия у взрослых.....	790
Глава 35. Дислиппротеидемии.....	795
Глава 36. Принципы диагностики и лечения наследственных нарушений обмена веществ.....	800
Глава 37. Гликогенозы.....	802
Глава 38. Инсулинозависимый сахарный диабет: этиология, патогенез и принципы терапии.....	805
Глава 39. Инсулинозависимый сахарный диабет: диагностика и лечение.....	806
Глава 40. Диабетический кетоацидоз и гиперосмолярная кома.....	809
Глава 41. Инсулинонезависимый сахарный диабет: диагностика и лечение.....	814
Глава 42. Сахарный диабет и беременность.....	816
Глава 43. Перспективы диагностики и лечения сахарного диабета.....	820
Глава 44. АПУДомы.....	822
Глава 46. Методы визуализации и изотопные исследования в клинической эндокринологии.....	822
Глава 47. Хирургическое лечение эндокринных болезней.....	824
Глава 49. Аутоиммунные полигландулярные синдромы.....	826
Глава 50. Лечение гормонально-зависимых опухолей.....	827
Приложение А. Исследование функции эндокринных желез с помощью стимуляционных и супрессивных проб.....	829

АВТОРЫ

Д. Айзенбарт

George S. Eisenbarth, M.D., Ph.D.

Professor of Pediatrics and Medicine, University of Colorado School of Medicine.

Executive Director, Barbara Davis Center for Childhood Diabetes, Denver

Р. Близард

Robert M. Blizzard, M.D.

Professor of Pediatrics, University of Virginia School of Medicine.

Director Emeritus, University of Virginia Kluge Children's Rehabilitation Center, Charlottesville, Virginia

А. Блюминг

Avrum Bluming, M.D.

Clinical Professor of Medicine, University of Southern California School of Medicine.

Senior Attending Physician, LAC-USC Medical Center, Los Angeles

А. Брикман

Arnold S. Brickman, M.D.

Professor of Medicine, University of California, Los Angeles, UCLA School of Medicine, Los Angeles.

Vice Chairman, Medicine Service, UCLA-San Fernando Medical Program, Sepulveda Veterans Administration Medical Center, Sepulveda, California

С. Бринк

Stuart J. Brink, M.D.

Clinical Instructor in Pediatrics, Harvard Medical School, Boston.

Senior Pediatric Endocrinologist, New England Diabetes and Endocrinology Center, Chestnut Hill, Massachusetts

Ш. Бхасин

Shalender Bhasin, M.D.

Associate Professor of Medicine, University of California, Los Angeles, UCLA School of Medicine, Los Angeles.

Attending Physician, Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, California

А. Ван Херле

Andre J. Van Herle, M.D.

Professor of Medicine, University of California, Los Angeles, UCLA School of Medicine.

Attending Physician, UCLA Center for the Health Sciences, Los Angeles, California

К. Вонг

Christina Wang, M.D.

Professor of Medicine, University of California, Los Angeles, UCLA School of Medicine, Los Angeles, California.

Attending Physician, Divisions of Endocrinology and Reproductive Endocrinology, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles

С.-Я. Ву

Sing-yung Wu, M.D., Ph.D

Professor of Radiology and Medicine, University of California, Irvine, College of Medicine, Irvine, California.

Staff Physician and Chief of Consultation, Nuclear Medicine Service, Veterans Administration Medical Center, Long Beach, California

Д. Вулфсдорф

Joseph I. Wolfsdorf, M.B., B.Ch.

Assistant Professor of Pediatrics, Harvard Medical School.

Associate in Endocrinology, The Children's Hospital, and Chief of Pediatrics, Joslin Diabetes Center, Boston

О. Ганда

Om P. Ganda, M.D.

Associate Clinical Professor of Medicine, Harvard Medical School.

Senior Physician, Joslin Diabetes Center, Boston

Д. Гертнер

Joseph M. Gertner, M.B., M.R.C.P.

Professor of Pediatrics, Cornell University Medical College.

Attending Physician, Division of Pediatric Endocrinology, New York Hospital-Cornell Medical Center, New York

Д. Гершман

Jerome M. Hershman, M.D.

Professor of Medicine, University of California, Los Angeles, UCLA School of Medicine.

Chief, Endocrinology and Metabolism Section, West Los Angeles Veterans Administration Medical Center, Los Angeles

М. Геффнер

Mitchell E. Geffner, M.D.

Associate Professor of Pediatrics, University of California, Los Angeles, UCLA School of Medicine.

Attending Physician, Department of Pediatrics, UCLA Medical Center, Los Angeles

Д. Гивенс

James R. Givens, M.D.

Professor Emeritus, Departments of Medicine and Obstetrics and in Adults Gynecology, University of Tennessee, Memphis, College of Medicine, Memphis, Tennessee

Д. Гриффин

Dennis Griffin, M.S.

Vice President, Endocrine Sciences, Calabasas Hills, California

Л. Гэвин

Laurence A. Gavin, M.D.

Clinical Professor of Medicine, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco

А. Джекобсон

Alan M. Jacobson, M.D.

Associate Professor in Psychiatry, Harvard Medical School.

Director, Mental Health Unit, Joslin Diabetes Center, Boston

Д. Доннелл

George N. Donnell, M.D.

Professor Emeritus, Department of Pediatrics, University of Southern California School of Medicine.

Attending Physician, Department of Pediatrics, Children's Hospital of Los Angeles, Los Angeles

М. Дэвидсон

Mayer B. Davidson, M.D.

Professor of Medicine, University of California, Los Angeles, UCLA School of Medicine.

Director, Diabetes Program, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles

А. Дэш

Alfred M. Dashe, M.D.

Clinical Professor of Medicine and Endocrinology, University of California, Los Angeles, UCLA School of Medicine, Los Angeles

Х. Имам

Khaled Imam, M.D.

Assistant Professor of Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, Wayne State University School of Medicine, Detroit.

Chief of Geriatric Medicine, Veterans Administration Medical Center, Alien Park, Michigan

Х. Карлсон

Harold E. Carlson, M.D.

Professor of Medicine, State University of New York at Stony Brook Health Sciences Center School of Medicine, Stony Brook, New York.

Chief of Endocrinology, Northport Veterans Administration Medical Center, Northport, New York

Д. Китцмиллер

John L. Kitzmiller, M.D.

Clinical Professor of Obstetrics, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco.

Director, Maternal-Fetal Medicine, Good Samaritan Hospital, San Jose, California

О. Кларк

Orlo H. Clark, M.D.

Vice Chair and Professor of Surgery, University of California, San Francisco, School of Medicine.

Chief of Surgery, Medical Center at the University of California, San Francisco, and Mount Zion Medical Center, San Francisco

А. Комару-Скали

Ana Maria Comaru-Schally, M.D.

Professor of Medicine, Tulane University School of Medicine; Consulting Physician in Endocrinology, Veterans Administration Medical Center, New Orleans

Д. Криглер-младший

John F. Crigler, Jr., M.D.

Associate Professor of Pediatrics, Harvard Medical School.

Chief Emeritus, Division of Endocrinology, The Children's Hospital, Boston

Н. Лавин

Norman Lavin, M.D.

Clinical Professor of Endocrinology and Pediatrics, University of California, Los Angeles, UCLA School of Medicine, Los Angeles.

Director of Perinatal Research, Endocrine Sciences Laboratory, Agoura Hills, California.

Director of Medical Education, Encino-Tarzana Regional Medical Center, Tarzana, California.

Medical Director, Diabetes Treatment Centers of America, Nashville, Tennessee

Э. Лаки

Anne W. Lucky, M.D.

Adjunct Associate Professor of Dermatology and Pediatrics, University of Cincinnati College of Medicine.

Director, Dermatology Clinic, Children's Hospital Medical Center, Cincinnati

С. Лафранчи

Stephen LaFranchi, M.D.

Professor of Pediatrics, Oregon Health Sciences University School of Medicine.
Head of Pediatric Endocrinology, Doernbecher Memorial Hospital for Children, Portland, Oregon

Д. Леви

Joseph V. Levy, Ph.D.

Professor and Chairman, Department of Physiology, University of the Pacific School of Dentistry;
Pharmacologist, California Pacific Medical Center, San Francisco

Л. Левин

Lenore S. Levine, M.D.

Professor of Pediatrics, Columbia University College of Physicians and Surgeons.
Deputy Director of Pediatrics, St. Luke's-Roosevelt Hospital Center, New York

П. Ли

Peter A. Lee, M.D., Ph.D.

Professor of Pediatrics, University of Pittsburgh School of Medicine.
Attending Physician, Department of Pediatrics, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh

Б. Липпе

Barbara M. Lippe, M.D.

Professor of Pediatrics, University of California, Los Angeles, UCLA School of Medicine.
Chief, Division of Pediatric Endocrinology, UCLA Medical Center, Los Angeles

Л. Лоу

Louis C.K. Low, M.S., Ch.B., F.R.C.P. (Edin.), F.R.C.P. (Glasg.)

Reader, Department of Paediatrics, University of Hong Kong.
Honorary Consultant in Paediatrics, Queen Mary Hospital, Hong Kong

Д. Моррис

Denise A. Morris, M.D.

Fellow, Department of Endocrinology and Metabolism, Wayne State University School of Medicine,
Detroit

М. Нью

Maria I. New, M.D.

Professor and Chairman, Department of Pediatrics, Cornell University Medical College.
Pediatrician-in-Chief, The New York Hospital, New York

Л. Саланс

Lester B. Salans, M.D.

Clinical Professor of Medicine, Mount Sinai School of Medicine of the City University of New
York, New York.

Vice President, Sandoz Research Institute, East Hanover, New Jersey

Д. Сауэрс

James R. Sowers, M.D.

Professor of Medicine and Physiology, Division of Endocrinology and Hypertension, Wayne State
University School of Medicine, Detroit

Р. Свездлофф

Ronald Swerdloff, M.D.

Professor of Medicine, University of California, Los Angeles, UCLA School of Medicine, Los
Angeles.

Chief of Endocrinology, Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, California

П. Сингер

Peter A. Singer, M.D.

Professor of Clinical Medicine and Chief of Clinical Endocrinology, University of Southern California School of Medicine.

Attending Physician, LAC-USC Medical Center, Los Angeles

Д. Скайлер

Jay S. Skyler, M.D.

Professor of Medicine, Pediatrics, and Psychology, University of Miami School of Medicine, Miami

Э. Скали

Andrew V. Schally, Ph.D., M.D.h.c., D.Sc.h.c.

Nobel Laureate in Medicine; Professor of Medicine and Head, Section of Experimental Medicine, Tulane University School of Medicine.

Chief and Senior Medical Investigator, Endocrine, Polypeptide, and Cancer Institute, Veterans Administration Medical Center, New Orleans

Р. Спарк

Richard F. Spark, M.D.

Associate Clinical Professor of Medicine, Harvard Medical School.

Director, Steroid Research Laboratory, Beth Israel Hospital, Boston

Ф. Спейсер

Phyllis W. Speiser, M.D.

Associate Professor of Pediatrics, Cornell University Medical College.

Associate Program Director, Children's Clinical Research Center, The New York Hospital, New York

М. Так

Michael Tuck, M.D.

Professor of Medicine, University of California, Los Angeles, UCLA School of Medicine, Los Angeles.

Chief of Endocrinology and Metabolism, UCLA-San Fernando Medical Program, Sepulveda Veterans Administration Medical Center, Sepulveda, California

Т. Уилсон

Thomas A. Wilson, M.D.

Associate Professor of Pediatrics, State University of New York at Stony Brook Health Sciences Center School of Medicine.

Director of Pediatric Endocrinology, The University Hospital at Stony Brook, Stony Brook, New York

Б. Фасс

Benjamin Fass, M.D.

Assistant Clinical Professor of Pediatrics, University of California, Los Angeles, UCLA School of Medicine.

Director of Pediatric Endocrinology, Southern California Permanente Medical Group, West Los Angeles

Р. Фок

Rena Ellen Falk, M.D.

Associate Professor of Clinical Pediatrics, University of Southern California School of Medicine.

Head, Clinical Genetics Section, Division of Medical Genetics, Children's Hospital of Los Angeles, Los Angeles

Т. Хан

Theodore J. Hahn, M.D.

Professor of Medicine, University of California, Los Angeles, UCLA School of Medicine.

Chief of Geriatric Medicine and Director, Geriatric Research, Education, and Clinical Center, West Los Angeles Veterans Administration Medical Center, Los Angeles

Р. Хинц

Raymond L. Hintz, M.D.

Professor of Pediatrics, Stanford The University School of Medicine.

Chief of Endocrinology, Lucile Salter Packard Children's Hospital at Stanford, Stanford, California

С. Цедербаум

Stephen D. Cederbaum, M.D.

Professor of Psychiatry and Pediatrics, University of California, Los Angeles, UCLA School of Medicine.

Attending Pediatrician, UCLA Medical Center, Los Angeles

У. Чин

William W. Chin, M.D.

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School.

Chief and Senior Physician, Division of Genetics, Brigham and Women's Hospital, Boston

М. Шперлинг

Mark A. Sperling, M.D.

Professor and Chairman, Department of Pediatrics, University of Pittsburgh School of Medicine.

Pediatrician-in-Chief, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh

Н. Штерн

Naftali Stern, M.D.

Chief of Endocrinology, Tel Aviv Medical Center, Ichilov, Tel Aviv, Israel

С. Эйдельман

Steven V. Edelman, M.D.

Assistant Professor of Medicine, University of California, San Diego, School of Medicine.

Attending Endocrinologist, Division of Diabetes and Metabolism, UCSD Medical Center and Veterans Administration Hospital, San Diego

Р. Ялоу

Rosalyn S. Yalow, Ph.D.

Nobel Laureate in Physiology and Medicine.

Solomon A. Berson Distinguished Professor-at-Large, Mount Sinai School of Medicine of the City University of New York, New York.

Senior Medical Investigator, Veterans Administration Hospital, Bronx, New York

Предисловие

Второе издание книги «Эндокринология» — это свод современных представлений о природе, диагностике и лечении эндокринных и метаболических заболеваний. Книга задумана прежде всего как руководство для студентов-медиков, ординаторов и врачей общей практики, поэтому основное внимание уделено именно диагностике и терапии. Вместе с тем, чтобы врачу было легче понять сущность болезней, в сжатом виде приведены концепции их этиологии и патогенеза.

Во многих разделах, посвященных определенным группам болезней, есть отдельные главы, где речь идет об особенностях течения, диагностики и терапии этих болезней у детей. В этом заключается принципиальное отличие нашей «Эндокринологии» от большинства других руководств, в которых речь идет только об одной возрастной группе.

Во втором издании я не изменил своему стремлению объединять практические рекомендации с новыми данными экспериментальных и клинических исследований. Поэтому все разделы были существенно переработаны. Появились две новые главы: по молекулярной эндокринологии и применению изотопных методов в эндокринологии. В то же время пришлось исключить несколько глав, посвященных нарушениям обмена веществ. Это трудное решение было продиктовано необходимостью сохранить разумный объем книги не в ущерб качеству изложения и новизне материала.

Руководство разделено на 10 частей; каждая включает ряд глав по близким темам. Часть I содержит главным образом теоретические сведения, в частности — о генетике эндокринных заболеваний и о рецепторах гормонов. Сюда же включена методическая глава «Радиоиммунологический анализ», написанная нобелевским лауреатом Розалин С. Ялоу — основоположницей метода РИА.

Во II части рассматриваются заболевания гипофиза и гипоталамуса, причем отдельная глава посвящена пролактину. Дефицит или избыток этого гормона приводит не только к нарушениям лактации (как считали ранее), но и ко многим другим заболеваниям. Во II часть включена и глава по нервной анорексии — распространенной, но малоизученной болезни.

Часть III содержит описание болезней надпочечников. Особое внимание уделено болезням надпочечников у детей и врожденной гиперплазии коры надпочечников.

IV часть посвящена болезням половой системы. За последние годы в этой области эндокринологии были достигнуты большие успехи. Выяснение механизмов регуляции в гипоталамо-гипофизарно-гонадной системе способствовало улучшению методов диагностики и лечения гипогонадизма. Примером может служить лечение вторичного гипогонадизма гонадолиберинном.

В V части детально описаны нарушения кальциевого обмена, метаболические болезни костей и новые подходы к их лечению.

В VI части речь идет о заболеваниях щитовидной железы. Сюда включена специальная методическая глава, в которой описаны способы оценки функции щитовидной железы, а также главы по тиреоидиту, гипотиреозу, тиреотоксикозу и новообразованиям щитовидной железы у взрослых и глава о болезнях щитовидной железы у детей. В отдельной главе обсуждаются вопросы прогнозирования, ранней диагностики и терапии гипотиреоза у новорожденных.

VII часть посвящена распространенным метаболическим нарушениям — гипогликемии у детей и взрослых и дислипотеидемиям.

В VIII части содержится краткое описание врожденных нарушений обмена веществ. Основное внимание уделяется общим подходам к диагностике и лечению таких нарушений.

В IX части подробно рассмотрена одна из важнейших проблем современной медицины — сахарный диабет. В двух главах приведены новые сведения об этиологии и патогенезе инсулинозависимого и инсулинонезависимого сахарного диабета. Однако главная цель этой части книги — сформировать у читателя четкие представления о диагностике и лечении сахарного диабета и его осложнений. Эти представления абсолютно необходимы не только эндокринологам, но и всем врачам, несущим бремя ответственности за помощь больным сахарным диабетом. Кроме глав, посвященных инсулинозависимому и инсулинонезависимому сахарному диабету, IX часть включает главу, касающуюся острых осложнений сахарного диабета — диабетического кетоацидоза и гиперосмолярной комы, а также главу о сахарном диабете у беременных.

В X части обсуждаются отдельные вопросы эндокринологии, в том числе диагностика и лечение синдромов МЭН, АПУДом, аутоиммунных эндокринных заболеваний и поражений кожи при эндокринных болезнях. Эти «частные» вопросы в других книгах обычно рассматриваются весьма поверхностно, однако именно они вызывают наибольшие затруднения у эндокринологов и врачей общей практики. В X часть включены также глава о хирургическом лечении эндокринных болезней и глава о применении аналогов гонадолиберина, написанная с участием нобелевского лауреата, первооткрывателя гонадолиберина — Эндрью В. Скали.

В приложениях к книге приведены методики стимуляционных и супрессивных проб, наиболее широко используемых в клинической эндокринологии, а также нормальные концентрации гормонов и некоторых метаболитов в биологических жидкостях.

Книга «Эндокринология» — это плод коллективного труда опытных врачей, преподавателей и экспериментаторов, объединивших свои усилия для создания четких и ясных рекомендаций по диагностике и лечению эндокринных и метаболических нарушений. Если книга будет полезна врачу в повседневной практике, поможет ему лучше распознавать и лечить болезни и познакомит его с новыми этиологическими и патогенетическими концепциями, значит, наши усилия были не напрасны.

Норман Лавин

От редактора

При подготовке 2-го издания «Эндокринологии» я снова воспользовался неоценимыми советами, ободрением и поддержкой моих товарищей и сотрудников: Бернарда Козна, Эла Силса, Бонни Кларк, Дороти Мак Элрой и Пэт Бимэн. Я сердечно благодарю авторов этого руководства — выдающихся врачей и исследователей, признанных авторитетов в своих областях знания. Я бесконечно признателен всем, но особенно моему верному другу, Бену Фассу. Этот талантливый врач и пытливый ученый, обладающий удивительной силой любви и сочувствия к больным, — один из самых замечательных детских эндокринологов нашего времени.

И, наконец, искренно благодарю редакторов и других сотрудников издательства Little, Brown and Company, которые терпеливо помогали мне все время, пока шла работа над книгой.

Норман Лавин

I. Теоретические основы клинической эндокринологии

Глава 1. Радиоиммунологический анализ

Р. Ялоу

Этот метод очень широко используется в лабораторной диагностике. С помощью РИА в биологических жидкостях определяют концентрации гормонов, факторов роста, ферментов, аутоантител, маркеров злокачественных новообразований и других веществ (например, лекарственных средств и наркотиков).

I. Принцип. В основе РИА лежит феномен конкуренции: связывание антител с антигеном, меченным радиоактивным изотопом, подавляется в присутствии немеченного антигена. Методика РИА проста и включает следующие основные этапы:

А. К раствору антител добавляют меченный антиген и пробу (содержащую неизвестное количество немеченного антигена). Концентрацию антител в реакционной смеси подбирают так, чтобы число мест связывания было намного меньше общего числа антигенов. Концентрация меченного антигена должна превышать максимальную возможную концентрацию антигена в пробе.

Б. Реакционную смесь инкубируют при определенной температуре. Меченный и немеченный антигены конкурентно связываются с антителами, при этом образуются иммунные комплексы, содержащие либо меченный, либо немеченный антиген. Таким образом, к концу инкубации в реакционной смеси присутствуют меченные и немеченные иммунные комплексы, а также свободные меченные и немеченные антигены. Количество меченных иммунных комплексов обратно пропорционально количеству немеченного антигена в пробе.

В. Чтобы оценить количество меченных иммунных комплексов, их надо отделить от свободного меченного антигена. Наиболее распространены два способа разделения:

1. К реакционной смеси добавляют вещество, повышающее ее плотность, например полиэтиленгликоль.

2. К реакционной смеси добавляют вещество с большой молекулярной массой, которое специфически связывается с антителами в составе иммунных комплексов. Для этого используют вторые антитела либо стафилококковый белок А.

В обоих случаях иммунные комплексы, имеющие большую молекулярную массу, чем свободные антигены, осаждают центрифугированием и измеряют радиоактивность осадка.

Г. Определяют концентрацию антигена в пробе по калибровочной кривой. Для ее построения используют несколько стандартных калибровочных растворов с известными концентрациями немеченного антигена.

Разработано множество вариантов РИА. Методика, описанная выше, называется жидкофазным РИА (все реагенты находятся в растворенном состоянии). Существует и твердофазный РИА, в котором антитела иммобилизируются на водонерастворимом носителе, например на полистироле. Особая разновидность метода — иммунорадиометрический анализ, в котором используются меченные антитела, а не меченный антиген.

Принцип РИА распространяется и на другие иммунохимические и неиммунохимические методы анализа. Например, в ИФА вместо радиоактивного изотопа в качестве метки используют ферменты, а в иммунофлюориметрическом анализе — флуоресцирующие вещества. В неиммунохимических методах роль антител выполняют реагенты, специфически связывающие определяемое вещество. Этими реагентами могут быть

рецепторы гормонов или связывающие белки плазмы. Так, в радиорецепторном анализе тиреостимулирующих и тиреоблокирующих аутоантител используются очищенные рецепторы ТТГ, а для измерения уровня свободного Т₄ иногда применяется тироксинсвязывающий глобулин.

Все эти методы анализа называют **методами конкурентного связывания**.

II. Оценка результатов. В отличие от биологических методов анализа, РИА является количественным **иммунохимическим** методом и дает возможность точно измерить содержание вещества (антигена) в пробе. Результат РИА зависит только от соотношения компонентов реакции антиген—антитело.

А. Условия надежности результата РИА

1. При разведении пробы измеренная концентрация вещества должна уменьшаться пропорционально степени разведения.
2. Кривая зависимости уровня связывания антител с меченым антигеном от концентрации антигена в пробе должна совпадать с калибровочной кривой.

Если эти условия не выполняются, можно предположить, что на иммунохимическую реакцию влияют факторы, перечисленные ниже. Надо отметить, что правильно интерпретированный результат РИА может иметь диагностическое значение, даже если он не удовлетворяет формальным критериям надежности (например, из-за иммунохимических различий между стандартом и пробой).

Б. Факторы, неспецифически влияющие на иммунохимическую реакцию

1. **рН.** Скорость реакции антиген—антитело и стабильность иммунных комплексов обычно не зависят от рН в интервале 7,0—8,5. Как правило, в очень кислой или очень щелочной среде иммунные комплексы диссоциируют, хотя некоторые белки с основными свойствами лучше всего взаимодействуют с антителами при рН 4,0—6,0. Поэтому для каждой системы РИА подбирают оптимальный рН.
2. **Состав реакционной смеси** также влияет на реакцию антиген—антитело. Энергия взаимодействия антигена с антителом уменьшается при **высокой концентрации солей** в пробе или в реакционной смеси. Некоторые лекарственные средства (гепарин) и бактерицидные препараты (тиомерсал) подавляют иммунохимическую реакцию. Поэтому для разведения стандартов и проб используют один и тот же буферный раствор и учитывают возможные эффекты компонентов реакционной смеси.

В. Перекрестная иммунореактивность веществ со сходным строением

1. Гетерогенность молекулярных форм пептидных гормонов

- а.** Пептидные гормоны синтезируются в виде **белков-предшественников**, которые перед выбросом в кровь подвергаются процессингу. При этом образуется одна или несколько форм гормона, обладающих или не обладающих биологической активностью. Например, при процессинге **секретина** и **ВИП** образуется только по одной биологически активной форме каждого гормона. Напротив, **гастрин**, синтезируемый клетками антрального отдела привратника, поступает в кровь как в виде зрелого гормона, состоящего из 17 аминокислот, так и в виде биологически активного предшественника, содержащего 34 аминокислоты. Оба пептида определяются в одной и той же системе РИА.
- б.** На результаты РИА влияют биологически неактивные **молекулярные фрагменты** гормонов, такие, как С-концевой фрагмент ПТГ. Концентрация этого фрагмента в сыворотке в норме превышает концентрацию зрелого ПТГ (ПТГ_{1—84}), а при болезнях почек существенно увеличивается (даже у больных без вторичного гиперпаратиреоза). Поскольку для определения ПТГ обычно используют антитела к С-концевому фрагменту, правильная интерпретация результата требует оценки

функции почек. Концентрацию ПТГ_{1—84} в плазме можно определить с помощью высокочувствительного иммунорадиометрического метода, основанного на использовании двух разных антител: к С- и N-концевому фрагментам ПТГ. Антитела к С-концевому фрагменту иммобилизируют на полимерном носителе. Затем добавляют пробы или стандарты (растворы ПТГ_{1—84} в сыворотке, предварительно очищенной от ПТГ и его фрагментов) и меченные ¹²⁵I антитела к N-концевому фрагменту ПТГ. Антитела, иммобилизованные на носителе, связывают как С-концевой фрагмент, так и ПТГ_{1—84}, но антитела к N-концевому фрагменту связываются только с ПТГ_{1—84}. Такой подход используют и в других случаях, когда в пробе присутствуют молекулярные фрагменты гормона.

- в.** У животных разных видов первичные структуры одного и того же пептидного гормона могут быть идентичными, но чаще различаются по одной или нескольким аминокислотам. **Аминокислотные замены** возникают в результате мутаций и, как правило, локализуются в участках молекулы гормона, не играющих первостепенной роли в его биологической активности. Различия в первичной структуре определяют иммунореактивность гормона.

2. Гетерогенность других соединений

- а. Лекарственные средства и наркотики.** Вещества, структурно сходные с препаратом, и его метаболиты могут связываться или не связываться с антителами. Если измеряют содержание токсичного препарата, то необходимо знать, выявляет ли данная методика только активную форму препарата. Напротив, если требуется доказать употребление наркотика, то различия в иммунореактивности между самим наркотиком и его метаболитами можно не учитывать. Таким образом, требования к специфичности РИА зависят от цели анализа.

- б. Ферменты.** РИА позволяет измерять содержание фермента, но не его активность. Ингибиторы и активаторы фермента и присутствие субстрата не влияют на результат. В одной и той же системе можно определять как сам фермент, так и профермент и другие неактивные формы фермента. В зависимости от задач исследования эти особенности метода могут играть положительную или отрицательную роль, поскольку многие ферменты обладают видовой специфичностью, а биологическая активность фермента необязательно коррелирует с его иммунохимической реактивностью. Поэтому РИА следует рассматривать как дополнение к методам анализа ферментов, основанным на определении их активности, а не как замену этих методов.

III. Чувствительность и специфичность РИА

- А. Чувствительность** РИА очень высока. Некоторые методики выявляют очень низкие концентрации веществ, такие, как 10^{-14} моль/л. Чувствительность особенно важна при измерении базальных концентраций пептидных гормонов (эти концентрации обычно находятся в пределах от 10^{-13} до 10^{-10} моль/л), а также при определении гормонов непептидной природы, наркотиков и лекарственных средств, ферментов, бактериальных и вирусных антигенов.

- Б. Специфичность** РИА определяется специфичностью антител и может быть чрезвычайно высокой. Получены антитела и разработаны методики РИА, позволяющие дифференцировать антигены с малейшими структурными различиями, в том числе:

1. Т₃ и Т₄ (различаются одним атомом йода).
2. Кортизол и кортикостерон (различаются одним гидроксильным радикалом).
3. Инсулины человека и свиньи (различаются концевой аминокислотой В-цепи).

4. Инсулины свиньи, кашалота и собаки (имеют одинаковую последовательность аминокислот, но разную конформацию).

IV. Особенности применения РИА в клинике. В основе определения многих сотен эндогенных и экзогенных веществ лежит общий принцип, но требования к чувствительности метода и диагностическое значение результатов различаются.

А. Концентрации некоторых пептидных гормонов у одного человека меняются в очень широких пределах: под влиянием стимуляторов или ингибиторов секреции и в зависимости от времени суток уровень гормона может изменяться на 1—2 порядка. В таких случаях результаты РИА сами по себе не имеют первостепенного значения для диагноза. Пример: базальная концентрация гастрина в плазме у здоровых людей обычно < 50 пг/мл. У больных со сниженной кислотностью желудочного содержимого, с гастриномами (синдром Золлингера—Эллисона) или с нарушением регуляции продукции гастрина в привратнике (неопухолевая гипергастринемическая гиперхлоргидрия) базальный уровень гастрина значительно повышен и находится в пределах от 100 до 5000 пг/мл. Чтобы установить причину гипергастринемии, необходимо исследовать желудочную секрецию и провести дифференциальную диагностику синдрома Золлингера—Эллисона и неопухолевой гипергастринемической гиперхлоргидрии. Для дифференциальной диагностики применяют стимуляционные пробы с секретинном или с пищевой нагрузкой. В/в введение секретина вызывает выброс гастрина из опухоли, но не из нормальных клеток привратника. Напротив, пищевая нагрузка стимулирует секрецию гастрина в клетках привратника, но не в клетках гастриномы. Стимуляционные и супрессивные пробы могут потребоваться и в других подобных случаях.

Б. Концентрацию гормона следует сопоставлять с концентрациями веществ, метаболизм которых регулируется данным гормоном, и веществ, регулирующих его секрецию. Например, продукция инсулина усиливается при повышении концентрации глюкозы и некоторых аминокислот в крови и снижается при гипогликемии. Уровень СТГ возрастает при стрессе и гипогликемии и снижается при гипергликемии. Высокий уровень АКТГ в плазме на фоне сниженного уровня кортикостероидов свидетельствует о первичной надпочечниковой недостаточности; если же содержание кортикостероидов повышено, следует заподозрить гипофизарный синдром Кушинга. Для уточнения результатов РИА нередко требуются стимуляционные и супрессивные пробы.

В. При определении непептидных гормонов (в частности, стероидных и тиреоидных) чувствительность метода очень важна, поскольку в норме концентрации этих гормонов очень низкие.

Г. При определении концентраций лекарственных средств, особенно препаратов с узким терапевтическим диапазоном, также требуется высокая чувствительность РИА.

Д. При определении антигенов вирусов и микроорганизмов (таких, как антиген вируса гепатита В или туберкулопротеид) надо учитывать, что их абсолютная концентрация в какой-либо биологической жидкости зависит не только от тяжести инфекции, но и от других факторов, например — от способа получения материала.

Е. Биологическая активность гормона, его фрагмента или аналога далеко не всегда соответствует его **иммунохимической реактивности**. Чтобы по результатам РИА судить о биологической активности гормона, нужно знать, в каких молекулярных формах существует гормон и какие из них можно определить с помощью данной методики РИА. Например, гастрин присутствует в сыворотке в виде зрелого гормона, состоящего из 17 аминокислот (G_{17}), и в виде биологически активного предшественника, содержащего 34 аминокислоты (G_{34}). Поскольку G_{17} метаболизируется значительно быстрее, чем G_{34} , в плазме преобладает G_{34} . Обе формы гастрина стимулируют секрецию

соляной кислоты в желудке, причем относительная активность Γ_{17} в 3—5 раз превышает активность Γ_{34} . После в/в введения собакам эквимолярных количеств Γ_{17} и Γ_{34} общий объем выделившейся кислоты одинаков, хотя уровень Γ_{34} в плазме в 3—5 раз выше уровня Γ_{17} . Таким образом, результат определения биологической активности гастрина зависит от методики анализа.

V. Заключение. Роль РИА и других иммунохимических методов анализа в диагностике болезней и в фундаментальных медико-биологических исследованиях трудно переоценить. Тем не менее при планировании и оценке результатов иммунохимических исследований надо принимать во внимание все их особенности и тонкости и ставить диагностические задачи с учетом реальных возможностей метода.

Литература

1. Nussbaum SR, et al. Highly sensitive two-site immunoradiometric assay of parathyrin, and its clinical utility in evaluating patients with hypercalcemia. *Clin Chem* 33:1364, 1987.
2. Yalow RS. Radioimmunoassay. *Annu Rev Biophys Bioeng* 9:327, 1980.
3. Yalow RS. Heterogeneity of peptide hormones: Its relevance in clinical radioimmunoassay. *Adv Clin Chem* 20:1, 1978.
4. Yalow RS. Heterogeneity of peptide hormones. *Recent Prog Horm Res* 30:597, 1974.
5. Yalow RS. Radioimmunoassay: Practices and pitfalls. *Circ Res* 32, 33(Suppl 1):1, 1973.
6. Yalow RS, Berson SA. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J Clin Invest* 39:1157, 1960.

Глава 2. Резистентность к гормонам

М. Геффнер

I. Историческая справка. Представление о резистентности к гормонам как о причине эндокринных болезней было впервые сформулировано Ф. Олбрайтом с сотрудниками в 1942 г. применительно к псевдогипопаратиреозу, при котором ткани нечувствительны к ПТГ. К настоящему времени известно множество синдромов резистентности и к другим гормонам.

II. Общие сведения

А. Ранее считали, что **гормоны** влияют только на клетки-мишени, удаленные от эндокринных желез (**эндокринный** механизм действия гормонов). Сейчас известно, что гормоны могут действовать на соседние клетки эндокринной железы (**паракринный** механизм) и даже на клетки, где они сами вырабатываются (**аутокринный** механизм). Резистентными к гормону могут быть любая из клеток-мишеней или все эти клетки.

Б. Факторы роста, такие, как фактор роста нервов, тромбоцитарный фактор роста или эпидермальный фактор роста, обычно не относят к гормонам. Однако это разграничение лишено смысла, поскольку факторы роста регулируют не только клеточную пролиферацию и дифференцировку, но и обмен веществ в клетках-мишенях. В свою очередь, многие гормоны (например, инсулин и СТГ) обладают как метаболическими, так и рост-регулирующими эффектами.

В. Формы резистентности к гормонам. Принято различать три формы резистентности: **пререцепторную** (вызванную факторами, присутствующими в крови), **рецепторную** (обусловленную нарушениями связывания гормона с рецептором) и **пострецепторную** (обусловленную нарушениями внутриклеточной передачи сигнала, возникающего при связывании гормона с рецептором). Эта классификация слишком схематична и, более того, неверна, так как присутствующие в крови факторы способны влиять как на функцию рецепторов, так и на пострецепторные процессы. Мы предлагаем иную классификацию, согласно которой нарушения чувствительности к гормонам могут быть разделены на **внутренние** и **внешние**.

1. Внутренние, или первичные, нарушения вызваны генетическими дефектами клеток-мишеней и сохраняются при культивировании этих клеток *in vitro*. Примером может служить инсулинорезистентность, обусловленная точечными мутациями гена рецептора инсулина. Обнаружено около 30 разных мутаций, которые нарушают связывание инсулина с рецептором, интернализацию гормон-рецепторного комплекса, аутофосфорилирование бета-субъединицы рецептора или фосфорилирование других белковых субстратов.

2. Внешние, или вторичные, нарушения обусловлены факторами, присутствующими в крови, исчезают после удаления этих факторов и не воспроизводятся *in vitro*. В качестве примера опять приведем некоторые формы инсулинорезистентности. К внешним факторам, ослабляющим действие инсулина, относятся: избыток контринсулярных гормонов, аутоантитела, блокирующие рецепторы инсулина, уремия. Приобретенная инсулинорезистентность при ожирении и инсулинонезависимом сахарном диабете чаще всего вызвана именно внешними факторами. На это указывает восстановление чувствительности к инсулину после диетотерапии и медикаментозного лечения. Существуют и наследственные формы инсулинорезистентности, обусловленной внешними нарушениями. Об этом свидетельствуют семейные исследования в популяциях с высокой частотой

инсулинонезависимого сахарного диабета (например, в племени индейцев Пима). В таких популяциях инсулинорезистентность является главным фактором риска инсулинонезависимого сахарного диабета. Вероятно, существует генетический дефект, который вызывает изменение состава сыворотки, приводящее к снижению чувствительности клеток-мишеней к инсулину. В табл. 2.1 внутренние и внешние причины инсулинорезистентности перечислены более подробно.

Г. Молекулярно-биологические исследования. За последнее десятилетие удалось локализовать и клонировать гены почти всех известных гормонов и факторов роста, их рецепторов и отдельных структурных звеньев пострецепторных сигнальных механизмов (см. табл. 2.2). Были открыты три универсальных механизма внутриклеточной передачи сигналов пептидных гормонов и доказано существование семейств рецепторов гормонов.

1. Внутриклеточная передача сигналов пептидных гормонов

а. Аутофосфорилирование рецептора по остаткам тирозина (так называемая тирозинкиназная активность рецептора) и фосфорилирование по тирозину других внутриклеточных белковых субстратов. С помощью этого механизма на клетки-мишени действуют **инсулин, ИФР-I, эпидермальный фактор роста и тромбоцитарный фактор роста**. Кроме того, сигналы инсулина и ИФР-I могут передаваться внутрь клетки с помощью второго посредника — инозит-фосфат-гликана.

б. Система цАМФ (аденилатциклазная система). Рецепторы пептидных гормонов, для которых вторым посредником служит цАМФ, структурно и функционально сопряжены с **G-белками** (белками, связывающими гуаниловые нуклеотиды). G-белки — это гетеротримеры, состоящие из субъединиц альфа, бета и гамма. Альфа-субъединица любого G-белка обеспечивает его связывание с рецептором, содержит ГТФ-связывающий участок и обладает ГТФазной активностью. Различают несколько разновидностей альфа-субъединиц, в том числе — альфа_s (G_{сальфа}) и альфа_i (G_{иальфа}), активирующие или инактивирующие внутриклеточный субстрат соответственно. Например, белок G_{сальфа} стимулирует аденилатциклазу, а белок G_{иальфа} ингибирует этот фермент. Белок G_{сальфа} опосредует передачу сигналов **ПТГ, ЛГ, ФСГ, ХГ, АКТГ, АДГ и глюкагона**. Связывание этих гормонов с рецепторами приводит к фосфорилированию или дефосфорилированию многочисленных внутриклеточных белков-мишеней, в том числе — белков, участвующих в специфических клеточных реакциях.

в. Фосфоинозитидная система. Передача сигналов от многих рецепторов, сопряженных с G-белками, происходит с помощью **инозитол-1,4,5-трифосфата** и **1,2-диацилглицерина**. Эти вещества образуются при гидролизе мембранного липида — фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата. Инозитол-1,4,5-трифосфат вызывает высвобождение **кальция** из внутриклеточных структур, а 1,2-диацилглицерин активирует **протеинкиназу С**. Инозитол-1,4,5-трифосфат и 1,2-диацилглицерин участвуют в регуляции клеточной пролиферации и дифференцировки и опосредуют действие многих гормонов, в частности — **АДГ** (через рецепторы типа V₁) и бомбезина.

2. Семейства рецепторов. Молекулярно-биологические исследования вскрыли гомологию аминокислотных последовательностей различных рецепторов, помогли понять эволюцию рецепторов и объединить их в семейства. Например, внеклеточный домен рецептора СТГ относится к семейству, включающему рецепторы пролактина, интерлейкинов-2, -3, -4, -6, -7, эритропоэтина и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора. Рецептор андрогенов локализуется внутри клетки

и принадлежит к семейству **лиганд-чувствительных регуляторов транскрипции**; это семейство включает также рецепторы ретиноевой кислоты, тиреоидных гормонов и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. После присоединения гормона к гормонсвязывающему домену такие рецепторы активируются и перемещаются в ядро. ДНК-связывающий домен активированного рецептора распознает регуляторную последовательность гена-мишени (так называемый лиганд-чувствительный элемент гена), взаимодействует с ней и стимулирует транскрипцию. Молекулярно-биологические исследования позволили охарактеризовать генетические дефекты рецепторов, лежащие в основе резистентности к гормонам (см. табл. 2.2).

Д. Нарушения специфичности взаимодействия гормона с рецептором. При резистентности к какому-либо гормону его концентрация в сыворотке, как правило, возрастает (иногда на несколько порядков) в соответствии с принципом отрицательной обратной связи. Постоянно повышенный уровень гормона может привести к запуску неспецифического механизма действия гормона (к **срыву специфичности**). Гормон, концентрация которого повышена, будет связываться не только со своими специфическими рецепторами, но и с рецепторами гомологичных гормонов или факторов роста. Срыв специфичности наблюдается не только при резистентности к гормонам. Например, при диабете беременных избыток инсулина вызывает макросомию плода, действуя через рецепторы ИФР-I. Некоторые опухоли секретируют ИФР-II, который связывается с рецепторами инсулина и вызывает гипогликемию. Избыток СТГ при акромегалии активирует рецепторы пролактина, что приводит к галакторее. Гиперинсулинемия при инсулинорезистентности вызывает гиперандрогению (синдром поликистозных яичников), acanthosis nigricans и гипертрофическую кардиомиопатию. Все эти эффекты инсулина опосредуются рецепторами ИФР-I.

III. Резистентность к пептидным гормонам

А. Инсулин

1. Ожирение и инсулинонезависимый сахарный диабет. Почти у всех больных инсулинонезависимым сахарным диабетом и у всех лиц с ожирением имеется инсулинорезистентность, однако ее патогенез точно не установлен. Инсулинорезистентность при инсулинонезависимом сахарном диабете проявляется нарушениями центральных и периферических механизмов действия инсулина: он не подавляет гликогенолиз и глюконеогенез в печени и не стимулирует поглощение и утилизацию глюкозы в жировой и мышечной тканях. Периферическая инсулинорезистентность у лиц с ожирением выражена в меньшей степени, чем у больных инсулинонезависимым сахарным диабетом. Число рецепторов инсулина при инсулинонезависимом сахарном диабете и ожирении снижено, однако это снижение обусловлено постоянной гиперинсулинемией, имеет физиологический характер и не считается причиной инсулинорезистентности. При нормальном или сниженном уровне инсулина у больных инсулинонезависимым сахарным диабетом число рецепторов инсулина не уменьшается. У лиц с ожирением и у больных инсулинонезависимым сахарным диабетом выявлено обратимое нарушение тирозинкиназной активности рецепторов инсулина в скелетных мышцах. Стимулируемый инсулином транспорт глюкозы в мышцах и жировых клетках нарушен как при ожирении, так и при инсулинонезависимом сахарном диабете, однако количество чувствительного к инсулину мембранного белка-переносчика глюкозы GLUT-4 в скелетных мышцах больных инсулинонезависимым сахарным диабетом остается нормальным. В племени индейцев Пима и в других популяциях с высокой частотой инсулинонезависимого сахарного диабета ведется поиск генетических дефектов, которые могли бы служить причиной предрасположенности:

дефектов гена инсулина, гена рецептора инсулина, гена GLUT-4. Этот поиск пока не дал существенных результатов. При обследовании семей, в которых наблюдаются случаи юношеского инсулинонезависимого сахарного диабета (MODY), были обнаружены мутации гена гексокиназы на 7-й хромосоме (см. гл. 43, п. V.A.3). Некоторые аллельные варианты этого гена оказались тесно сцепленными с гипергликемией.

2. Синдром множественных метаболических нарушений (синоним: метаболический синдром X). Компоненты синдрома: инсулинорезистентность, дислиппротеидемия, атеросклероз и артериальная гипертензия. Недавние эпидемиологические исследования показали, что гиперинсулинемия, обусловленная инсулинорезистентностью, является самостоятельным фактором риска атеросклероза. Патогенетическая роль гиперинсулинемии в развитии этих заболеваний не вызывает сомнений, поскольку известно, что инсулин стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, усиливает задержку натрия и воды почками, повышает симпатический тонус, увеличивает содержание холестерина ЛПОНП и уменьшает содержание холестерина ЛПВП. Механизм, посредством которого инсулин на фоне инсулинорезистентности вызывает все эти изменения, пока не открыт.

3. Внутренние (первичные) нарушения на уровне клеток-мишеней, как правило, приводят к тяжелой инсулинорезистентности. Такие нарушения описаны при некоторых редких наследственных синдромах.

а. Синдром инсулинорезистентности и acanthosis nigricans типа А

1) **Клиническая картина:** acanthosis nigricans; у молодых женщин — вирилизация, обусловленная гиперандрогенией яичникового происхождения.

2) **Этиология:** в некоторых случаях — мутации гена рецептора инсулина.

б. Синдром Рабсона—Менденхалла

1) **Клиническая картина:** как при синдроме инсулинорезистентности и acanthosis nigricans типа А, но включает еще дисплазию зубов, гиперплазию шишковидного тела и изменения других органов (например, дистрофию ногтей).

2) **Этиология:** в некоторых случаях — мутации гена рецептора инсулина.

в. Псевдоакромегалия

1) **Клиническая картина:** как при синдроме инсулинорезистентности и acanthosis nigricans типа А, но включает еще увеличение конечностей, огрубление черт лица, гипертрофию мышц, мышечные спазмы, увеличение межзубных промежутков и другие признаки акромегалии.

2) **Этиология:** возможно, мутации гена рецептора инсулина или другие дефекты клеток-мишеней.

г. Лепречаунизм (синдром Донохью)

1) **Клиническая картина:** синдром характерен для детей, родившихся от близкородственных браков; наследование аутосомно-рецессивное; внутриутробная и постнатальная задержка развития; низкорослость; гротескное лицо; липодистрофия; мышечная слабость; acanthosis nigricans; гиперандрогения яичникового происхождения; преждевременное половое развитие; гипертрофическая кардиомиопатия; смерть в молодом возрасте.

2) **Этиология:** мутации гена рецептора инсулина; возможно, в сочетании с дефектами рецепторов ИФР-I и эпидермального фактора роста.

д. Врожденная генерализованная липодистрофия (синдром Сейпа—Лоуренса)

1) **Клиническая картина:** как при синдроме инсулинорезистентности и acanthosis nigricans типа А, но включает еще атрофию жировой клетчатки по всему телу, спланхномегалию, гипертрофическую кардиомиопатию, акромегалию и гипертриглицеридемию.

2) **Этиология:** возможно, мутации гена рецептора инсулина или другие дефекты клеток-мишеней.

е. Сегментарная липодистрофия

1) **Клиническая картина:** сегментарная атрофия или гипертрофия жировой ткани; признаки, характерные для синдрома инсулинорезистентности и acanthosis nigricans типа А; гепатоспленомегалия; гипертрофическая кардиомиопатия; признаки акромегалии; гипертриглицеридемия.

2) **Этиология:** возможно, мутации гена рецептора инсулина или другие дефекты клеток-мишеней.

4. Внешние (вторичные) нарушения

а. **Физиологические состояния:** пубертатный период (инсулинорезистентность — следствие повышенной секреции СТГ), беременность, пожилой возраст.

б. **Эндокринные болезни:** синдром Кушинга (глюкокортикоиды), акромегалия (СТГ), феохромоцитома (катехоламины), глюкагонома (глюкагон), тиреотоксикоз, гипотиреоз, гиперпаратиреоз.

в. **Другие патологические состояния:** инфекция, стресс, голодание, уремия, цирроз печени, кетоацидоз.

г. **Антитела, блокирующие рецепторы инсулина:** обнаружены у лиц с аутоиммунными заболеваниями, в частности — при **синдроме инсулинорезистентности и acanthosis nigricans типа Б** и **атаксии-телеангиэктазии**.

Б. СТГ

1. **Общие сведения.** Клонированы кДНК рецепторов СТГ человека, кролика, мыши, крысы, овцы, коровы и свиньи. Эти кДНК кодируют аминокислотную последовательность, включающую сигнальный пептид (18—24 аминокислоты) и собственно рецептор (614—626 аминокислот). Зрелый рецептор СТГ состоит из внеклеточного гормонсвязывающего домена (содержит около 250 аминокислот), трансмембранного домена (10—20 аминокислот) и внутриклеточного домена (около 350 аминокислот). N-концевая аминокислотная последовательность **СТГ-связывающего белка**, присутствующего в крови, идентична последовательности гормонсвязывающего домена рецептора СТГ. Как образуется СТГ-связывающий белок — путем альтернативного сплайсинга мРНК рецептора СТГ или путем протеолиза зрелого рецептора, — неизвестно. У человека обнаружен один ген рецептора СТГ, он локализуется на 5-й хромосоме и содержит не менее 87 000 нуклеотидов.

2. Внутренние (первичные) нарушения

а. Карликовость Ларона

1) **Клиническая картина:** болезнь характерна для детей, родившихся от близкородственных браков; наследование аутосомно-рецессивное; задержка роста в постнатальном периоде и низкорослость у взрослых; диспропорции лица и черепа; высокий уровень СТГ в детском возрасте; низкий уровень ИФР-

I; почти всегда значительное снижение уровня СТГ-связывающего белка; лечение соматропином малоэффективно.

- 2) Этиология.** В одном из исследований у 2 из 9 больных выявили крупные делеции в гене СТГ. В другом исследовании обнаружили замену одной аминокислоты в гормонсвязывающем домене рецептора СТГ. Известно 3 случая, когда выпадение нескольких аминокислот в гормонсвязывающем домене было обусловлено возвратными нонсенс-мутациями гена рецептора СТГ. Еще один дефект выявлен у 36 из 37 больных из Эквадора: это мутация 180-го кодона в 6-м экзоне гена рецептора СТГ, приводящая к нарушению сплайсинга мРНК рецептора и к выпадению 8 аминокислот из гормонсвязывающего домена. Наконец, описан больной, у которого имелись две аминокислотные замены во внутриклеточном домене рецептора СТГ.

б. Африканские пигмеи

- 1) Телосложение и обмен веществ.** Очень низкий рост взрослых пигмеев, по-видимому, является приспособлением для выживания в джунглях; определенную роль может играть периодическое голодание. У африканских пигмеев уровень СТГ в сыворотке не повышен, а содержание ИФР-связывающего белка типа 3 и СТГ-связывающего белка снижено. В-лимфоциты пигмеев, трансформированные вирусом Эпштейна—Барр *in vitro*, при стимуляции СТГ секретируют меньше ИФР-I, чем трансформированные В-лимфоциты африканцев нормального роста. Низкий уровень СТГ-связывающего белка обнаружен также у представителей другой популяции низкорослых людей — жителей горы Ок (Папуа — Новая Гвинея).

- 2) Механизм.** В двух популяциях пигмеев выявили полиморфизм длины рестрикционных фрагментов гена рецептора СТГ, редко встречающийся в других африканских популяциях. Однако недавние исследования показали, что нуклеотидная последовательность гена рецептора СТГ у пигмеев не отличается от последовательности этого гена у людей нормального роста. Таким образом, механизм резистентности к СТГ у пигмеев остается невыясненным.

- 3. Внешние (вторичные) нарушения.** Обратимая резистентность к СТГ иногда наблюдается при **голодании**. Эта форма резистентности к СТГ легко моделируется в опытах на крысах (при исключении белка из рациона).

В. ИФР-I

- 1. Общие сведения.** Основным источником ИФР-I является печень. Продукция ИФР-I в печени усиливается при повышении уровня СТГ. ИФР-I опосредует рост-стимулирующее действие СТГ и, таким образом, является типичным гормоном. Кроме того, ИФР-I играет важнейшую роль в аутокринной и паракринной регуляции разных функций клеток. ИФР-I и рецепторы ИФР-I обнаружены во многих тканях. Как ИФР-I, так и ИФР-II связываются с рецепторами ИФР-I, с рецепторами ИФР-II/маннозо-6-фосфата, а также (хотя и в меньшей степени) с рецепторами инсулина и активируют все перечисленные рецепторы. Рецептор ИФР-I сходен с рецептором инсулина и состоит из двух внеклеточных гормонсвязывающих альфа-субъединиц, содержащих богатые цистеином домены, и двух трансмембранных бета-субъединиц, содержащих тирозинкиназные домены. ИФР-I и ИФР-II присутствуют в плазме преимущественно в виде комплексов со специфическими связывающими белками. Наиболее распространен ИФР-связывающий белок типа 3. Синтез этого белка с молекулярной массой 150 000, содержащего три полипептидные цепи, регулируется СТГ. Роль ИФР-связывающих белков не до конца ясна, хотя известно, что почти все

они препятствуют связыванию ИФР с рецепторами и тем самым подавляют действие ИФР на клетки-мишени.

2. Внутренние (первичные) нарушения

- а. При обследовании детей с задержкой роста (но без пороков развития) в двух случаях обнаружили резистентность к ИФР-I и повышение концентрации ИФР-I в сыворотке. Чтобы установить причину резистентности к ИФР-I, исследовали его связывание с аутологичными фибробластами. В одном случае уровень связывания ИФР-I с аутологичными фибробластами был в 2 раза ниже, чем с фибробластами детей без задержки роста. Во втором случае аутологичные фибробласты оказались резистентными к ИФР-I из-за нарушений продукции ИФР-I-связывающих белков и их связывания с клетками.
- б. У нескольких больных с внутриутробной или постнатальной задержкой развития обнаружили дистальные делеции в длинном плече 15-й хромосомы либо кольцевую 15-ю хромосому; в любом случае хромосомная aberrация захватывала локус, кодирующий рецептор ИФР-I.

3. Внешние (вторичные) нарушения

- а. **Голодание** приводит к обратимому снижению уровня ИФР-I и развитию преходящей резистентности к ИФР-I. Опыты на крысах показали, что при белковом голодании развивается резистентность как к ИФР-I, так и к СТГ.
- б. Одной из причин задержки роста при **ХПН** является резистентность к ИФР-I, обусловленная повышением уровня ИФР-связывающих белков. В таких случаях резистентность к ИФР-I удается преодолеть с помощью высоких доз [соматропина](#).
- в. **Сахарный диабет**. В сыворотке детей, больных инсулинозависимым сахарным диабетом, обнаружено вещество, подавляющее действие ИФР-I. Предполагают, что резистентность к ИФР-I, вызванная этим веществом, служит причиной **синдрома Мориака** (задержки роста у детей с инсулинозависимым сахарным диабетом). При инсулинонезависимом сахарном диабете и ожирении наблюдается резистентность мышечной ткани к ИФР-I: поглощение глюкозы мышечными клетками *in vitro* не усиливается в присутствии ИФР-I.

Г. АКТГ

1. **Общие сведения.** Клонированы кДНК человеческого рецептора АКТГ и кДНК рецепторов МСГ — гормона, сходного с АКТГ. Ген рецептора АКТГ AСТHR/МС2R локализуется на 18-й хромосоме. Рецептор содержит 297 аминокислот и состоит из 4 субъединиц. Генетические дефекты рецепторов АКТГ или внутриклеточной передачи сигнала АКТГ приводят к резистентности к этому гормону и лежат в основе редких форм врожденной первичной надпочечниковой недостаточности.

2. Синдромы резистентности к АКТГ

- а. **Изолированная резистентность к АКТГ** (синонимы: семейный дефицит глюкокортикоидов, врожденная резистентность к АКТГ). Этот синдром встречается редко (описано около 150 больных), наследуется аутосомно-рецессивно и, как правило, обусловлен инактивирующими мутациями гена рецептора АКТГ. У некоторых больных такие мутации не обнаруживаются. Вероятно, в этих случаях причиной синдрома являются мутации других генов, нарушающие внутриклеточную передачу сигнала АКТГ. Клиническая картина: гиперпигментация, признаки глюкокортикоидной недостаточности, гипогликемия. При биопсии надпочечников выявляется гипоплазия или аплазия пучковой и сетчатой зоны коры надпочечников. Уровень АКТГ в плазме значительно повышен, а уровень кортизола снижен и не повышается при введении

тетракозактида. Уровень альдостерона у большинства больных нормальный. Лечение кортикотропином и тетракозактидом неэффективно.

- б. Синдром Олгрова** также наследуется аутосомно-рецессивно и, кроме резистентности к АКГГ, включает ахалазию кардии и нарушение слезоотделения (алакримию). Поэтому синдром называют также **синдромом трех А** (по первым буквам названий основных компонентов). Описано около 70 больных. Мутации гена рецептора АКГГ не выявлены ни у одного больного, но обнаружено сцепление с некоторыми генами на 12q13. Другие компоненты синдрома: гиперпигментация, признаки глюкокортикоидной недостаточности, тяжелые приступы гипогликемии в детском возрасте (иногда со смертельным исходом), неврологические нарушения, умственная отсталость, гиперкератоз ладоней и подошв.

Д. Гонадотропные гормоны

- 1. Общие сведения.** Обнаружено и клонировано несколько генов, кодирующих рецепторы ЛГ и ХГ. Все эти гены локализируются на 2-й хромосоме. Ген рецептора ФСГ также клонирован; он локализуется на 14-й хромосоме. Рецепторы ЛГ и ХГ — одни из самых крупных рецепторов, сопряженных с G-белками. Каждый рецептор ЛГ и ХГ состоит из внеклеточного домена, трансмембранного домена, содержащего 7 субъединиц, и внутриклеточного домена. Структура рецептора ФСГ изучена хуже. Рецепторы ЛГ и ХГ и рецепторы ФСГ обнаружены не только в половых железах, но и во многих других органах. Генетические дефекты рецепторов гонадотропных гормонов приводят к нарушениям полового развития и вторичному гипогонадизму.
- 2. Синдром резистентных яичников.** Это редкая форма первичной яичниковой недостаточности, обусловленная нечувствительностью клеток яичников к гонадотропным гормонам. Клиническая картина: первичная или вторичная аменорея, первичное бесплодие, нормальное развитие внутренних и наружных половых органов. Уровень ФСГ в сыворотке повышен; уровни эстрогенов снижены незначительно. Часть эстрогенов синтезируется в яичниках, часть образуется из андрогенов в периферических тканях. Яичники обычно уменьшены, при биопсии в них обнаруживается множество примордиальных фолликулов, но атретические фолликулы отсутствуют. По этому признаку синдром резистентных яичников отличают от преждевременной менопаузы. Самая распространенная причина синдрома — мутации генов рецепторов ЛГ и ХГ. Другая причина — появление аутоантител, блокирующих рецепторы ЛГ, ХГ и ФСГ.
- 3. Точечные мутации гена рецептора ЛГ и ХГ у лиц с генотипом 46,XY могут быть причиной мужского псевдогермафродитизма, первичного гипогонадизма или микропени.** Описано несколько больных мужского пола с первичной тестикулярной недостаточностью и микропенией, у которых введение человеческого ХГ лишь незначительно усиливало секрецию тестостерона. При этом в биоптате семенников обнаруживали нормальные количества клеток Лейдига и сперматогенные клетки на разных стадиях развития. Связывание человеческого ХГ с гомогенатом ткани семенников было ниже, чем в норме. Установили, что в таких случаях резистентность к ХГ обусловлена дефектами рецепторов ЛГ и ХГ на клетках Лейдига.

Е. АДГ

- 1. Общие сведения.** Антидиуретическое действие АДГ опосредуется рецепторами типа V_2 , функционально сопряженными с G-белками, а сосудосуживающее действие — рецепторами типа V_1 , сопряженными с фосфоинозитидной системой.

Гены рецепторов АДГ клонированы; ген рецептора типа V_2 локализуется на X-хромосоме.

2. Нефрогенный несахарный диабет. Это заболевание может быть наследственным и приобретенным. В обоих случаях дистальные каналцы и собирательные трубочки почек резистентны к действию АДГ. **Наследственный нефрогенный несахарный диабет** — редкое, сцепленное с X-хромосомой заболевание. В семьях, где выявляется это заболевание, поражено 50% мужчин. Чаще наблюдается полная резистентность к АДГ, хотя встречаются варианты заболевания с частичной резистентностью. **Приобретенный нефрогенный несахарный диабет** может быть вызван любыми факторами, нарушающими связывание АДГ с рецепторами или внутриклеточную передачу сигнала АДГ. Распространенные причины приобретенного нефрогенного несахарного диабета:

а. Лекарственные средства: литий, демеклоциклин, диуретики (блокируют аденилатциклазу и образование цАМФ).

б. Электролитные нарушения: гипокалиемия стимулирует образование простагландина E_2 и тем самым препятствует активации аденилатциклазы. Гиперкальциемия блокирует взаимодействие рецепторов АДГ с аденилатциклазой.

в. Осмотический диурез: сахарный диабет, уменьшение числа нефронов при нефрите.

г. Болезни почек: постобструктивный диурез, почечный канальцевый ацидоз, пиелонефрит, некроз почечных сосочков, серповидноклеточная анемия.

д. Тиреотоксикоз: усиление клубочковой фильтрации.

Ж. ПТГ

1. Общие сведения. Обнаружено 2 типа рецепторов ПТГ и ПТГ-подобных пептидов. Ген рецептора типа 1 (PTHr1) локализуется на коротком плече 3-й хромосомы, а ген рецептора типа 2 (PTHr2) — на длинном плече 2-й хромосомы. Оба гена клонированы. Передача сигнала от рецепторов ПТГ опосредуется белком $G_{\text{сальфа}}$, ген которого локализуется в теломерной области длинного плеча 20-й хромосомы.

2. Синдромы резистентности к ПТГ. При всех этих синдромах на фоне **повышенного уровня ПТГ** наблюдается **гипокальциемия** и **гиперфосфатемия**. Поэтому их обозначают общим термином **псевдогипопаратиреоз**. Описано несколько форм псевдогипопаратиреоза, и все они обусловлены внутренними нарушениями передачи сигнала ПТГ.

а. При псевдогипопаратиреозе типа Ia снижен синтез или нарушена активность субъединицы $G_{\text{сальфа}}$; наблюдается резистентность не только к ПТГ, но и ко многим другим гормонам (в частности, к ТТГ, глюкагону, гонадотропным гормонам). Описаны двое больных из одной семьи, у которых имелась точечная мутация в одном из аллелей, кодирующих $G_{\text{сальфа}}$.

б. При псевдогипопаратиреозе типа Ib сохраняется нормальная активность $G_{\text{сальфа}}$; резистентность к другим гормонам отсутствует. Возможная причина: дефект рецептора ПТГ.

в. При псевдогипопаратиреозе типа Ic активность $G_{\text{сальфа}}$ не нарушена, но наблюдается резистентность к другим гормонам. Возможная причина: нарушение внутриклеточной передачи сигнала ПТГ на пострецепторном уровне.

Для псевдогипопаратиреоза типов Ia и Ic характерен комплекс симптомов, который принято называть **наследственной остеодистрофией Олбрайта** (лунообразное лицо, задержка роста, ожирение, брахидактилия, множественные очаги подкожного обызвествления или оссификации).

3. Ангиотензин II

- 1. Общие сведения.** Ангиотензин II оказывает мощное сосудосуживающее действие; его рецепторы присутствуют в головном мозге, почках и гладких мышцах сосудов. В передаче сигнала ангиотензина II участвуют G-белки и фосфоинозитидная система. В гладких мышцах сосудов преобладают рецепторы ангиотензина II типа 1. Ген рецептора типа 1 локализуется в длинном плече 3-й хромосомы; нуклеотидная последовательность гена и аминокислотная последовательность рецептора расшифрованы.
- 2. Резистентность к сосудосуживающему действию ангиотензина II** наблюдается при **синдроме Бартера**. Синдром наследуется аутосомно-рецессивно и включает множество нарушений. Первичное звено патогенеза — **потеря способности почек задерживать калий**. Возможные причины: нарушение функции почечных канальцев, нарушение реабсорбции хлоридов в петле Генле (приводит к увеличению поступления натрия и воды в дистальные отделы канальца, где происходит секреция калия), гипوماгнемия. Потеря калия вызывает многочисленные метаболические и гормональные сдвиги.
 - а.** Нарушение транспорта веществ через клеточные мембраны.
 - б.** Усиление продукции сосудорасширяющих простагландинов.
 - в.** Снижение секреции альдостерона.
 - г.** Повышение продукции простагландинов в почках (эти простагландины усиливают синтез альдостерона как непосредственно, так и за счет стимуляции продукции ренина и ангиотензина II).

Гипокалиемия подавляет, а повышение уровня ангиотензина II усиливает секрецию альдостерона. При синдроме Бартера уровень ангиотензина II повышен, поэтому содержание альдостерона в сыворотке возрастает. Альдостерон вызывает дальнейшее усиление потери калия в почках и активирует калликреин. Калликреин и сосудорасширяющие простагландины блокируют сосудосуживающий эффект ангиотензина II, поэтому АД находится в пределах нормы. Резистентность к сосудосуживающему действию ангиотензина II встречается не только при синдроме Бартера, но и при других гипокалиемических состояниях: неукротимой рвоте, беременности, циррозе печени, нефротическом синдроме и надпочечниковой недостаточности. Чувствительность к ангиотензину II у больных с синдромом Бартера повышается или полностью восстанавливается после нормализации объема внеклеточной жидкости и при лечении ингибиторами простагландинсинтетазы (аспирином, индометацином) или пропранололом (даже если гипокалиемия сохраняется). Следовательно, резистентность сосудов к ангиотензину II при синдроме Бартера обусловлена **внешними** (вторичными) нарушениями передачи сигнала ангиотензина II.

И. Катехоламины

- 1. Общие сведения.** Передача сигналов катехоламинов опосредуется адренорецепторами. Классификация адренорецепторов основана на различиях их чувствительности к стимуляторам и блокаторам. Различают альфа- и бета-адренорецепторы. Бета-адренорецепторы подразделяют на подтипы бета₁, бета₂ и бета₃. Все бета-адренорецепторы сопряжены с белком G_{сальфа}; их активация стимулирует аденилатциклазу и усиливает поступление кальция в клетки. Альфа-адренорецепторы также подразделяют на подтипы альфа₁ и альфа₂. Передача сигнала от альфа₁-адренорецепторов опосредуется белком G_q и фосфоинозитидной системой, но не аденилатциклазой. Альфа₂-адренорецепторы сопряжены с белком G_i; их

активация приводит к подавлению синтеза цАМФ и поступления кальция в клетки. Гены всех подтипов адренорецепторов клонированы.

- 2. Резистентность к катехоламинам.** Количество бета₁-адренорецепторов в миокарде и их чувствительность к стимуляторам снижаются при **сердечной недостаточности**. Уменьшение количества рецепторов обусловлено повышением содержания норадреналина в крови или в самом миокарде. Выбросы катехоламинов во время приступов бронхиальной астмы, при преждевременных родах и шоке также приводят к снижению чувствительности бета-адренорецепторов к стимуляторам и к исчезновению терапевтического эффекта бета-адреностимуляторов. Во всех этих случаях резистентность к катехоламинам обусловлена **внешними** (вторичными) нарушениями.

IV. Резистентность к непептидным гормонам

A. Витамин D

- 1. Общие сведения.** Аминокислотная последовательность рецептора 1,25(OH)₂D₃ расшифрована. Этот цитоплазматический рецептор с молекулярной массой 50 000 включает С-концевой гормонсвязывающий домен (обладающий высоким сродством и стереоспецифичностью к 1,25(OH)₂D₃) и богатый цистеином ДНК-связывающий домен, содержащий атомы цинка.
- 2. Витамин-D-зависимый рахит типа II** (наследственный 1,25(OH)₂D₃-резистентный рахит). Это редкая форма рахита. Клиническая картина: раннее начало заболевания, задержка роста, гипокальциемия, гипофосфатемия, гиперкальциурия, вторичный гиперпаратиреоз, **повышение уровня 1,25(OH)₂D₃ в сыворотке**. Нередко наблюдаются тяжелый кариес и гипоплазия зубов, а также нарушение роста волос на голове и туловище. Болезнь часто встречается в семьях, где распространены близкородственные браки, и поражает лиц обоего пола, что свидетельствует об аутосомно-рецессивном характере наследования. Лечение кальцитриолом, как правило, неэффективно (даже если назначают очень высокие дозы). Для выяснения механизмов резистентности исследовали связывание 1,25(OH)₂D₃ с фибробластами кожи больных. Установили, что резистентность к 1,25(OH)₂D₃ может быть обусловлена как полным отсутствием рецепторов гормона, так и дефектами гормонсвязывающего или ДНК-связывающего доменов рецептора (см. также гл. 24, п. XXIV.Б.3).

Б. Андрогены

- 1. Общие сведения.** Рецептор андрогенов состоит из 910 аминокислот. Нуклеотидная последовательность гена рецептора расшифрована; он локализуется на X-хромосоме и содержит более 90 000 нуклеотидов.
- 2. Резистентность к андрогенам** — распространенная причина **мужского псевдогермафродитизма** (у лиц с кариотипом 46,XY). Резистентность к андрогенам проявляется как в полной, так и в неполной формах (см. также табл. 19.1).
 - а. Тестикулярная феминизация** развивается при полной резистентности к андрогенам. У взрослых больных — женский фенотип, первичная аменорея, лобковое и подмышечное оволосение скудное или отсутствует, молочные железы сформированы по женскому типу и обычно хорошо развиты. У девочек пубертатного возраста наблюдается отсутствие менархе. Иногда заболевание диагностируют у девочек младшего возраста, когда в паховой грыже обнаруживают яичко. В любом случае влагалище оканчивается слепо, внутренние половые протоки (матка, маточные трубы, семявыносящий и семявыбрасывающий протоки) не развиваются. Отсутствие внутренних половых протоков объясняется

тем, что в эмбриогенезе фактор регрессии мюллеровых протоков вырабатывается клетками Сертоли в нормальных количествах, но резистентность к андрогенам препятствует формированию вольфовых протоков. Количество извитых семенных канальцев и клеток Лейдига в яичках нормальное или повышенное, но сперматогенез не идет. В пубертатном периоде высок риск рака яичка, поэтому показана профилактическая орхиэктомия.

б. Неполные формы резистентности к андрогенам (объединяются под названием **синдрома Рейфенштейна**) проявляются по-разному — от мужского фенотипа с мошоочно-промежностной гипоспадией, азооспермией и развитием молочных желез в пубертатном периоде до типично женского фенотипа с частичным сращением половых губ, гипертрофией клитора и нормальным развитием молочных желез и оволосением лобка (но во всех этих случаях кариотип больного — 46,XY). Некоторые изолированные аномалии наружных половых органов (гипоспадия, микропения) также могут быть следствием резистентности к андрогенам.

У больных с разными формами резистентности к андрогенам выявлен ряд мутаций гена рецептора андрогенов. Как правило, это точечные мутации, приводящие к появлению неправильных терминирующих кодонов (которые вызывают преждевременную остановку синтеза полипептидной цепи рецептора) или к появлению одиночных аминокислотных замен в гормонсвязывающем или ДНК-связывающем доменах рецептора. Четкие связи между молекулярными дефектами и клиническими проявлениями не установлены.

В. Эстрогены

- 1. Общие сведения.** Ген рецептора эстрогенов клонирован; рецептор содержит 595 аминокислот.
- 2. Резистентность к эстрогенам** свойственна некоторым вариантам рака молочной железы (так называемым рецептор-отрицательным вариантам). Исследование опухолевых клеток *in vitro* помогает выбрать лечение: при резистентности опухоли к эстрогенам вместо гормональной терапии может быть назначена химиотерапия.

Г. Прогестерон

- 1. Общие сведения:** кДНК, кодирующая рецептор прогестерона человека, клонирована; рецептор содержит 984 аминокислоты.
- 2. Резистентность к прогестерону** встречается редко. Описаны два случая, когда резистентность к этому гормону могла быть причиной бесплодия. У двух женщин содержание эстрогенов и прогестерона в крови было нормальным, но созревание эндометрия в лютеиновой фазе менструального цикла было нарушено. У одной женщины число рецепторов прогестерона в эндометрии снижалось на 14-й день лютеиновой фазы. Как правило, при резистентности к стероидным гормонам их концентрация в сыворотке повышается (по принципу отрицательной обратной связи). Между тем у обеих женщин уровень прогестерона не был повышенным.

Д. Глюкокортикоиды

- 1. Общие сведения.** Ген рецептора глюкокортикоидов клонирован; он локализуется на 5-й хромосоме.
- 2. Резистентность к глюкокортикоидам**
 - а. Семейная резистентность к глюкокортикоидам** (генерализованная первичная резистентность к глюкокортикоидам). Под этим названием объединяют несколько редких заболеваний с аутосомно-доминантным наследованием и сходной клинической картиной. Уровни АКТГ в плазме и кортизола в сыворотке значительно выше нормы, но проявления синдрома Кушинга отсутствуют. В

редких случаях наблюдаются артериальная гипертония и гипокалиемия, гирсутизм, легкая вирилизация и нарушения менструального цикла. При исследовании связывания глюкокортикоидов с фибробластами больных *in vitro* в нескольких случаях обнаружили уменьшение числа рецепторов глюкокортикоидов либо снижение сродства рецепторов к гормонам. В трансформированных вирусом Эпштейна—Барр *in vitro* В-лимфоцитах двух больных обнаружили снижение уровня мРНК рецептора глюкокортикоидов и специфический вариант полиморфизма длины рестрикционных фрагментов ДНК.

- б.** При некоторых **психических расстройствах** (депрессии, нервной анорексии, психозах) концентрация кортизола в сыворотке достигает уровня, характерного для синдрома Кушинга, однако другие проявления этого синдрома отсутствуют, что свидетельствует о резистентности к глюкокортикоидам. В данном случае резистентность обусловлена внешними (вторичными) нарушениями.
- в.** Повышение уровня кортизола в сыворотке было недавно обнаружено у взрослых больных **СПИДом** с симптомами глюкокортикоидной недостаточности. Хотя число рецепторов глюкокортикоидов на лимфоцитах этих больных было понижено, предположили, что резистентность к этим гормонам обусловлена внешними (вторичными) нарушениями. Патофизиологическое значение резистентности к глюкокортикоидам у больных СПИДом не выяснено.

Е. Минералокортикоиды

- 1. Общие сведения.** Рецепторы минералокортикоидов обнаружены в дистальных канальцах почек, потовых и слюнных железах и в слизистой толстой кишки. Ген рецептора минералокортикоидов кодирует белок (984 аминокислоты), который обладает структурными особенностями, общими для рецепторов стероидных гормонов, и весьма сходен с рецептором глюкокортикоидов.
- 2. Псевдогипоальдостеронизм.** Известны две формы заболевания с разной клинической картиной.

а. Псевдогипоальдостеронизм типа I встречается у грудных детей. Ведущее нарушение — потеря соли, которую удается компенсировать введением натрия, но не минералокортикоидами. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно и сопровождается резистентностью многих тканей к минералокортикоидам. По-видимому, псевдогипоальдостеронизм типа I вызван частичным или полным нарушением связывания альдостерона с рецепторами. Эта гипотеза подтверждается исследованиями связывания альдостерона с моноцитами больных. Во всех случаях отмечается артериальная гипотония и резкое повышение уровня альдостерона; почти всегда увеличена АРП. Как правило, дети старше 1 года уже не нуждаются в солевых добавках, хотя дефекты рецепторов альдостерона сохраняются в течение всей жизни. На этом основании предполагают, что у грудных детей и у взрослых механизмы задержки натрия в проксимальных канальцах почек различаются и формируются в онтогенезе постепенно. Генетические дефекты, лежащие в основе псевдогипоальдостеронизма типа I, пока не выявлены.

б. Псевдогипоальдостеронизм типа II характеризуется стойкой гиперкалиемией, не поддающейся лечению минералокортикоидами, и артериальной гипертонией. Причины этого заболевания неизвестны.

Ж. Тиреоидные гормоны

- 1. Общие сведения.** Три десятилетия назад было показано, что эффекты T_4 и T_3 опосредуются внутриклеточными рецепторами. Позднее идентифицировали гены рецепторов тиреоидных гормонов: протоонкоген *c-erb A*-альфа на 17-й хромосоме

(кодирующий рецептор типа альфа) и протоонкоген c-erb A-бета на 3-й хромосоме (кодирующий рецептор типа бета). Затем установили, что ген c-erb A-бета кодирует белок, связывающий T_4 и T_3 и обладающий высоким сродством к этим гормонам.

2. Синдромы резистентности к тиреоидным гормонам. Известно три таких синдрома.

а. Генерализованная резистентность к тиреоидным гормонам

характеризуется повышением уровней свободных T_4 и T_3 в сыворотке и резистентностью всех тканей-мишеней к этим гормонам. Обычно при повышении уровней свободных T_4 и T_3 концентрация ТТГ в сыворотке снижается (по принципу отрицательной обратной связи). Однако при генерализованной резистентности к тиреоидным гормонам содержание ТТГ в сыворотке нормальное или увеличено и регулируется тиролиберином. Другие компоненты синдрома: низкорослость, зернистость или истощенность эпифизов на рентгенограмме (из-за отсутствия эффекта тиреоидных гормонов оксификация эпифизов происходит неравномерно), другие аномалии опорно-двигательной системы и соматические аномалии. Резистентность органов-мишеней (костей, мозга, печени, сердца, гипофиза) к тиреоидным гормонам у разных больных различается. В частности, весьма разнообразны могут быть нарушения интеллекта: от нарушения внимания до умственной отсталости. Синдром наследуется, как правило, аутосомно-доминантно. В некоторых семьях обнаружена мутация гена c-erb A-бета в последовательности, кодирующей домен рецептора, связывающий T_4 и T_3 . Такие мутации относятся к классу **доминантно-негативных** (мутантная форма рецептора присутствует в клетках вместе с нормальным рецептором и блокирует активность нормального рецептора). По-видимому, компенсаторное повышение уровня T_4 и T_3 обусловлено наличием мутантных рецепторов во многих тканях (т. е. доминантно-негативным ингибированием нормальных рецепторов).

б. У большинства больных с синдромом генерализованной резистентности к тиреоидным гормонам нет клинических признаков тиреотоксикоза, а у некоторых больных даже отмечается гипотиреоз. Напротив, при **избирательной резистентности гипофиза к тиреоидным гормонам** наблюдается тиреотоксикоз. Этот вариант заболевания наследуется, как правило, аутосомно-доминантно и тоже характеризуется нормальным уровнем ТТГ в сыворотке. У одного из больных обнаружили мутацию в 311-м кодоне гена рецептора тиреоидных гормонов, вызывающую нарушение связывания T_3 . Однако присутствие мутантной формы рецептора не влияло на активность нормальных рецепторов. По-видимому, развитие заболевания у этого больного было обусловлено не доминантно-негативной мутацией гена рецептора T_4 и T_3 , а каким-то другим генетическим дефектом.

в. Очень редко встречается **частичная периферическая резистентность к тиреоидным гормонам**, приводящая к гипотиреозу. Известен один случай: у больного после тиреоэктомии удавалось поддерживать эутиреоз только путем введения очень высоких доз лиотиронина; уровень ТТГ в сыворотке при этом снижался. Причины и механизмы развития этой формы резистентности к тиреоидным гормонам не выяснены.

Литература

1. Allgrove J, et al. Familial glucocorticoid deficiency with achalasia of the cardia and deficient tear production. *Lancet* 8077:1284, 1978.
2. Arai K, Chrousos GP. Syndromes of glucocorticoid and mineralocorticoid resistance. *Steroids* 60:173, 1995.
3. Bichet DG. Nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Med* 105:431, 1998.
4. Bolander FF. *Molecular Endocrinology*. San Diego: Academic Press, Inc., 1989. P. 78.
5. Clark AJ, et al. Familial glucocorticoid deficiency: one syndrome, but more than one gene. *J Mol Med* 75:394, 1997.
6. Dufau ML. The luteinizing hormone receptor. *Annu Rev Physiol* 60:461, 1998.
7. Feldman D, Malloy PJ. Hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets Molecular basis and implications for the role of 1,25(OH)₂D₃ in normal physiology. *Mol Cell Endocrinol* 72:C57—C62, 1990.
8. Geffner ME, Golde DW. Selective insulin action on skin, ovary, and heart in insulin-resistant states. *Diabetes Care* 11:500, 1988.
9. Gelbert L, et al. Chromosomal localization of the parathyroid hormone/parathyroid hormone-related protein receptor gene to human chromosome 3p21.1-p24.2. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1046, 1994.
10. LeRoith D, et al. Insulinlike growth factors and their receptors as growth regulators in normal physiology and pathologic states. *Trends Endocrinol Metab* 2:134, 1991.
11. McKusick VA. Mapping the genes for hormones and growth factors and the mutations causing disorders of growth. *Growth Genet Horm* 5:1, 1989.
12. Michell RH. Post-receptor signalling pathways. *Lancet* 1:765, 1989.
13. Okusa MD, Bia MJ. Bartter's syndrome. In MP Cohen, PP Foa (eds), *Hormone resistance and other endocrine paradoxes*. New York: Springer, 1987. Pp. 231.
14. Stavrou SS, et al. A novel mutation of the human luteinizing hormone receptor in 46XY and 46XX sisters. *J Clin Endocrinol Metab* 83:2091, 1998.
15. Taylor SI. Molecular mechanisms of insulin resistance: Lesson from patients with mutations in the insulin receptor gene. *Diabetes* 41:1473, 1992.
16. Theriault A, et al. Regional chromosomal assignment of the human glucocorticoid receptor gene to 5q31. *Hum Genet* 83:289, 1989.
17. Tsai-Morris CH, et al. A novel human luteinizing hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 83:288, 1998.
18. Usala SJ, Weintraub BD. Thyroid hormone resistance syndromes. *Trends Endocrinol Metab* 2:140, 1991.
19. Usdin TB, et al. Assignment of the human PTH2 receptor gene (PTHR2) to chromosome 2q33 by fluorescence in situ hybridization. *Genomics* 37:140, 1996.
20. Van Dop C. Pseudohypoparathyroidism: Clinical and molecular aspects. *Semin Nephrol* 9:168, 1989.
21. Wu SM, et al. Genetic heterogeneity of adrenocorticotropin (ACTH) resistance syndromes: identification of a novel mutation of the ACTH receptor gene in hereditary glucocorticoid deficiency. *Mol Genet Metab* 64:256, 1998.

Глава 3. Адренорецепторы, их стимуляторы и блокаторы

Д. Леви

I. Общие сведения. Адренорецепторы — это белки наружной клеточной мембраны, которые распознают и связывают адреналин, норадреналин и синтетические аналоги катехоламинов и опосредуют их физиологическое и фармакологическое действие. Адренорецепторы присутствуют во всех органах, тканях и клетках (см. табл. 3.1). Они участвуют в регуляции обмена веществ, секреции, мышечного сокращения, АД. Различают бета- и альфа-адренорецепторы. Рецепторы обоих типов выделены и очищены, их структура и функции детально исследованы. Показано, что бета-адренорецепторы сопряжены с аденилатциклазой, катализирующей превращение АТФ во второй посредник — цАМФ. Промежуточным звеном между адренорецептором и исполнительными системами клетки (кальциевыми и калиевыми каналами наружной клеточной мембраны, аденилат- и гуанилатциклазами, фосфолипазами А и С, другими ферментами) являются белки, связывающие гуаниловые нуклеотиды (G-белки). Различают два типа G-белков — стимулирующие и ингибирующие. Взаимодействие адренорецепторов с G-белками — важнейшее звено механизма передачи сигналов через клеточную мембрану.

Классификация адренорецепторов основана на различиях их чувствительности к фармакологическим препаратам — адреностимуляторам и адреноблокаторам (характеристика этих препаратов дана в табл. 3.2 и табл. 3.3). Различают альфа₁-, альфа₂-, бета₁-, бета₂- и бета₃-адренорецепторы.

В основе физиологических реакций, опосредуемых адренорецепторами, лежит их взаимодействие с эндогенными лигандами — катехоламинами. Адреноблокаторы конкурируют с катехоламинами за связывание с рецепторами. Связываясь с рецепторами, но не активируя их, адреноблокаторы препятствуют взаимодействию катехоламинов с рецептором и возникновению клеточной реакции. Адреноблокаторы могут действовать на все адренорецепторы или на отдельные подтипы рецепторов. Например, пропранолол с одинаковой эффективностью блокирует бета₁- и бета₂-адренорецепторы (**неселективный** бета-адреноблокатор). Другие вещества (метопролол, бетаксол и атенолол) блокируют преимущественно бета₁-адренорецепторы (**селективные** бета₁-адреноблокаторы), хотя могут влиять и на бета₂-адренорецепторы. Фентоламин — конкурентный блокатор обоих подтипов альфа-адренорецепторов. Празозин, теразозин и доксазозин — селективные альфа₁-адреноблокаторы. Некоторые вещества, например пиндолол, не только действуют как бета-адреноблокаторы, но и обладают внутренней симпатомиметической активностью (см. табл. 3.3).

Важнейшая фармакологическая характеристика рецептора — специфичность его активного центра в отношении стереоизомеров стимуляторов и блокаторов. Например, правовращающий изомер пропранолола, в отличие от левовращающего, практически лишен бета-адреноблокирующей активности. Лекарственные формы пропранолола представляют собой рацемическую смесь этих энантиомеров.

II. Факторы, влияющие на чувствительность адренорецепторов

А. Симпатическая денервация. Реакции органов-мишеней на катехоламины, действующие как через альфа-, так и через бета-адренорецепторы, усиливаются после симпатической денервации (денервационная гиперчувствительность).

Б. Истощение запасов катехоламинов. Некоторые лекарственные средства, например резерпин, истощают запасы эндогенных катехоламинов. Реакции органов-мишеней на фармакологическую стимуляцию альфа- и бета-адренорецепторов и на

раздражение симпатических нервов при этом изменяются и, как правило, бывают выражены сильнее, чем нормальные физиологические реакции (вызванная резерпином гиперчувствительность).

В. Снижение чувствительности (десенситизация) адренорецепторов.

Длительное воздействие катехоламинов на клетки, несущие бета-адренорецепторы, подавляет их реакцию на адренергический стимул. Это обусловлено **десенситизацией** адренорецепторов: несмотря на продолжающуюся активацию рецептора, прирост активности аденилатциклазы становится все меньше и меньше. В некоторых случаях длительное воздействие катехоламинов значительно **уменьшает число** бета-адренорецепторов. У больных бронхиальной астмой, постоянно получающих бета₂-адреностимулятор тербуталин, его бронходилатирующее действие постепенно ослабевает. Этот феномен обусловлен снижением чувствительности адренорецепторов. В опытах *in vitro* показано, что лейкоциты таких больных обладают пониженной чувствительностью к катехоламинам. Чувствительность не снижается, если адреностимуляторы принимают через день. Длительное применение бета-адреноблокаторов не снижает чувствительности рецепторов, не влияет на их число и не вызывает их конформационных перестроек. Снижение чувствительности рецепторов может быть вызвано только стимуляторами.

Г. Внезапная отмена бета-адреноблокаторов. Длительный прием бета-адреноблокаторов увеличивает чувствительность или число бета-адренорецепторов. Поэтому после отмены этих препаратов эндогенные катехоламины — адреналин и норадреналин, — взаимодействуя с бета-адренорецепторами миокарда, вызывают чрезмерное учащение и усиление сердечных сокращений. Резкая, даже кратковременная отмена бета-адреноблокаторов вызывает рикошетную артериальную гипертонию и тахикардию, а у больных ИБС может спровоцировать приступ стенокардии или инфаркт миокарда. Чтобы предупредить эти осложнения, бета-адреноблокаторы отменяют постепенно, снижая дозу в течение нескольких суток.

Д. Возраст. У новорожденных, недоношенных и у пожилых реакция органов-мишеней, особенно гладких мышц сосудов, на бета-адреностимуляторы и бета-адреноблокаторы снижена. Чувствительность альфа₁-адренорецепторов к фенилэфрину и празозину у молодых и пожилых людей одинакова.

Е. Тиреотоксикоз. Под влиянием избытка Т₃ и Т₄ количество бета-адренорецепторов в миокарде увеличивается почти в два раза. Этим объясняется возрастание чувствительности миокарда к катехоламинам при тиреотоксикозе.

Ж. Стероидные гормоны. Эстрогены и прогестагены уменьшают число альфа-адренорецепторов в гладких мышцах матки и снижают их чувствительность к катехоламинам.

3. Парадоксальный эффект адреналина. В норме при в/в введении адреналина систолическое АД, диастолическое АД, ЧСС и сердечный выброс возрастают. Прессорный эффект опосредуется альфа₁-адренорецепторами периферических артериол, а положительные хронотропный и инотропный эффекты — бета₁-адренорецепторами миокарда. Предварительное введение альфа-адреноблокаторов (фентоламина или празозина) приводит к «извращению» прессорного эффекта: в ответ на адреналин диастолическое АД падает. Депрессорный эффект возникает потому, что на фоне блокады сосудистых альфа₁-адренорецепторов проявляется действие адреналина на сосудистые бета₂-адренорецепторы, опосредующие расширение сосудов. Блокада альфа-адренорецепторов не влияет на положительные хронотропный и инотропный эффекты адреналина, поскольку в миокарде альфа-адренорецепторов очень мало.

III. Эффекты бета-адреноблокаторов

- А.** ЧСС обычно снижается. **Исключения:** пиндолол и ацебутолол несколько увеличивают ЧСС из-за их внутренней симпатомиметической активности.
 - Б.** Потребление кислорода миокардом снижается. Это обусловлено снижением ЧСС и силы сердечных сокращений.
 - В.** ОПСС и сосудистое сопротивление в почках увеличиваются. На фоне блокады бета-адренорецепторов проявляется сосудосуживающее действие эндогенных катехоламинов, взаимодействующих с альфа₁-адренорецепторами. Риск увеличения ОПСС уменьшается при введении селективных бета₁-адреноблокаторов (метопролола, атенолола и бетаксолола).
 - Г.** Глюконеогенез и гликогенолиз подавляются.
 - Д.** Сахаропонижающее действие инсулина усиливается.
 - Е.** АРП снижается (поскольку подавление секреции ренина опосредуется в основном бета₁-адренорецепторами).
 - Ж.** Сопротивление дыхательных путей возрастает. Неселективные бета₁-адреноблокаторы могут вызвать бронхоспазм. Селективные бета₁-адреноблокаторы реже вызывают бронхоспазм, хотя у некоторых больных даже низкие дозы этих препаратов увеличивают сопротивление дыхательных путей.
- IV. Изменения обмена липопротеидов.** Приведенные данные получены главным образом при обследовании больных артериальной гипертонией.
- А.** Неселективные бета-адреноблокаторы (например, пропранолол) повышают уровень холестерина ЛПОНП и триглицеридов в сыворотке и незначительно понижают уровень холестерина ЛПВП. Уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП существенно не изменяется.
 - Б.** Селективные бета₁-адреноблокаторы в меньшей степени влияют на содержание ЛПВП. Препараты, обладающие внутренней симпатомиметической активностью, не увеличивают концентрацию триглицеридов; возможно небольшое, но стойкое увеличение содержания ЛПВП. Мощные селективные бета₂-адреностимуляторы при достаточной концентрации в крови также повышают содержание ЛПВП.
 - В.** Альфа₁-адреноблокаторы всегда повышают содержание ЛПВП и снижают концентрацию триглицеридов в сыворотке. Иногда незначительно снижаются уровни общего холестерина и холестерина ЛПНП.
- V. Сердечная недостаточность.** При хронической сердечной недостаточности число бета-адренорецепторов в миокарде и их чувствительность к стимуляторам снижаются. При дилатационной кардиомиопатии, в отличие от аортальной недостаточности, возможна дисфункция только бета₁- или только бета₂-адренорецепторов. С помощью препаратов, избирательно активирующих сердечные бета₁- или бета₂-адренорецепторы, можно компенсировать соответствующие нарушения.
- VI. Противопоказания** к применению бета-адреноблокаторов: бронхиальная астма, выраженная синусовая брадикардия, АВ-блокада, сердечная недостаточность.

Литература

1. Berkowitz BA. Vascular relaxation and aging. In P Vanhoutte, I Leusen (eds), *Mechanisms of Vasodilation*. New York: Karger, 1978.
2. Brown AM. A cellular logic for G-protein coupled ion channel pathways. *FASEB J* 5:2175, 1991.
3. Brown J, et al. Evidence for cardiac beta₂-adrenoceptors in man. *Clin Pharmacol Ther* 33:424, 1983.
4. Caron M, Lefkowitz R. beta-Adrenergic receptors: Basic studies and clinical implications. In M Stein (ed.), *New Directions in Asthma*. Park Ridge, IL: American College of Chest Physicians, 1975.
5. Elliott HL, Reid JL. Evidence for post-junctional vascular alpha₂-adrenoceptors in peripheral vascular regulation in man. *Clin Sci* 65:237, 1983.
6. Ford GA, et al. Age-related changes in adenosine and beta adrenoceptor responsiveness of vascular smooth muscle in men. *Br J Clin Pharmacol* 33:83, 1992.
7. Gilman AG. G-Proteins and regulation of adenylyl cyclase. *JAMA* 262:1819, 1989.
8. Glaubiger G, Lefkowitz R. Elevated beta-adrenergic receptor number after chronic propranolol treatment. *Biochem Biophys Res Commun* 78:720, 1977.
9. Harrison JK, et al. Molecular characterization of alpha₁- and alpha₂- adrenoceptors. *Trends Pharmacol Sci* 12:62, 1991.
10. Hausdorff W, et al. Turning off the signal: Desensitization of beta-adrenergic function. *FASEB J* 4:2881, 1990.
11. Kenakin T. Drugs and receptors. *Drugs* 40:666, 1990.
12. Klein C, et al. The effect of age on the sensitivity of the alpha₁-adrenoceptor to phenylephrine and prazosin. *Clin Pharmacol Ther* 47:535, 1990.
13. Langer SZ. Presynaptic receptors and their role in the regulation of transmitter release. *Br J Pharmacol* 60:481, 1977.
14. Lefkowitz R, et al. Hormones, receptors, and cyclic AMP: Their role in target cell refractoriness. *Curr Top Cell Regul* 17:205, 1980.
15. Levy JV. beta-adrenergic blocking drugs in spontaneous hypertension. *Am J Med* 61:779, 1976.
16. Plummer AL. Development of drug tolerance to beta₂-adrenergic agents. *Chest* 73(Suppl):949, 1978.
17. Pool P, et al. Metabolic consequences of treating hypertension. *Am J Hyperten* 4:4945, 1991.
18. Prichard BN. alpha- and beta-blocking agents: Pharmacology and properties. *Cleve Clin J Med* 58:337, 1991.
19. Ruffolo RR, et al. Structure and function of alpha adrenoceptors. *Pharmacol Rev* 43:475, 1991.
20. Tota MR, et al. Biophysical and genetic analysis of the ligand-binding site of the beta-adrenoceptor. *Trends Pharmacol Sci* 12:4, 1991.

Цитогенетика

Предмет цитогенетики — исследование нормального хромосомного набора и хромосомных аномалий, лежащих в основе наследственных болезней.

I. Хромосомные аномалии. Нормальный хромосомный набор человека включает 46 хромосом, в том числе 22 пары аутосом и 1 пару половых хромосом XX или XY. Частота хромосомных аномалий у детей, родившихся живыми, составляет 0,7%; у мертворожденных плодов — 5%; при ранних самопроизвольных абортах — 50%. Известно множество хромосомных аномалий, в том числе — связанных с эндокринными болезнями (см. табл. 4.1). Основные типы аномалий:

A. Численные изменения хромосомного набора.

B. Структурные изменения (абберации) отдельных хромосом.

Аномалии могут затрагивать как аутосомы, так и половые хромосомы. Если хромосомная аномалия присутствует в **половой клетке**, то все клетки будущего организма наследуют эту аномалию (что приводит к развитию **полной формы** наследственной болезни). Хромосомные аномалии могут возникать и в **соматических клетках**, особенно на ранних стадиях эмбриогенеза. В таких случаях только часть клеток организма имеет хромосомную аномалию (**хромосомный мозаицизм**). Часто встречается мозаицизм по половым хромосомам.

Для унификации цитогенетических исследований разработана Международная цитогенетическая номенклатура хромосом человека (ISCN, 1978), основанная на дифференциальном окрашивании хромосом по длине. Эта номенклатура позволяет подробно описать каждую хромосому: ее порядковый номер, плечо (**p** — короткое плечо, **q** — длинное плечо), район, полосу и даже субполосу. Например, **2p12** обозначает 2-ю хромосому, короткое плечо, район 1, полосу 2.

II. Дифференциальное окрашивание хромосом. Разработан ряд методов окрашивания (бэндинга), позволяющих выявить комплекс поперечных меток (полос, бэндов) на хромосоме. Каждая хромосома характеризуется специфическим комплексом полос. Гомологичные хромосомы окрашиваются идентично, за исключением полиморфных районов, где локализуются разные аллельные варианты генов. Аллельный полиморфизм характерен для многих генов и встречается в большинстве популяций. Выявление полиморфизмов на цитогенетическом уровне не имеет диагностического значения.

A. Q-окрашивание. Первый метод дифференциального окрашивания хромосом был разработан шведским цитологом Касперссоном, использовавшим с этой целью флюоресцентный краситель акрихин-иприт. Под люминесцентным микроскопом на хромосомах видны участки с неодинаковой интенсивностью флюоресценции — **Q-сегменты**. Метод лучше всего подходит для исследования Y-хромосом и потому используется для быстрого определения генетического пола, выявления **транслокаций** (обменов участками) между X- и Y-хромосомами или между Y-хромосомой и аутосомами, а также для просмотра большого числа клеток, когда необходимо выяснить, имеется ли у больного с мозаицизмом по половым хромосомам клон клеток, несущих Y-хромосому.

B. G-окрашивание. После интенсивной предварительной обработки, часто с применением трипсина, хромосомы окрашивают красителем Гимзы. Под световым

микроскопом на хромосомах видны светлые и темные полосы — **G-сегменты**. Хотя расположение Q-сегментов соответствует расположению G-сегментов, G-окрашивание оказалось более чувствительным и заняло место Q-окрашивания в качестве стандартного метода цитогенетического анализа. G-окрашивание дает наилучшие результаты при выявлении небольших aberrаций и маркерных хромосом (сегментированных иначе, чем нормальные гомологичные хромосомы).

В. R-окрашивание дает картину, противоположную G-окрашиванию. Обычно используют краситель Гимзы или флюоресцентный краситель акридиновый оранжевый. Этим методом выявляют различия в окрашивании гомологичных G- или Q-негативных участков сестринских хроматид или гомологичных хромосом.

Г. C-окрашивание используют для анализа центромерных районов хромосом (эти районы содержат конститутивный гетерохроматин) и варибельной, ярко флюоресцирующей дистальной части Y-хромосомы.

Д. T-окрашивание применяют для анализа теломерных районов хромосом. Эту методику, а также окрашивание районов ядрышковых организаторов азотнокислым серебром (AgNOR-окрашивание) используют для уточнения результатов, полученных путем стандартного окрашивания хромосом.

III. Цитогенетические исследования in vitro. Информативность этих исследований зависит от типа клеток, состава культуральной среды, продолжительности культивирования клеток, а также от применения добавок, синхронизирующих клеточный цикл или подавляющих метаболизм.

А. Метафазный анализ. Чаще всего используют 72-часовые культуры лимфоцитов, стимулированных фитогемагглютинином. На правильно приготовленном препарате метафазной пластинки должно быть видно не менее 500—550 полос в расчете на гаплоидный набор хромосом. Если результат нужно получить быстрее, исследуют 48-часовую культуру лимфоцитов или свежий препарат клеток костного мозга. Указанные методы позволяют обнаружить численные нарушения кариотипа, но их чувствительность недостаточна для анализа небольших aberrаций.

Б. Профазный анализ. Путем синхронизации клеточного цикла и применения ингибиторов синтеза веретена деления можно блокировать митоз на стадиях поздней профазы или прометафазы. На этих стадиях хромосомы спирализованы не полностью и на них видно гораздо больше полос, чем на метафазных хромосомах (более 800 полос на гаплоидный набор). Методика очень чувствительна, но сложна, поэтому ее используют только для детального анализа аномалий, предварительно выявленных более простыми методами.

В. Другие методы

1. Культивирование клеток в присутствии кластогенных веществ для исследования разрывов и реагрегации хромосом.
2. Культивирование в среде с недостатком фолиевой кислоты для выявления участков ломкости хромосом.
3. Культивирование фибробластов кожи или клеток других органов для выявления аномалий половых хромосом.

IV. Молекулярная цитогенетика. Это группа методов анализа хромосом с применением молекулярных зондов.

А. Флюоресцентная гибридизация in situ. Зондами служат меченные флюоресцентными красителями олигонуклеотиды, комплементарные повторяющимся последовательностям ДНК. Эти зонды гибридизуются с интерфазными или метафазными хромосомами. Под люминесцентным микроскопом на препаратах интерфазных клеток или метафазных пластинок видны яркие флюоресцирующие пятна.

Метод чаще всего применяют для быстрого установления пола, выявления трисомии и других типов анеуплоидии в интерфазных клетках, а также для цитогенетического анализа опухолевых клеток.

Б. Раскрашивание хромосом. Для детального анализа какой-либо одной хромосомы используют набор флюоресцентных олигонуклеотидных зондов, комплементарных разным нуклеотидным последовательностям этой хромосомы. Зонды «раскрашивают» нужную хромосому независимо от ее положения в клетке или структурной целостности. Таким путем выясняют происхождение маркерных хромосом и малых дупликаций.

В. Малокопийные зонды. Зонд, комплементарный уникальной последовательности ДНК, может быть использован для обнаружения известной мутации, связанной с определенным фенотипом (с целью уточнения диагноза). Методика дает хорошие результаты при выявлении субмикроскопических делеций. Такие делеции описаны при синдромах Прадера—Вилли и Ди Джорджи. Применяют флюоресцентные, меченные радиоактивным изотопом или биотинилированные зонды.

Наследственные болезни

Принято различать хромосомные, моногенные и полигенные (мультифакториальные) наследственные болезни.

V. Хромосомные болезни

А. Аномалии аутосом. Моносомия по любой из аутосом обычно приводит к внутриутробной гибели плода. Моносомия — самый частый вариант хромосомной аномалии при самопроизвольных абортах. **Трисомии** по аутосомам характеризуются меньшей летальностью, но вызывают тяжелейшие пороки развития у детей, родившихся живыми. У больных с **мозаицизмом** клиническая картина менее выражена, а выживаемость выше, чем при полной форме трисомии. С помощью дифференциального окрашивания хромосом было установлено, что численные изменения в системе аутосом часто сопровождаются небольшими делециями и дупликациями. Если у пробанда обнаружены численные или структурные аномалии хромосом, исследуют кариотип родителей для исключения сбалансированных перестроек (это необходимо для определения повторного риска рождения больного ребенка).

1. Синдром Дауна. Генетические дефекты, лежащие в основе синдрома Дауна, — самая частая причина врожденных пороков развития и умственной отсталости. Распространенность синдрома Дауна велика: он обнаруживается у 1 из 670 новорожденных. Примерно в 94% случаев синдром обусловлен трисомией по 21-й хромосоме. У 3% больных наблюдается мозаицизм. В остальных случаях синдром вызван спорадической или наследуемой транслокацией 21-й хромосомы. Как правило, такие транслокации возникают в результате слияния центромеры 21-й хромосомы и другой акроцентрической хромосомы. Фенотип больных определяется трисомией 21q22. Повторный риск рождения ребенка с синдромом Дауна у родителей с нормальным кариотипом составляет около 1%. Повторный риск у лиц с мозаицизмом и носителей сбалансированной транслокации существенно выше. Пожилой возраст матери — единственный фактор риска, для которого четко установлена связь с синдромом Дауна. **Эндокринные нарушения:** первичный гипогонадизм (у больных мужского пола — в 100% случаев), врожденный первичный гипотиреоз (вследствие дисгенезии щитовидной железы), приобретенный первичный гипотиреоз, тиреотоксикоз.

2. Трисомия по 18-й хромосоме (синдром Эдвардса) встречается у новорожденных с частотой от 1:3300 до 1:10 000; у девочек бывает в 3 раза чаще, чем у мальчиков.

Больные дети часто рождаются недоношенными или переношенными. Нарушения при трисомии по 18-й хромосоме гораздо тяжелее, чем при синдроме Дауна; лишь 50% пробандов доживают до 2-месячного возраста; 10% живут 1 год. Средняя продолжительность жизни мальчиков — 60, девочек — 280 дней. Клиническая картина: череп необычной формы (узкий лоб и широкий выступающий затылок), низкое расположение ушей, микрогнатия, сгибательная контрактура кистей и стоп, дисплазия стоп, пороки сердца, сильная задержка психического развития. Главные **нарушения обмена веществ и эндокринные расстройства**: гипоплазия подкожной клетчатки, сильная задержка роста. Дисгенезия щитовидной железы или надпочечников встречается менее чем у 10% больных.

3. Трисомия по 13-й хромосоме (синдром Патау) обнаруживается у новорожденных с частотой около 1:5000 и связана с широким спектром пороков развития. Наиболее распространенные дефекты: микрофтальмия или анофтальмия, расщелины верхней губы и твердого неба, наличие непарной резцовой кости, голопрозэнцефалия. **Эндокринные нарушения**: гипопитуитаризм, гетеротопия поджелудочной железы, гипоплазия наружных половых органов.

4. Риск эндокринных заболеваний повышен и при других численных и структурных аномалиях аутосом, таких, как **триплоидия** (модальное число хромосом 69), **синдром Вольфа—Хиршхорна** (делеция 4p) и **делеция короткого плеча 18-й хромосомы**. Детально изучены синдромы, обусловленные небольшими делециями, для выявления которых применяют высокоразрешающие цитогенетические методы или методы молекулярной генетики. Эта группа болезней включает:

а. Синдром Прадера—Вилли. Клиническая картина: мышечная гипотония, ожирение, непропорционально маленькие стопы и кисти, вторичный гипогонадизм. Примерно у половины больных обнаружены делеции 15q11—13.

б. МЭН типа IIa (см. также гл. 45). Семейное заболевание с аутосомно-доминантным наследованием. Клиническая картина: медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитома, иногда — гиперпаратиреоз или другие аномалии паращитовидных желез. В нескольких семьях обнаружена небольшая интерстициальная делеция 20p.

в. Синдром Ди Джорджи. Клиническая картина: аплазия или дисгенезия паращитовидных желез, аплазия тимуса, пороки дуги аорты. Наиболее вероятная причина: небольшая делеция 22q11.2.

г. Синдром WAGR — нефробластома, аниридия, гипогонадизм, умственная отсталость. У некоторых больных с этим синдромом обнаружена делеция 11p13. Клиническая картина: умственная отсталость, нарушения половой дифференцировки (наружные половые органы промежуточного типа), тяжевидные гонады, первичный гипогонадизм, гонадобластома. В области 11p13 картируется локус нефробластомы. Обнаружена мутация этого локуса и у больных с синдромом Дрэша (чистая дисгенезия гонад 46,XY, поражение почечных клубочков, нефробластома). Для дифференциальной диагностики требуется высокоразрешающий цитогенетический анализ. Если клиническая картина соответствует одному из синдромов, но при цитогенетическом анализе хромосомные аномалии не обнаружены, необходимо провести молекулярно-генетическое исследование.

Б. Аномалии половых хромосом. Численные нарушения в системе половых хромосом (моносомия и трисомия) не вызывают таких тяжелых последствий, как аутосомные аномалии. Ярко выраженные изменения фенотипа немногочисленны или

вообще отсутствуют (например, у женщин с кариотипом 47,XXX). В предварительной диагностике болезней, обусловленных аномалиями половых хромосом, основное значение имеет анамнез: задержка полового развития, нарушение формирования вторичных половых признаков, бесплодие, самопроизвольные аборты. Экспресс-методы цитогенетического анализа (например, определение полового хроматина в соскобе со слизистой щек) не всегда дают надежные результаты. Поэтому при подозрении на аномалию половых хромосом требуется детальное цитогенетическое исследование большого числа клеток. Одна из основных задач такого исследования — исключение мозаицизма при дисгенезии гонад. Наличие у больного с мозаицизмом клона клеток, несущих Y-хромосому, свидетельствует о повышенном риске гонадобластомы. В тех случаях, когда вероятность аномалии половых хромосом высока, но в лимфоцитах аномалия не обнаружена, нужно исследовать клетки других тканей (обычно фибробласты кожи).

1. Синдром Тернера — это клиническое проявление аномалии одной из X-хромосом у женщин. Синдром Тернера в 60% случаев обусловлен моносомией X-хромосомы (кариотип 45,X), в 20% случаев — мозаицизмом (например, 45,X/46,XX) и в 20% случаев — абберацией одной из X-хромосом (например, 46,X[delXp⁻]). Распространенность синдрома Тернера, обусловленного полной моносомией X-хромосомы (45,X), среди детей, родившихся живыми, составляет 1:5000 (**у девочек 1:2500**). Плоды с кариотипом 45,X спонтанно abortируются в 98% случаев. Синдром характеризуется множественными пороками развития скелета и внутренних органов. Важнейшие фенотипические признаки: низкорослость и дисгенезия или полное отсутствие гонад (на месте яичников находят недифференцированные соединительнотканые тяжи, не содержащие половых клеток и фолликулов). Другие признаки: короткая шея с крыловидными кожными складками, низкая линия роста волос на затылке, бочкообразная грудная клетка, нарушение пропорций лица, O-образное искривление рук (деформация локтевых суставов), X-образное искривление ног.

а. Цитогенетические варианты синдрома. У больных с кариотипом 45,X обычно отсутствует отцовская X-хромосома; возраст матери не является фактором риска. Кариотип 45,X в большей части случаев обусловлен нерасхождением половых хромосом в 1-м делении мейоза (в результате в зиготу попадает только одна X-хромосома), реже — нарушениями митоза на ранних стадиях дробления зиготы. У больных с мозаицизмом встречаются клоны клеток, содержащих две X-хромосомы (45,X/46,XX), X- и Y-хромосомы (45,X/46,XY) либо клоны с полисомией X-хромосомы (например, 45,X/47,XXX). Иногда наблюдаются транслокации между X-хромосомой и аутосомами. Транслокации и наличие дополнительных клеточных линий у больных с мозаицизмом сильно влияют на формирование фенотипа. Если имеется клон клеток, несущих Y-хромосому, то в зачатках половых желез с одной или с обеих сторон может присутствовать гормонально-активная ткань яичек; наблюдаются наружные половые органы промежуточного типа (от гипертрофированного клитора до почти нормального полового члена). Возможные абберации X-хромосомы при синдроме Тернера: изохромосома по длинному плечу [i(Xq)], в редких случаях изохромосома по короткому плечу [i(Xp)]; концевая делеция длинного плеча [del(Xq⁻)] или делеция всего длинного плеча (Xq⁻), концевая делеция короткого плеча [del(Xp)] или делеция всего короткого плеча (Xp⁻); концевая перестройка X-хромосомы [46,X,ter gea(X;X)]; кольцевая X-хромосома [46X,r(X)]. Если абберантная X-хромосома инактивируется, абберация может вообще не проявляться в фенотипе или проявляется не полностью. В последнем случае абберация частично

компенсируется присутствием нормальной X-хромосомы (эффект дозы гена). Аберрации X-хромосомы нередко сочетаются с мозаицизмом, т. е. с наличием клона клеток 45,X [например, 45,X/46X,i(Xp)]. При транслокации между X-хромосомой и аутосомой кариотип может быть сбалансированным или несбалансированным. Даже если транслокация сбалансирована, частота пороков развития или умственной отсталости повышена. Нормальная X-хромосома при X-аутосомной транслокации обычно инактивируется. В редких случаях у больных с синдромом Тернера (в том числе у больных с мозаицизмом с клоном клеток 45,X) выявляется аберрантная Y-хромосома. Повторный риск рождения ребенка с синдромом Тернера невелик, за исключением тех случаев, когда у одного или обоих родителей имеется наследуемая X-аутосомная транслокация или когда мать несет клон клеток 45,X.

б. Характерные признаки синдрома Тернера у новорожденных — лимфатический отек конечностей и пороки сердца (встречаются примерно у 20% больных). Пороки в 75% случаев представлены дефектами межжелудочковой перегородки или коарктацией аорты. Необходимо обследовать любую девочку или женщину с сильной задержкой роста, даже если другие признаки синдрома отсутствуют. Другие показания для обследования: задержка полового развития, изолированная задержка менархе, дисменорея, бесплодие, повторные самопроизвольные аборт (3 и более), преждевременная менопауза. Важную информацию дает определение уровня гонадотропных гормонов (особенно у девочек младшего и препубертатного возраста). Окончательный диагноз синдрома Тернера должен быть основан на данных цитогенетического анализа. Следует просматривать не менее 50 клеток.

в. Ведение больных с синдромом Тернера. Первоочередная задача — детальное обследование больных, особенно девочек младшего возраста. Цель обследования — выявление пороков сердца, расслаивания аорты, аномалий ЖКТ и почек, нарушений слуха. Может потребоваться хирургическое вмешательство. У девочек старшего возраста и у женщин часто встречаются хронический лимфоцитарный тиреоидит, хронические воспалительные заболевания кишечника и артериальная гипертония; эти заболевания требуют длительного консервативного лечения. Лечение **соматропином** (иногда в сочетании с анаболическими стероидами) ускоряет рост в детстве и увеличивает рост взрослых больных. Лечение соматропином можно начинать с 2 лет (но только в тех случаях, когда рост девочки меньше 5-го перцентиля). **Заместительную терапию** низкими дозами **эстрогенов** начинают, как правило, после оссификации эпифизов (с 14 лет). Если больная тяжело переживает отсутствие пубертатных изменений, эстрогены назначают раньше. Даже при лечении гормонами вторичные половые признаки часто формируются не полностью. Женщины с синдромом Тернера обычно бесплодны, но в редких случаях происходит спонтанная овуляция и может наступить беременность. У некоторых больных появляются менструации и нормализуется уровень гонадотропных гормонов в отсутствие заместительной гормональной терапии. Риск пороков развития у потомства больных повышен. Женщин с синдромом Тернера предупреждают о риске самопроизвольного аборта и преждевременной менопаузы, а при подозрении на беременность предлагают провести пренатальную диагностику.

2. Трисомия по X-хромосоме (47,XXX) встречается у новорожденных девочек с частотой 1:1000; редко диагностируется в раннем детстве; взрослые больные обычно имеют нормальный женский фенотип.

- а.** Немногочисленные проспективные исследования показали, что у женщин с кариотипом 47,XXX наиболее часто отмечаются: высокий рост; умственная отсталость (как правило, легкой степени); позднее развитие речи; эпилепсия; дисменорея; бесплодие. Риск рождения ребенка с трисомией по X-хромосоме повышен у пожилых матерей. Для фертильных женщин с кариотипом 47,XXX риск рождения ребенка с таким же кариотипом невелик. По-видимому, существует защитный механизм, предотвращающий образование или выживание анеуплоидных гамет или зигот.
- б.** При полисомии X-хромосомы с **числом X-хромосом более трех** (например, 48,XXXX, 49,XXXXX) высока вероятность тяжелой умственной отсталости, нарушения пропорций лица, пороков развития скелета или внутренних органов. Синдромы такого рода встречаются редко и обычно имеют спорадический характер.
- 3. Синдром Клайнфельтера** — это клиническое проявление полисомии по X-хромосоме у мужчин (распространенность около 1:500). Чаще всего наблюдается кариотип **47,XXY** (классический вариант синдрома), но встречаются и более редкие кариотипы: 48,XXXУ; 49,XXXXУ; 48,XXYY; 49,XXXYY. Наличие в кариотипе не менее двух X-хромосом и одной Y-хромосомы — самая распространенная причина **первичного гипогонадизма** у мужчин.
- а.** Примерно у 10% больных с синдромом Клайнфельтера наблюдается **мозаицизм 46,XY/47,XXY**. Поскольку в формировании фенотипа участвует клон клеток с нормальным кариотипом, больные с мозаицизмом 46,XY/47,XXY могут иметь нормально развитые половые железы и быть фертильными. Добавочная X-хромосома в 60% случаев наследуется от матери, особенно при поздней беременности. Риск наследования отцовской X-хромосомы не зависит от возраста отца.
- б.** Для синдрома Клайнфельтера характерен **фенотипический полиморфизм**. Наиболее частые признаки: высокорослость, непропорционально длинные ноги, евнухоидное телосложение, маленькие яички (длинная ось < 2 см). Производные вольфова протока формируются нормально. В детском возрасте нарушения развития яичек незаметны и могут не выявляться даже при биопсии. Эти нарушения обнаруживают в пубертатном периоде и позднее. В типичных случаях при биопсии яичка у взрослых находят гиалиноз извитых семенных канальцев, гиперплазию клеток Лейдига, уменьшение численности или отсутствие клеток Сертоли; сперматогенез отсутствует. Больные, как правило, бесплодны (даже если есть признаки сперматогенеза). Формирование вторичных половых признаков обычно нарушено: оволосение лица и подмышечных впадин скудное или отсутствует; наблюдается гинекомастия; отложение жира и рост волос на лобке по женскому типу. Как правило, психическое развитие задерживается, но у взрослых нарушения интеллекта незначительны. Нередко встречаются нарушения поведения, эпилептическая активность на ЭЭГ, эпилептические припадки. Сопутствующие заболевания: рак молочной железы, сахарный диабет, болезни щитовидной железы, ХОЗЛ.
- в.** Способы лечения бесплодия при синдроме Клайнфельтера пока не разработаны. Заместительную терапию тестостероном обычно начинают с 11—14 лет; при дефиците андрогенов она существенно ускоряет формирование вторичных половых признаков. У взрослых больных на фоне лечения тестостероном повышается половое влечение. При гинекомастии может потребоваться хирургическое вмешательство. Психотерапия способствует социальной адаптации

больных с синдромом Клайнфельтера и больных с другими аномалиями половых хромосом.

4. Кариотип 47,XYУ. Этот вариант анеуплоидии наименее изучен, привлекает внимание врачей и возбуждает интерес широкой публики.

- а.** Эта хромосомная аномалия встречается у мужчин с частотой 1:800 и редко проявляется в детском возрасте. Взрослые носители кариотипа 47,XYУ в большей части случаев имеют нормальный мужской фенотип. Добавочная (отцовская) Y-хромосома появляется чаще всего в результате нерасхождения хроматид во 2-м делении мейоза. Возраст отца не является фактором риска.
- б.** Для носителей кариотипа 47,XYУ характерен высокий рост; пубертатное ускорение роста наступает раньше и продолжается дольше, чем обычно. Часто встречаются мелкие пороки развития; связь кариотипа 47,XYУ с крупными пороками развития не доказана. Иногда наблюдаются изменения ЭКГ, шаровидные или абсцедирующие угри и варикозное расширение вен, однако повышенный риск возникновения этих расстройств у лиц с кариотипом 47,XYУ не подтвержден. Умственное развитие в пределах нормы, но речевое развитие задерживается. Нередко подростки и мужчины с кариотипом 47,XYУ очень агрессивны, склонны к преступным действиям и плохо адаптируются к жизни в обществе. У большинства развитие и функции половых желез нормальные, однако известны случаи недоразвития яичек, бесплодия или пониженной фертильности.
- в.** Лечение не требуется. Если кариотип 47,XYУ обнаружен в ходе пренатального исследования или у ребенка в препубертатном периоде, нужно правдиво и подробно проконсультировать родителей. Взрослый мужчина, у которого впервые выявлен кариотип 47,XYУ, нуждается в психологической поддержке; могут потребоваться медико-генетические консультации. Супружеским парам, в которых мужчина несет кариотип 47,XYУ, рекомендуют провести пренатальную диагностику, хотя в таких семьях дети обычно имеют нормальный кариотип.

VI. Моногенные болезни

А. Общие сведения. Некоторые моногенные болезни, сопровождающиеся эндокринными нарушениями, перечислены в табл. 4.2. Эти болезни характеризуются значительным фенотипическим и генетическим полиморфизмом. Фенотипический полиморфизм обусловлен тем, что на экспрессию дефектного гена (т. е. на формирование клинической картины) влияют факторы окружающей среды и сопутствующие хромосомные или полигенные болезни. Поэтому при одном и том же генетическом дефекте возможны разные клинические варианты болезни. Генетический полиморфизм заключается в том, что одно и то же заболевание может быть обусловлено дефектами разных одиночных генов. Так, гипопитуитаризм может наследоваться аутосомно-рецессивно или рецессивно, сцепленно с X-хромосомой, а изолированный дефицит СТГ — аутосомно-рецессивно или аутосомно-доминантно. Наиболее яркие примеры генетически полиморфных болезней — **инсулинозависимый** и **инсулинонезависимый сахарный диабет**. Показано, что предрасположенность к инсулинозависимому сахарному диабету связана с дефектами генов HLA и наследуется в соответствии с законами Менделя, однако роль этих дефектов в патогенезе инсулинозависимого сахарного диабета не выяснена. Инсулинонезависимый сахарный диабет в большей части случаев наследуется аутосомно-рецессивно, но **юношеский инсулинонезависимый сахарный диабет (MODY)** наследуется только аутосомно-доминантно. В последнее время эндокринологи склоняются к мнению о том, что инсулинозависимый и инсулинонезависимый сахарный диабет не являются самостоятельными нозологическими единицами, а представляют собой **гетерогенные**

группы болезней со сходной клинической картиной. Внутри каждой группы могут встречаться как моногенные, так и полигенные формы болезни с доминантным или рецессивным типом наследования.

1. Хромосомы и составляющие их гены — парные структуры. В одном и том же локусе (сублокусе) гомологичных хромосом находятся **аллели** одного и того же гена. Аллель — это одно из возможных структурных состояний гена. Новые аллели возникают, как правило, в результате мутаций; некоторые мутации приводят к развитию моногенных болезней. Если в гомологичных хромосомах присутствуют идентичные аллели какого-либо гена, то организм является **гомозиготным** по данному гену; в 1-м поколении потомков гомозиготных организмов не происходит расщепления признаков, определяемых данным геном. Если в гомологичных хромосомах присутствуют разные аллели одного гена, то организм является **гетерозиготным**; в 1-м поколении потомков наблюдается расщепление признаков. Мужчины с кариотипом 46,XY являются **гемизиготными** по генам, локализованным на X-хромосоме.
2. Ген считается **доминантным**, если для проявления признака у гетерозиготного организма достаточно одного аллеля, и **рецессивным**, если для проявления признака требуются оба аллеля. **Кодоминантность** — совместное участие обоих аллелей в формировании признака у гетерозиготного организма. Примеры кодоминантности: взаимодействие аллелей групп крови АВ0; наследование серповидноклеточной анемии. В последнем случае кодоминантными являются аллели S (аномальный гемоглобин) и А (нормальный гемоглобин); у гетерозигот SA болезнь в нормальных условиях не проявляется, у гомозигот SS развивается полная форма болезни. Таким образом, полная форма серповидноклеточной анемии — рецессивный признак.
3. Ген может локализоваться на аутосоме или на половых хромосомах. От локализации гена зависит тип наследования (аутосомный или сцепленный с полом). Практически все заболевания, сцепленные с полом, обусловлены дефектами генов, локализованных на X-хромосоме. Предполагают, что на Y-хромосоме (в Yp и проксимальной части Yq) может находиться 150—250 генов, хотя пока картированы лишь немногие из них.

Б. Аутосомно-доминантные болезни

1. Известно более 3700 таких болезней. Как правило, они обусловлены дефектами структурных белков или нарушениями регуляции экспрессии генов.
2. Эти болезни поражают мужчин и женщин с одинаковой частотой. Исключение составляют **аутосомные дефекты, наследование которых зависит от пола.** Так, синдромы Опица и Опица—Фриаса встречаются главным образом у мужчин и распознаются по наличию гипоспадии. Алопеция считается доминантным признаком, но проявляется преимущественно у мужчин (а у женщин наблюдается при нарушениях метаболизма стероидных гормонов, например при избытке тестостерона).
3. Для аутосомно-доминантных болезней характерен фенотипический полиморфизм (даже внутри одной семьи). Полиморфизм зависит от **пенетрантности** и **экспрессивности** аллеля. Пенетрантностью аллеля называют **частоту** его проявления в популяции. Экспрессивностью аллеля называют **выраженность** его проявления у одной особи. При **полной пенетрантности** аллеля признак наблюдается у всех особей популяции. При **неполной пенетрантности** признак наблюдается не у всех особей. Организм, несущий дефектный аллель с **низкой экспрессивностью**, может иметь нормальный фенотип. При неполной

пенетрантности или низкой экспрессивности аллель «теряется» в одном или нескольких поколениях и может быть принят за новую мутацию при последующем проявлении.

4. **Мутация** доминантного гена в половых клетках проявляется, как правило, уже в первом поколении потомков. Поэтому вновь возникающие мутации считаются основной причиной аутосомно-доминантных болезней. Показано, что риск некоторых болезней этой группы повышен у детей пожилых отцов. Таким образом, возраст отца является фактором, предрасполагающим к возникновению мутаций доминантных генов.
5. Болезнь, обусловленная дефектом доминантного гена с нормальной экспрессивностью, обычно проявляется во всех поколениях одной семьи. Исключение составляют случаи, когда мутация доминантного гена летальна или существенно снижает фертильность (как за счет нарушения образования гамет, так и за счет снижения выживаемости плода). Вероятность наследования дефектного гена ребенком составляет:
 - а. 100%, если хотя бы один из родителей гомозиготен по доминантному гену.
 - б. 75%, если оба родителя гетерозиготны.
 - в. 50%, если один родитель гетерозиготен, а второй гомозиготен по рецессивному гену.

Наследование гена аутосомно-доминантной болезни не зависит от пола ребенка и тяжести болезни у родителя. Нельзя прогнозировать тяжесть болезни у ребенка по фенотипу родителя. У здоровых родителей, уже имеющих одного ребенка с аутосомно-доминантным заболеванием, повторный риск рождения ребенка с тем же заболеванием низок.

6. Гиперплазия и неоплазия эндокринных желез, подобно другим семейным опухолевым болезням, обычно наследуется аутосомно-доминантно. Примеры: синдромы МЭН типа I, Па и Пб (см. гл. 44 и гл. 45); факоматоз; синдром Горлина—Гольца (базальноклеточный невус).

В. Аутосомно-рецессивные болезни. Известно более 1600 таких болезней. Поскольку экспрессия рецессивного аллеля в присутствии нормального аллеля невозможна, больные всегда являются гомозиготными по рецессивному аллелю. Если болезнь определяется экспрессией двух разных генов, детерминирующих один и тот же признак, больной может быть дигетерозиготен по двум рецессивным аллелям. Летальные рецессивные гены редко встречаются в природных популяциях.

1. Аутосомно-рецессивные болезни чаще всего обусловлены дефектами ферментов, реже — дефектами структурных белков. Именно поэтому многие врожденные нарушения обмена веществ попадают в эту группу болезней.
2. Эти болезни поражают мужчин и женщин с одинаковой частотой. Исключение составляют аутосомные дефекты, наследование которых зависит от пола.
3. Для рецессивных генов характерна полная пенетрантность и высокая экспрессивность. Фенотипический полиморфизм выражен в меньшей степени, чем при аутосомно-доминантном наследовании.
4. Проявление аутосомно-рецессивного заболевания у ребенка здоровых родителей может быть следствием **вновь появившейся мутации рецессивного аллеля**. Подтвердить это можно только путем молекулярно-генетического исследования хромосом родителей. Если такое исследование недоступно, оба родителя считаются **гетерозиготами**.

5. Болезнь, обусловленная рецессивным генетическим дефектом, может не проявляться во всех поколениях одной семьи (родители и дети пробанда часто здоровы). Вероятность аутосомно-рецессивной болезни у ребенка составляет:
- 100%, если оба родителя гомозиготны по рецессивному гену;
 - 50%, если один родитель гомозиготен, а второй гетерозиготен по рецессивному гену;
 - 25%, если оба родителя гетерозиготны по рецессивному гену.
- г. Повторный риск рождения больного ребенка у гетерозиготных родителей также составляет 25%. Носителями рецессивного аллеля являются примерно две трети здоровых детей таких родителей. Вероятность наличия у обоих родителей одного и того же рецессивного аллеля возрастает при браках между родственниками (особенно при кровнородственных браках). У супружеских пар, в которых один родитель с неизвестным генотипом здоров, а второй является гетерозиготой, риск рождения больного ребенка невелик. Однако риск значительно возрастает, если брак близкородственный или если мутантный рецессивный ген сильно распространен среди населения (например, в случае муковисцидоза или фенилкетонурии).
6. Большинство эндокринных болезней, связанных с дефицитом гормонов, врожденные нарушения метаболизма белков и синтеза гликогена, а также лизосомные болезни накопления наследуются аутосомно-рецессивно. Наследственные нарушения биосинтеза тиреоидных гормонов и различные формы врожденной гиперплазии коры надпочечников — примеры аутосомно-рецессивных болезней, при которых гиперплазия эндокринных желез развивается вторично (вследствие нарушения механизмов отрицательной обратной связи). Успешность лечения аутосомно-рецессивных болезней зависит от точности диагноза. Для многих болезней этой группы разработаны молекулярно-генетические пробы на гетерозиготность (носительство мутантных генов) и методы пренатальной диагностики.
- Г. **Болезни, сцепленные с полом**, в подавляющем большинстве случаев обусловлены мутациями генов на X-хромосоме, поскольку Y-хромосома несет небольшое число генов. С Y-хромосомой сцеплены некоторые нарушения половой дифференцировки. На Yp1a локализуется ген **SRY**, кодирующий **фактор развития яичка**. Этот ген клонирован; он содержит 900 нуклеотидов и характеризуется высоким консерватизмом у разных млекопитающих. Мутации гена SRY изменяют генетический пол и нарушают формирование гонадного пола (см. гл. 19, п. I). Описано более 370 болезней, сцепленных (или предположительно сцепленных) с X-хромосомой. Тяжесть заболевания зависит от пола. Полные формы болезни проявляются преимущественно у мужчин, поскольку они гемизиготны по генам, локализованным на X-хромосоме. Если мутация затрагивает рецессивный сцепленный с X-хромосомой ген (**XR-болезнь**), то гетерозиготные женщины здоровы, но являются носительницами гена (а гомозиготы в большинстве случаев летальны). Если мутация затрагивает доминантный сцепленный с X-хромосомой ген (**XD-болезнь**), то у гетерозиготных женщин болезнь проявляется в легкой форме (а гомозиготы летальны). Важнейшее свойство болезней, сцепленных с X-хромосомой, — невозможность их передачи от отца к сыну (поскольку сын наследует Y-, а не X-хромосому отца).
1. Тяжесть **XR-болезней** меняется в широких пределах: от генетических леталей (например, мужское бесплодие при синдроме Леша—Найхана) до сравнительно легких нарушений (например, некоторые формы алопеции у мужчин). Генетические летали в одной трети случаев возникают в результате новой мутации, что осложняет медико-генетическое консультирование женщин, не имеющих в семейном анамнезе

явных случаев заболевания. XR-болезнь может быть обусловлена рецессивным геном, летальным в гомозиготном или гемизиготном состоянии. Если локализация такого гена на X-хромосоме точно не доказана (цитогенетическими, биохимическими или молекулярно-биологическими методами), то XR-болезнь нельзя отличить от аутосомно-доминантной болезни, наследование которой зависит от пола. Например, **тестикулярную феминизацию** принято считать XR-болезнью, но ее сцепление с X-хромосомой не подтверждено.

В потомстве гетерозиготной женщины (носитель XR-дефекта) и здорового мужчины 50% дочерей — носительницы, а 50% сыновей — больные. У женщины с нормальным генотипом и фертильного мужчины с XR-болезнью все дочери — носительницы, а все сыновья здоровы. Примеры **эндокринных XR-болезней**: X-сцепленная адренолейкодистрофия (пероксисомное нарушение, для которого характерно чрезвычайно разнообразие клинических форм), врожденный идиопатический гипопитуитаризм, редкие формы нефрогенного несахарного диабета, редкие формы изолированного идиопатического гипопаратиреоза, врожденная гипоплазия надпочечников.

- XD-болезни** встречаются реже, чем XR-болезни, и часто приводят к гибели гемизиготных плодов мужского пола. Предполагают, что болезни, при которых повышена частота самопроизвольных аборт и снижена рождаемость мальчиков (например, синдром Франческетти—Ядассона и очаговая мезоэктодермальная дисплазия), обусловлены именно XD-дефектами. Гомозиготная женщина с нелетальным XD-дефектом передает XD-аллель всем детям; гетерозиготная женщина передает аллель половине детей обоего пола; гемизиготный мужчина передает аллель всем дочерям, но не сыновьям. Поэтому в семьях с нелетальными XD-дефектами **преобладают больные женщины**. Примеры **эндокринных XD-болезней**: нефрогенный несахарный диабет, некоторые варианты псевдогипопаратиреоза.
- Для некоторых болезней, сцепленных с X-хромосомой, разработаны **методы лечения** и пренатальной диагностики, а также пробы на гетерозиготность (носительство мутантных генов). Если точно определить генетический дефект невозможно (например, из-за отсутствия необходимых молекулярных зондов), то пренатальная диагностика ограничивается определением пола будущего ребенка. Если это мальчик, а родители относятся к группе риска XR-болезни, то их предупреждают о том, что **вероятность рождения больного мальчика равна 50%**. Семья должна принять решение о прерывании или сохранении беременности.

VII. Полигенные болезни

- А.** В некоторых семьях встречаются болезни, наследование которых отличается от наследования хромосомных или моногенных болезней. Эти болезни называют полигенными, или мультифакториальными. Основные сведения о природе полигенных болезней были получены в популяционных исследованиях и с помощью близнецового метода. Оказалось, что конкордантность однояйцовых близнецов по проявлению полигенных болезней и семейный повторный риск таких болезней выше, чем следовало бы ожидать при их случайном распределении, но ниже, чем должно было бы быть при их менделевском наследовании (даже при условии неполной пенетрантности или низкой экспрессивности генетического дефекта). Разработана математическая модель порогового наследования, которая предсказывает, что два или более независимых гена (неаллельных и несцепленных) могут взаимодействовать неаддитивным образом, создавая генетическую основу (предрасположенность) для проявления определенного признака. Признак проявляется, когда взаимодействие предрасполагающего генотипа с факторами окружающей среды достигает некоторого порогового состояния. Хотя само проявление признака подчиняется закону «все или ничего», степень его проявления

может меняться в широких пределах (из-за влияния других генетических факторов и факторов окружающей среды или тех и других вместе).

1. При полигенном наследовании часто наблюдается неравномерное распределение признака между полами.
2. Повторный риск полигенной болезни зависит от пола, тяжести болезни, степени генетической предрасположенности (различающейся в разных семьях), частоты болезни в данной семье, распространенности болезни среди населения.

Б. Доказано, что некоторые распространенные **пороки развития** — расщелина верхней губы, расщелина верхней губы в сочетании с расщелиной твердого неба, изолированная расщелина твердого неба, миеломенингоцеле в сочетании с анэнцефалией — имеют полигенную природу. Менее ясна этиология септооптической дисплазии, голопроэнцефалии, синдрома каудальной дисплазии, а также дисгенезии щитовидной железы. Эти пороки обычно возникают спорадически (в семейном анамнезе нет указаний на какие-либо наследственные болезни); их повторный риск меньше, чем для полигенных пороков развития.

В. Известны полигенные болезни с высокой частотой встречаемости в отдельных семьях, в частности — **аутоиммунные эндокринные болезни**. В таких семьях необходимо детально обследовать ближайших родственников пробанда. Пример — аутоиммунные заболевания щитовидной железы. Маркерами аутоиммунного поражения тироцитов служат антитиреоидные аутоантитела. Они присутствуют в сыворотке больных с диффузным токсическим зобом или хроническим лимфоцитарным тиреоидитом, но могут выявляться и у родственников без клинических признаков болезни. Наличие аутоантител у здорового родственника свидетельствует о высоком риске болезни.

Г. Врожденные эндокринные болезни, обусловленные факторами внешней среды. Заражение женщины вирусом кори или краснухи в I триместре беременности значительно повышает риск гипопитуитаризма, изолированного дефицита СТГ, гипотиреоза и инсулинозависимого сахарного диабета у будущего ребенка. Прием гидантоинов (например, фенитоина) может вызвать нарушения половой дифференцировки у плода (недоразвитие наружных половых органов или наружные половые органы промежуточного типа). Воздействие гидантоинов, ретиноидов и алкоголя на плод часто приводит к пре- и постнатальной задержке роста.

Д. Врожденные болезни, обусловленные эндокринными факторами. Эндокринные и метаболические расстройства у беременных снижают жизнеспособность плода и вызывают пороки развития в эмбриональном и неонатальном периодах. К числу таких расстройств относятся гипопаратиреоз, гипотиреоз и тиреотоксикоз, гипо- и гиперфункция надпочечников. Инсулинозависимый сахарный диабет у беременной является причиной самопроизвольных аборт и существенно повышает риск больших пороков развития (наиболее часто встречаются дефекты развития сердца и ЦНС). На развитие плода и новорожденного влияют многие лекарственные средства, действующие на эндокринную систему, в том числе половые гормоны и антитиреоидные средства (йодиды, ^{131}I , пропилтиоурацил, тиамазол).

VIII. Особые варианты наследования

А. Мозаицизм. Хромосомные aberrации и мутации одиночных генов могут локализоваться не во всех клетках организма, а только в отдельных клетках или клеточных популяциях. Если мутации возникают только в **первичных половых клетках**, говорят о **гонадном мозаицизме**. При гонадном мозаицизме у родителей менделевское наследование нарушается: не все потомки наследуют мутацию. Мутации в **соматических клетках** нередко случаются на ранних этапах эмбриогенеза. В таких случаях мутации могут локализоваться в тканях, происходящих из **одного**

зародышевого листка, или в отдельных **клонах** клеток всех тканей организма. Формирование фенотипа у больных с мозаицизмом зависит от числа и распределения клонов клеток, несущих генетический дефект.

1. Инактивация X-хромосомы происходит на самых ранних стадиях эмбриогенеза и обеспечивает компенсацию дозы гена для большинства генов, локализованных на X-хромосоме. У женщин, гетерозиготных по аллелям X-хромосомы, имеет место «физиологический мозаицизм»: экспрессия всех генов, локализованных на X-хромосоме, характеризуется мозаичностью (исключая гены, не подвергшиеся инактивации).

2. Хромосомный мозаицизм очень часто встречается у больных с аномалиями половых хромосом. Как правило, клиническая картина при мозаицизме выражена не так ярко, как у лиц с полной формой болезни. Признаки хромосомного мозаицизма: асимметрия туловища или конечностей, неравномерная пигментация кожи. Эти признаки наиболее характерны для больных с мозаицизмом с X-аутосомными транслокациями. Для подтверждения диагноза мозаицизма исследуют культуры фибробластов больных. Мозаицизм у матери может влиять на развитие плода. Например, некоторые случаи внутриутробной задержки развития плода с нормальным кариотипом обусловлены частичным мозаицизмом плаценты.

3. У больных с мозаицизмом с мутацией одиночного гена может наблюдаться неоднородное распределение дефекта (пример — очаговый или сегментарный нейрофиброматоз). Если мутация доминантного гена происходит в одном из клонов первичных половых клеток родителей (гонадный мозаицизм), то она может проявиться у ребенка. Этим объясняются некоторые случаи рождения детей с моногенными болезнями от здоровых родителей.

Б. При однородительской дисомии обе гомологичные хромосомы происходят от одного родителя (т. е. хромосома другого родителя не наследуется). Возможный механизм дисомии — элиминация лишней хромосомы у плода с трисомией на ранних стадиях эмбриогенеза. Болезнь проявляется в том случае, если элиминируется лишняя хромосома, происходящая из нормальной гаметы.

1. Однородительская дисомия была описана при муковисцидозе, когда оба мутантных аллеля наследовались от одного родителя. В таких случаях дисомия имитирует аутосомно-рецессивное наследование.

2. У 20—30% больных с синдромом Прадера—Вилли, имеющих по данным цитогенетического исследования нормальный кариотип, с помощью молекулярно-биологических методов обнаруживается дисомия материнской 15-й хромосомы. Отцовская 15-я хромосома у таких больных отсутствует.

3. Предполагают, что однородительская дисомия является причиной внутриутробной задержки развития, умственной отсталости и микроцефалии. Эти предположения пока не подтверждены молекулярно-биологическими исследованиями.

В. Геномный импринтинг. Изменения одиночных генов или целых районов хромосом родителей при мейозе могут приводить к появлению гамет с генетическими дефектами. В таких случаях фенотипическое проявление дефекта у ребенка зависит от того, какая именно гамета участвует в образовании зиготы.

1. Характер проявления аутосомно-доминантных болезней зависит от происхождения дефектного аллеля. Например, ювенильная форма болезни Гентингтона наблюдается только у детей больных отцов, а наследственная атрофическая миотония — только у детей больных матерей.

2. Импринтинг наблюдается у многих больных с хромосомными делециями. При синдроме Прадера—Вилли всегда обнаруживается делеция отцовской 15-

й хромосомы 15q11—13. Делеция этого же района материнской 15-й хромосомы обуславливает развитие синдрома Эйнджелмена (комплекс врожденных психических расстройств). Синдром Эйнджелмена легко отличим от синдрома Прадера—Вилли (см. гл. 4, п. V.A.4.a).

Г. Митохондриальное наследование. Дефекты **мтДНК** лежат в основе некоторых редких болезней. Частота таких болезней в разных популяциях различается; они поражают детей обоего пола, но всегда передаются через материнские гаметы. Примеры: наследственная атрофия зрительных нервов (синдром Лебера), митохондриальная энцефаломиопатия, сахарный диабет с митохондриальным наследованием.

Пренатальная диагностика

IX. Общие сведения. Современные методы пренатальной диагностики выявляют практически любые хромосомные аномалии и многие дефекты одиночных генов. **Исследование ворсин хориона и амниоцентез на ранних сроках беременности** позволяют получить клетки плода в конце I — начале II триместра. Эти исследования показаны при высоком риске передачи генетического дефекта, который может быть диагностирован цитогенетическим, биохимическим или молекулярно-биологическим методом. Для оценки развития плода (его морфологии и показателей роста) все шире применяют УЗИ. При амниоцентезе, проводимом под контролем УЗИ, риск тяжелых осложнений не превышает 0,5%. Риск осложнений при исследовании ворсин хориона и амниоцентезе на ранних сроках беременности не намного выше (если врач опытный).

X. Показания к амниоцентезу

Хотя каждое медицинское учреждение обычно разрабатывает собственную программу пренатальной диагностики, общепринятыми показаниями являются:

А. Возраст женщины ≥ 35 лет.

Б. Беременность у женщины, уже имеющей ребенка с хромосомной болезнью.

В. Хотя бы один из родителей — носитель сбалансированной хромосомной перестройки.

Г. Хромосомная болезнь хотя бы у одного из родителей.

Д. В семейном анамнезе есть указания на нарушения мейоза.

Е. Оба родителя — гетерозиготы по аллелю аутосомно-рецессивной болезни, которую **можно диагностировать** цитогенетическим, биохимическим или молекулярно-биологическим методом.

Ж. У одного из родителей — аутосомно-доминантная болезнь, которую **можно диагностировать** указанными методами.

З. Мать — носитель гена сцепленной с X-хромосомой болезни, которую **можно диагностировать** цитогенетическим, биохимическим или молекулярно-биологическим методом.

И. Мать — носитель гена сцепленной с X-хромосомой болезни, которую **нельзя диагностировать** указанными методами. В этом случае необходимо определить пол плода.

К. Повторные самопроизвольные аборт (не менее трех случаев) или рождение ребенка с множественными врожденными аномалиями неизвестной природы (в тех случаях, когда нет времени на обследование родителей).

Л. В семейном анамнезе имеются указания на наличие дефектов нервной трубки.

М. В сыворотке беременной обнаружен неконъюгированный эстриол либо ненормальное содержание альфа-фетопротеина или бета-субъединицы ХГ.

Литература

1. Buyse ML. Birth Defects Encyclopedia. Cambridge: Blackwell, 1990.
2. Emery A, Rimoin D. Principles and Practice of Medical Genetics (2nd ed). New York: Churchill Livingstone, 1990.
3. Gorlin RJ, et al. Syndromes of the Head and Neck (3rd ed). New York: Oxford University Press, 1990.
4. Hall JG, et al. Handbook of Normal Physical Measurements. New York: Oxford University Press, 1989.
5. Jones KL. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation (4th ed). In M Markowitz (ed.), Major Problems in Clinical Pediatrics (vol VII). Philadelphia: Saunders, 1988.
6. McKusick V. Mendelian Inheritance in Man (10th ed.). Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1992.
7. Rimoin DL. Disorders of the Endocrine Glands. In AA Dietz (ed.), Genetic Disease: Diagnosis and Treatment. Proceedings of the Fifth Arnold O. Beckman Conference in Clinical Chemistry. Monterey, CA: The Association for Clinical Chemistry, 1983.
8. Taybi H, Lachman RS. Radiology of Syndromes, Metabolic Disorders, and Skeletal Dysplasias (3rd ed). Chicago: Yearbook, 1990.
9. Vogel F, Motulsky AG. Human Genetics: Problems and Approaches (2nd ed). New York: Springer, 1986.
10. Wiedmann H-R, et al. Atlas of Clinical Syndromes—A Visual Aid to Diagnosis (2nd ed). St. Louis: Mosby, 1989.
11. Wynne-Davis R, Hall CM, Apley AG. Atlas of Skeletal Dysplasias. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1985.

Глава 5. Молекулярная биология и клиническая эндокринология

У. Чин

Методы молекулярной биологии и генной инженерии произвели революцию в исследованиях структуры и функций клеток и позволили расшифровать основные механизмы наследственности. Стремительное накопление и осмысление данных о механизмах биосинтеза макромолекул и их роли в физиологии клетки способствовало прогрессу биохимии и экспериментальной эндокринологии. Успехи в этих областях знаний стали основой достижений современной клинической эндокринологии.

I. Передача информации. Вся генетическая информация соматической клетки человека закодирована 3 миллиардами пар нуклеотидов ДНК. Геном человека (т. е. совокупность генов гаплоидного набора хромосом) содержит около 100 000 генов, распределенных между 23 хромосомами. Информация переносится с ДНК на мРНК в процессе **транскрипции**, происходящем в ядре; информация от мРНК передается полипептидной цепи в процессе **трансляции** в цитоплазме (см. рис. 5.1). Дальнейшие **посттрансляционные модификации полипептидной цепи** приводят к образованию зрелых, функционально активных белков, таких, как пептидные гормоны, рецепторы гормонов, структурные белки клеточных мембран, белки цитоскелета.

II. Экспрессия гена

А. Каждый ген — это транскрипционная единица, содержащая **структурную** и **регуляторную** области (см. рис. 5.2). Структурная область включает участки, кодирующие последовательность аминокислот в полипептидной цепи (экзоны), и некодирующие участки (интроны). При транскрипции структурной области первоначально образуется транскрипт РНК (предшественник мРНК), содержащий как экзоны, так и интроны. Транскрипт РНК претерпевает **процессинг** — ряд превращений в ядре: к 5'-концу транскрипта присоединяется 7-метилгуанозинпирофосфат; к 3'-концу присоединяется полиаденилатный «хвост»; интроны выщепляются, а экзоны стыкуются друг с другом и образуют зрелую мРНК (последний процесс называют **сплайсингом**). Зрелая мРНК, поступающая из ядра в цитоплазму, — это последовательность нуклеотидов, кодирующая уникальную полипептидную цепь. Кодированная последовательность мРНК ограничена нетранслируемыми 3'- и 5'-последовательностями.

Б. Полипептид, кодируемый мРНК, — это молекула-предшественник, которая обычно подвергается процессингу. Это регулируемый многоэтапный процесс, включающий фосфорилирование или гликозилирование некоторых аминокислот, а также протеолитическое выщепление определенных участков полипептидной цепи (например, С-пептида инсулина). Процессинг завершается образованием зрелого белка. Характерное свойство **секретируемых** белков (в том числе пептидных гормонов) — присутствие сигнального пептида на N-конце молекулы предшественника. Сигнальный пептид состоит из 20—30 аминокислот, многие из которых гидрофобны; он необходим для переноса предшественника из цитозоля в эндоплазматический ретикулум. В полости эндоплазматического ретикулума сигнальный пептид отщепляется, а молекула предшественника подвергается дальнейшим модификациям (например, гликозилированию) и поступает в аппарат Гольджи, где процессинг предшественника завершается, зрелый белок упаковывается в секреторные пузырьки и выводится во внеклеточное пространство. Присутствие различных молекул-предшественников на

разных этапах процессинга является важнейшей особенностью биосинтеза почти всех белков. Физиологическая роль предшественников пока не выяснена, хотя понятно, что их многообразие создает предпосылки для изменчивости зрелого белка. Другой источник изменчивости белка — перестройки генома. Изменение хотя бы одного нуклеотида в гене может нарушить структуру или скорость биосинтеза зрелого белка либо его предшественников. Поэтому малейшие изменения ДНК могут быть причиной наследственных эндокринных и метаболических нарушений.

III. Регуляция экспрессии гена

- А.** Нуклеотидная последовательность структурной области гена транскрибируется только в присутствии регуляторной области (см. рис. 5.2). Регуляторная область, расположенная обычно на 5'-конце гена, контролирует уровень экспрессии гена, т. е. количество его продукта — мРНК. Регуляторная область включает несколько структурно-функциональных компонентов, в том числе — **промотор** и **энхансер**. Промотор состоит из 100—150 нуклеотидов, начиная от точки инициации транскрипции в 5'-фланкирующей области, и содержит несколько коротких нуклеотидных последовательностей — **цис-элементов**. Цис-элементы отвечают за связывание регуляторных белков, кодируемых другими генами (такие регуляторные белки называют **транс-факторами**).
- Б.** Первым цис-элементом является ТАТА-бокс — последовательность, богатая тимином и аденином. ТАТА-бокс расположен на расстоянии 25—35 нуклеотидов от точки инициации транскрипции. Взаимодействие ТАТА-связывающего регуляторного белка с ТАТА-боксом служит сигналом для присоединения РНК-полимеразы к промотору и для инициации транскрипции.
- В.** Второй цис-элемент промотора включает ЦААТ-бокс и участок Sp1. Эти последовательности взаимодействуют с разными транскрипционными факторами, контролирующими экспрессию гена.
- Г.** На разном расстоянии от промотора расположены энхансеры — нуклеотидные последовательности, регулирующие скорость транскрипции. Некоторые транс-факторы, связываясь с энхансерами, усиливают или подавляют транскрипцию. К числу таких транс-факторов относятся активированные цитоплазматические рецепторы стероидных и тиреоидных гормонов (см. гл. 23, п. II.В.1.в), а также фосфорилированные или дефосфорилированные белки-посредники, образующиеся при взаимодействии гормонов с мембранными рецепторами. Регуляторные элементы генома определяют тканевую специфичность механизмов гормональной регуляции.

IV. Генетические дефекты и эндокринные болезни

- А.** Многие эндокринные болезни обусловлены мутациями одиночных генов (например — заменой одного нуклеотида). Такие болезни называют моногенными. Главным звеном патогенеза может оказаться нарушение синтеза или транспорта гормона либо дефект рецептора или компонента, осуществляющего внутриклеточную передачу сигнала гормона. В табл. 5.1 перечислены некоторые эндокринные болезни, обусловленные генетическими дефектами. Ниже детально рассмотрены два примера наследственных эндокринных болезней.
- Б. Синдромы инсулинорезистентности** обычно наследуются аутосомно-рецессивно и включают синдром инсулинорезистентности и acanthosis nigricans типа А и лепречаунизм. Эти болезни обусловлены мутациями гена рецептора инсулина. Точечные мутации в последовательности, кодирующей альфа-субъединицу рецептора, снижают стабильность мРНК рецептора и нарушают доставку зрелого рецептора к наружной клеточной мембране. В результате уменьшается общее число рецепторов на

мембране. Точечные мутации в последовательности, кодирующей бета-субъединицу, обычно понижают активность тирозинкиназы рецептора.

В. Генерализованная резистентность к тиреоидным гормонам — редкий синдром с аутосомно-доминантным наследованием (см. гл. 2, п. IV.Ж.2.а). Уровни свободных T_4 и T_3 повышены, но содержание ТТГ в сыворотке находится в пределах нормы или увеличено и регулируется тиролиберином. Как правило, генетический дефект — точечная мутация в последовательности, кодирующей гормонсвязывающий домен рецептора тиреоидных гормонов. Этот дефект приводит к ухудшению связывания гормона с рецептором и, соответственно, к снижению активности гормон-рецепторных комплексов.

V. Молекулярные основы патогенеза эндокринных опухолей

А. Молекулярно-биологические исследования позволили расшифровать многие механизмы онкогенеза, в том числе — механизмы развития гормонально-активных опухолей.

Б. Некоторые СТГ-секретирующие опухоли возникают вследствие **мутаций генов G-белков**. G-белки опосредуют передачу сигналов от мембранных рецепторов гормонов к внутриклеточным исполнительным системам. Например, субъединица $G_{\text{сальфа}}$ стимулирует аденилатциклазу. В норме взаимодействие $G_{\text{сальфа}}$ с аденилатциклазой происходит только после присоединения гормона к рецептору. Мутация в последовательности, кодирующей $G_{\text{сальфа}}$, приводит к образованию дефектной $G_{\text{сальфа}}$, которая функционирует как конститутивный нерегулируемый активатор аденилатциклазы. Постоянный высокий уровень активности аденилатциклазы стимулирует опухолевый рост СТГ-секретирующих клеток, что приводит к гиперсекреции СТГ и к развитию акромегалии.

В. Доказано, что синдром МЭН типа I обусловлен дефектом одного из локусов 11q. Анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов ДНК у членов семей с МЭН типа I позволит в ближайшем будущем идентифицировать мутантный ген.

VI. Рекомбинантные гормоны. Методы генной инженерии позволяют получать в промышленных количествах гормоны человека: инсулин, СТГ, ЛГ, ФСГ, ТТГ и их аналоги. Рекомбинантные гормоны широко применяются в экспериментальной и клинической эндокринологии.

VII. Основные направления исследований

А. Идентификация генов гормонов, генов рецепторов гормонов и генов других молекул, участвующих в гормональной регуляции функций организма.

Б. Изучение механизмов передачи сигналов гормонов.

В. Идентификация генетических дефектов, обуславливающих эндокринные болезни.

Г. Выявление молекулярно-генетических маркеров предрасположенности к эндокринным болезням.

Д. Разработка методов прогнозирования и ранней диагностики эндокринных болезней.

Е. Разработка новых методов лечения эндокринных болезней (поиск блокаторов и стимуляторов секреции гормонов; генотерапия).

Литература

1. Antonarakis SE. Diagnosis of genetic disorders at the DNA level. *New Engl J Med* 320:153, 1989.
2. Beato M. Gene regulation by steroid hormones. *Cell* 56:335, 1989.
3. Chin WW. Biosynthesis and secretion of peptide hormones. In KL Becker (ed.), *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. Philadelphia: Lippincott, 1990. P. 14.
4. Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 240:889, 1988.
5. Habener JF. Genetic control of hormone formation. In JD Wilson, DW Foster (eds), *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: Saunders, 1992. P. 9.
6. Kahn CR, et al. Mechanism of action of hormones that act at the cell surface. In JD Wilson, DW Foster (eds), *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: Saunders, 1992. Pp. 91.
7. Lazar MA, Chin WW. Nuclear thyroid hormone receptors. *J Clin Invest* 86:1777, 1990.
8. Lewin BM. *Gene IV*. New York: Wiley, 1990.
9. Maniatis T, et al. Regulation of inducible and tissue-specific gene expression. *Science* 236:1227, 1987.
10. Mitchell PJ, Tjian R. Transcriptional regulation in mammalian cells by sequence-specific DNA binding proteins. *Science* 245:371, 1989.

II. Нарушения функции гипоталамо-гипофизарной системы

Глава 6. Болезни аденогипофиза

Х. Карлсон

I. Гормоны аденогипофиза

A. Классификация, структура и функции

1. Семейство СТГ. К нему относятся СТГ и пролактин, а также гормон, образующийся в плаценте, — плацентарный лактоген. Все эти гормоны состоят из одной негликозилированной полипептидной цепи и характеризуются значительным сходством первичной структуры.

а. СТГ синтезируется в соматотропных клетках, имеет молекулярную массу 22 000 и содержит 191 аминокислоту. Физиологические эффекты СТГ принято разделять на прямые и непрямые. **Прямые эффекты СТГ:** стимуляция синтеза и секреции ИФР в печени и других органах и тканях, стимуляция липолиза в жировой ткани и стимуляция продукции глюкозы в печени. **Непрямые эффекты СТГ** — это его рост-стимулирующее и анаболическое действие. Эти эффекты опосредуются ИФР-I. Основным источником ИФР-I является печень. ИФР-I стимулирует рост кости, хряща и мягких тканей. Непрямые эффекты СТГ подавляются глюкокортикоидами.

б. Пролактин синтезируется в лактотропных клетках, имеет молекулярную массу 22 500 и содержит 198 аминокислот. Главная мишень пролактина — молочные железы. Пролактин стимулирует рост молочных желез во время беременности и лактацию после родов. Во время беременности лактогенный эффект пролактина блокируется эстрогенами и прогестероном. Рецепторы пролактина обнаружены в гипоталамусе, печени, яичках, яичниках, но действие пролактина на эти органы изучено недостаточно. Гиперпролактинемия угнетает гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему и является частой причиной бесплодия у женщин. Недавно показали, что рецепторы пролактина присутствуют на Т-лимфоцитах и что пролактин влияет на иммунные реакции.

2. Семейство гликопротеидных гормонов включает аденогипофизарные гормоны ЛГ, ФСГ и ТТГ, а также плацентарный гормон ХГ. Эти гормоны состоят из двух сильно гликозилированных полипептидных цепей (субъединиц) — альфа и бета. У всех гормонов субъединицы альфа идентичны: они включают по 92 аминокислоты, расположенных в одинаковой последовательности. Напротив, последовательности аминокислот в субъединицах бета различаются. Именно эти различия определяют специфичность действия гликопротеидных гормонов на ткани-мишени. Молекулярная масса ЛГ, ФСГ, ТТГ и ХГ неодинакова и зависит в первую очередь от количества углеводных остатков.

а. ЛГ и ФСГ синтезируются в гонадотропных клетках. У обоих гормонов субъединица бета включает 115 аминокислот, а молекулярная масса составляет соответственно 29 400 и 32 600. ЛГ и ФСГ регулируют синтез и секрецию половых гормонов и гаметогенез.

1) В яичниках ЛГ стимулирует овуляцию и секрецию прогестерона. Рецепторы ЛГ и ХГ присутствуют на клетках внешней оболочки и гранулярного слоя фолликулов и на интерстициальных клетках. ФСГ стимулирует секрецию эстрогенов, рост и созревание фолликулов. Рецепторы ФСГ имеются только на клетках гранулярного слоя.

- 2) В яичках ЛГ стимулирует секрецию тестостерона. Рецепторы ЛГ и ХГ присутствуют только на клетках Лейдига. ФСГ не влияет на синтез андрогенов, но необходим для сперматогенеза. Рецепторы ФСГ обнаружены только на клетках Сертоли.
- б. ТТГ синтезируется в тиреотропных клетках, имеет молекулярную массу 30 500; субъединица бета включает 112 аминокислот. Основная роль ТТГ — стимуляция синтеза тиреоидных гормонов. ТТГ контролирует почти все этапы синтеза, в том числе — присоединение неорганического йода к тиреоглобулину и образование T_3 и T_4 из моно- и дийодтирозина.
3. Семейство производных проопиомеланокортина. Кортикотропные клетки аденогипофиза секретируют несколько гормонов: АКТГ, альфа- и бета-МСГ, бета- и гамма-липотропины, а также эндорфины. Все эти гормоны содержат гептапептид Мет-Глу-Гис-Фен-Арг-Трп-Гли и образуются из крупной молекулы-предшественника — проопиомеланокортина (молекулярная масса 31 000).
- а. АКТГ имеет молекулярную массу 4500 и содержит 39 аминокислот. АКТГ стимулирует синтез гормонов в коре надпочечников, в первую очередь — синтез глюкокортикоидов в пучковой и сетчатой зонах. Выброс АКТГ из кортикотропных клеток или введение большой дозы АКТГ может вызвать кратковременный подъем уровня альдостерона. Еще один эффект АКТГ — стимуляция синтеза меланина в меланоцитах. По-видимому, это служит причиной гиперпигментации при синдроме Нельсона и первичной надпочечниковой недостаточности.
- б. Функции других производных проопиомеланокортина изучены хуже. Установлено, что альфа-МСГ стимулирует синтез меланина в меланоцитах, а гамма-МСГ — синтез альдостерона в коре надпочечников. В опытах на культурах клеток коры надпочечников показали, что бета-липотропин стимулирует синтез кортикостероидов, причем эффект бета-липотропина опосредуется рецепторами АКТГ.

Б. Регуляция секреции гормонов аденогипофиза

1. Система обратной связи. ТТГ, АКТГ и оба гонадотропных гормона — ЛГ и ФСГ — стимулируют секрецию гормонов в эндокринных железах-мишенях. В свою очередь, гормоны желез-мишеней подавляют секрецию соответствующих аденогипофизарных гормонов. Например, повышение уровня кортизола в крови тормозит секрецию АКТГ. Такие же связи существуют между тиреоидными гормонами и ТТГ, между половыми и гонадотропными гормонами. Гормоны, подавляющие секрецию СТГ и пролактина, пока не обнаружены, хотя недавно было установлено, что ИФР-I тормозит секрецию СТГ.
2. Либерины и статины. Секреторная активность клеток аденогипофиза зависит не только от уровня гормонов эндокринных желез-мишеней. Важнейшую роль в регуляции секреции аденогипофизарных гормонов играет гипоталамус. В ядрах гипоталамуса образуются пептидные гормоны — **либерины** и **статины**, поступающие в воротную систему гипофиза:
- а. Тиролиберин стимулирует секрецию ТТГ и пролактина.
- б. Гонадолиберин стимулирует секрецию ЛГ и ФСГ.
- в. Кортиколиберин стимулирует секрецию АКТГ, МСГ и бета-липотропина.
- г. Соматолиберин стимулирует секрецию СТГ.
- д. Соматостатин подавляет секрецию СТГ и, в меньшей степени, ТТГ.
- е. Дофамин подавляет секрецию пролактина и, по-видимому, является главным физиологическим регулятором секреции этого гормона.

- 3. Гормоны периферических эндокринных желез** могут подавлять не только секрецию соответствующих тропных гормонов аденогипофиза, но и секрецию либеринов гипоталамуса. Например, эстрогены подавляют как секрецию ЛГ и ФСГ, так и секрецию гонадолиберина.

II. Гипопитуитаризм

А. Этиология, патогенез и клиническая картина. Гипопитуитаризм может быть вызван заболеванием самого гипофиза или гипоталамуса (см. табл. 6.1). В обоих случаях снижение секреции гормонов аденогипофиза приводит к системным заболеваниям. Недостаток гормонов, действующих на периферические эндокринные железы, вызывает их гипофункцию. Так, дефицит ТТГ является причиной вторичного гипотиреоза, дефицит ЛГ и ФСГ приводит к вторичному гипогонадизму, дефицит АКТГ — к вторичной надпочечниковой недостаточности и гипопигментации. Дефицит пролактина проявляется нарушением лактации, а дефицит СТГ — задержкой роста и гипогликемией голодания у детей, низкорослостью и морщинами на лице у взрослых.

Б. Принципы лабораторной диагностики. Главное следствие гипопитуитаризма — это вторичная гипофункция периферических эндокринных желез. Поэтому диагностика гипопитуитаризма и дифференциальная диагностика первичной и вторичной гипофункции периферических эндокринных желез должна быть основана на **одновременном** определении уровней гормонов аденогипофиза и гормонов желез-мишеней. Критерий диагноза вторичной гипофункции **коры надпочечников, щитовидной железы и половых желез:** низкий уровень гормонов железы-мишени на фоне низкого уровня соответствующего тропного гормона аденогипофиза. Например, низкий уровень ЛГ и ФСГ в сочетании с низким уровнем тестостерона или эстрогенов у больных с клиническими проявлениями гипогонадизма говорит о том, что это **вторичный**, а не первичный гипогонадизм. 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.

В. Стимуляционные пробы. Методики этих проб кратко описаны в табл. 6.2 и детально — в приложении А.

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 (например, 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** (например, после гипопизэктомии) базальный уровень ТТГ в сыворотке низок, а реакция на тиролиберин отсутствует или гораздо 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 (см. гл. 29, п. V.Б.2). 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 (см. приложение А, п. V.Б). Для больных с поражением **гипофиза** характерны низкие базальные уровни ЛГ и ФСГ и отсутствие реакции на гонадолиберин. При заболеваниях **гипоталамуса** реакция на гонадолиберин, как правило, 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 (см. приложение А, п. V.А). 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 метирапоном. Метирапон ингибирует 11β-гидроксилазу, катализирующую превращение 11-дезоксикортизола в кортизол. Снижение уровня кортизола в плазме вызывает выброс АКТГ из кортикотропных клеток и накопление 11-дезоксикортизола в сыворотке. Метирапон 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, метирапон принимают с едой. В 8:00 измеряют уровень 11-дезоксикортизола в сыворотке. В норме концентрация 11-дезоксикортизола после приема метирапона $> 7,5$ мкг%. Если концентрация 11-дезоксикортизола не повысилась до указанного уровня, измеряют содержание кортизола в той же пробе сыворотки, чтобы оценить степень ингибирования 11β-гидроксилазы. Уровень кортизола < 5 мкг% свидетельствует о нарушении секреции АКТГ. Уровень кортизола > 5 мкг% свидетельствует о недостаточном ингибировании 11β-гидроксилазы, например из-за плохого всасывания метирапона. 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 **тетракозактид**. 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 тетракозактида > 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.

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

Г. Лечение

- 1. Заместительная терапия гормонами желез-мишеней** — основной метод лечения гипопитуитаризма (см. табл. 6.3). Почти всегда приходится назначать глюкокортикоиды.
- 2. Заместительную терапию гормонами аденогипофиза** проводят в следующих случаях:
 - а.** Детям с задержкой роста, обусловленной дефицитом СТГ, а также низкорослым взрослым больным с дефицитом СТГ и незакрытыми эпифизарными зонами роста назначают **соматропин** (см. гл. 9, п. II.В).
 - б.** Больным с бесплодием, обусловленным дефицитом ЛГ и ФСГ, желающим иметь детей, для стимуляции гаметогенеза назначают **гонадотропные гормоны**. Используют человеческий ХГ (как заменитель ЛГ) и урофоллитропин или менотропин (как заменители ФСГ).
- 3. Внимание:** при назначении заместительной терапии гормонами желез-мишеней ориентируются в первую очередь на клиническую картину и уровни этих гормонов (кортизола, Т₄, тестостерона), а не на результаты стимуляционных проб. Напротив, перед назначением соматропина низкорослым больным или гонадотропных гормонов больным с бесплодием обязательно оценивают секрецию гормонов аденогипофиза.
- 4.** Больные гипопитуитаризмом должны носить **опознавательный браслет или карточку** с описанием своего заболевания. Больные с надпочечниковой недостаточностью и их родственники должны уметь вовремя принять или дать добавочную дозу глюкокортикоидов в случае тяжелой болезни или травмы.

III. Опухоли аденогипофиза

А. Общие сведения

1. Виды опухолей

- а.** На долю **опухолей аденогипофиза** приходится примерно 10% всех внутричерепных новообразований. Наиболее часто (в 80% случаев) встречаются доброкачественные опухоли — аденомы. Первая классификация аденом была основана на данных гистологических исследований (окрашивании гематоксилином и эозином). Сейчас от этой классификации отказались, поскольку

она не дает никакой информации о том, какие гормоны синтезируют и секретируют опухолевые клетки. Разрабатывается новая номенклатура опухолей гипофиза, базирующаяся на данных иммуоцитохимии, электронной микроскопии, молекулярно-генетических исследований и исследований *in vitro*. Тем не менее некоторые гормонально-неактивные аденомы продолжают называть хромофобными.

б. Пролактиномы — самые частые новообразования гипофиза. Несколько реже встречаются **гормонально-неактивные аденомы** (см. табл. 6.4).

в. Хромофобные аденомы нередко секретируют пролактин, СТГ, ТТГ или ЛГ и ФСГ. Многие опухоли, развивающиеся бессимптомно (без признаков гиперсекреции какого-либо аденогипофизарного гормона), на самом деле содержат или секретируют небольшие количества гонадотропных гормонов или их альфа- и бета-субъединиц.

2. Клиническая картина. Как гормонально-активные, так и гормонально-неактивные опухоли, в зависимости от своей локализации, могут проявляться симптомами, характерными для объемного образования головного мозга: головными болями, нарушениями зрения (обычно битемпоральной гемианопсией вследствие сдавления зрительного перекреста), параличом глазодвигательных мышц, гидроцефалией, судорогами и истечением СМЖ из носа. Эти симптомы встречаются при крупных интраселлярных опухолях (макроаденомы, диаметр > 1 см) и экстраселлярных опухолях чаще, чем при мелких интраселлярных опухолях (микроаденомы, диаметр < 1 см). Крупные опухоли, разрушающие соседние структуры мозга, нередко служат причиной гипопитуитаризма и несахарного диабета. У 15—20% больных происходят спонтанные кровоизлияния в опухоль. В 2/3 случаев кровоизлияния клинически не проявляются, а в 1/3 случаев приводят к неврологическим нарушениям. Симптомы таких кровоизлияний: головная боль, тошнота, рвота, нарушение зрения, паралич глазодвигательных мышц, оглушенность, кома. В тяжелых случаях требуются эвакуация гематомы, инфузионная терапия и заместительная терапия глюкокортикоидами.

Б. Инструментальная диагностика

1. КТ и МРТ — методы выбора для выявления и определения размеров аденом. Оба метода с равной эффективностью используются в диагностике микроаденом. МРТ предпочтительна для выяснения взаимоотношений опухоли со зрительным перекрестом и соседними структурами мозга и черепа. **Внимание:** даже если томограмма нормальная, нельзя исключить микроаденому.

2. Инвазивные методы — **пневмоэнцефалографию и ангиографию сонных артерий** — в последнее время используют редко.

В. Лечение

1. Цель лечения — нормализовать уровень аденогипофизарных гормонов (если опухоль гормонально-активная) и устранить внутричерепное объемное образование. Большинству больных преклонного возраста и больных в терминальной стадии заболевания показано только наблюдение и заместительная терапия гормонами желез-мишеней (если опухоль вызвала гипопитуитаризм или несахарный диабет). Показания и противопоказания к применению разных методов лечения перечислены в табл. 6.5.

2. Хирургическое вмешательство показано при тяжелых осложнениях (например, при нарушениях полей зрения) или при необходимости немедленно устранить гиперсекрецию гормонов. Больного предупреждают, что при операции могут быть

повреждены соседние структуры мозга и что иногда после операции развивается гипопитуитаризм.

3. **Лучевая терапия.** В Центральной больнице штата Массачусетс в Бостоне применяют облучение фотонами высоких энергий (источник — ^{60}Co или линейный ускоритель) и тяжелыми частицами — протонами, а в Университете Беркли (Калифорния) — облучение альфа-частицами. Эффект облучения наступает медленнее, чем эффект хирургического вмешательства. Первые признаки улучшения появляются через 6—24 мес; на протяжении последующих 2—5 лет состояние больных прогрессивно улучшается. Через 10—20 лет у 50% облученных развивается гипопитуитаризм.
4. **Медикаментозное лечение.** Для лечения пролактином в последнее время все чаще применяют стимуляторы дофаминовых рецепторов — **бромокриптин** и **лизурид**. Их назначают отдельно или в сочетании с другими методами лечения (см. гл. 6, п. V.B). Эти препараты снижают уровень пролактина в сыворотке и во многих случаях вызывают быструю регрессию пролактином. С помощью бромокриптина иногда удается добиться регрессии гормонально-неактивных и СТГ-секретирующих опухолей. Бромокриптин подавляет секрецию СТГ у некоторых больных акромегалией. Синтетический аналог соматостатина — **октреотид** — с успехом применяют для подавления секреции СТГ и ТТГ у больных с аденомами; нередко октреотид вызывает частичную регрессию опухолей. Для лечения ЛГ- или ФСГ-секретирующих опухолей из гонадотропных клеток пытаются использовать синтетические **аналоги гонадолиберина**. Эти препараты подавляют секрецию ЛГ и ФСГ в нормальных гонадотропных клетках. Механизм действия аналогов гонадолиберина подробно описан в гл. 50, п. IV.Г.2.a. Результаты лечения аналогами гонадолиберина противоречивы: в одних случаях эти препараты подавляют, а в других случаях усиливают секрецию ЛГ и ФСГ опухолевыми клетками.
5. **Предоперационное обследование.** Перед операцией на гипоталамусе или гипофизе не рекомендуется проводить стимуляционные пробы, утомляющие больного. Необходимо определить свободный T_4 или расчетный свободный T_4 (поскольку тяжелый нелеченный гипотиреоз повышает риск осложнений общей анестезии) и уровни ИФР-I и пролактина (для выявления скрытой гиперсекреции СТГ и пролактина). Резерв АКТГ в предоперационном периоде обычно не оценивают и ограничиваются назначением дополнительных количеств глюкокортикоидов, особенно на время диагностических процедур, сопровождающихся стрессом.
6. **Послеоперационное обследование.** После хирургического вмешательства, лучевой терапии или курса медикаментозного лечения оценивают необходимость заместительной гормональной терапии. Для этого определяют содержание тестостерона (у мужчин) и свободного T_4 и исследуют состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с помощью гипогликемической пробы с инсулином или проб с метирапоном. Регулярные менструации у женщин детородного возраста обычно свидетельствуют о нормальной секреции эстрогенов; детальное обследование показано только женщинам, страдающим бесплодием. Детям проводят стимуляционные пробы для оценки секреции СТГ (см. табл. 9.1 и табл. 9.2). У всех больных обязательно определяют базальный уровень пролактина (для выявления рецидива пролактиномы).
7. **Диспансерное наблюдение.** На протяжении первого года больных наблюдают каждые 3—4 мес, впоследствии — каждые 6—12 мес. Каждый раз обращают особое внимание на жалобы и на симптомы дефицита или избытка гормонов. Тестостерон (у мужчин) и свободный T_4 определяют каждые 1—2 года; резерв АКТГ — каждые 2—3 года. Через 6 мес после начала лечения повторно проводят КТ или МРТ (для

выявления морфологических изменений); впоследствии повторяют исследование каждые 1—3 года.

IV. Акромегалия

А. Этиология и патогенез. Заболевание обусловлено избытком СТГ. Почти у всех больных обнаруживаются СТГ-секретирующие аденомы гипофиза, происходящие из соматотропных клеток. В большинстве случаев причиной опухолевой трансформации этих клеток являются активирующие мутации гена белка $G_{\text{сальфа}}$. Мутантный белок $G_{\text{сальфа}}$ непрерывно стимулирует аденилатциклазу, что приводит к усилению пролиферации соматотропных клеток и к усилению продукции СТГ. В единичных случаях гиперсекреция СТГ бывает вызвана гиперплазией гипофиза или избыточной секрецией соматолиберина.

Б. Клиническая картина. Гиперсекреция СТГ у взрослых вызывает **акромегалию**; гиперсекреция СТГ у детей обычно приводит к **гигантизму**, а гиперсекреция СТГ на поздних стадиях полового развития (до закрытия эпифизарных зон роста) — к **высокорослости**.

1. Главные признаки акромегалии

- а. Огрубление черт лица (увеличение надбровных дуг, скуловых костей, разрастание мягких тканей).
- б. Непропорциональное увеличение размеров кистей и стоп.

2. Другие признаки

- а. Чрезмерная потливость; обусловлена увеличением потовых желез и усилением обмена веществ.
 - б. Синдром запястного канала; обусловлен сдавлением срединного нерва гипертрофированной фиброзно-хрящевой тканью лучезапястного сустава.
 - в. Деформирующий остеоартроз; особенно выражен в крупных суставах, развивается вторично вследствие разрастания костной ткани и деформаций суставов (под действием веса).
 - г. Артериальная гипертензия; по-видимому, обусловлена задержкой натрия почками под влиянием СТГ.
 - д. Нарушение толерантности к углеводам или инсулинонезависимый сахарный диабет; вызваны контринсулярным действием СТГ.
 - е. Гиперкальциурия; по-видимому, обусловлена стимулирующим действием СТГ на продукцию $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.
 - ж. Галакторея; обусловлена либо собственной лактогенной активностью СТГ, либо смешанной аденомой, секретирующей не только СТГ, но и пролактин.
3. Апноэ во сне; может быть вызвано как обструкцией дыхательных путей, так и угнетением дыхательного центра.
- и. Головная боль; обусловлена повышением ВЧД.
3. Причины повышенной смертности при акромегалии: поражения сосудов головного мозга, болезни сердца и легких. Кроме того, при акромегалии повышен риск полипоза и рака толстой кишки.
- В. Диагностика.** Характерный внешний вид и анамнез позволяют сразу заподозрить акромегалию. Для подтверждения диагноза проводят следующие лабораторные исследования:
- 1. Определяют **базальный уровень СТГ** в сыворотке в разные дни (дважды или трижды), чтобы исключить случайные колебания уровня СТГ.
 - 2. **Проба с глюкозой.** Это самая надежная подтверждающая проба. Больному дают выпить раствор, содержащий 50—100 г глюкозы, и через 60—90 мин определяют

уровень СТГ. В норме концентрация СТГ падает до очень низкого уровня (< 2 нг/мл) или вообще не определяется. Почти у всех больных акромегалией уровень СТГ после приема глюкозы не снижается или даже повышается.

3. Определяют **уровень ИФР-I** в сыворотке. При акромегалии уровень ИФР-I всегда повышен (если нет тяжелых сопутствующих заболеваний).
4. Обязательно определяют **базальный уровень пролактина**, поскольку почти у 40% больных имеются смешанные аденомы, секретирующие как СТГ, так и пролактин.
5. Когда диагноз акромегалии подтвержден, проводят КТ и МРТ области турецкого седла для выявления новообразования и исследование полей зрения. Акромегалия может быть вызвана не только аденомой гипофиза, но и другими опухолями гипофиза и гипоталамуса, а также функциональными нарушениями гипоталамо-гипофизарной системы.

Г. Лечение

1. Лучевая терапия и хирургическое вмешательство дают одинаковые отдаленные результаты: примерно у 50—60% больных уровень СТГ становится ниже 5 нг/мл, содержание ИФР-I в сыворотке нормализуется. Преимущество хирургического вмешательства состоит в том, что уровень СТГ снижается сразу после операции. Если базальный уровень СТГ до лечения превышает 50 нг/мл, то после лучевой терапии часто сохраняется остаточная гиперсекреция СТГ. Таким образом, методом выбора для больных с базальным уровнем СТГ > 50 нг/мл является операция. При выборе лечения учитывают супра- или параселлярное распространение процесса и наличие нарушений зрения (см. табл. 6.5).
2. Для лечения акромегалии предлагалось множество лекарственных средств, но в настоящее время используют только бромокриптин (длительный ежедневный прием внутрь) и октреотид (п/к инъекции).
 - а. С помощью **бромокриптина** удается существенно снизить уровень СТГ лишь у 10—40% больных. К сожалению, лабораторные исследования не позволяют предсказать, у кого из больных лечение бромокриптином будет успешным. СТГ-секретирующие опухоли хуже поддаются лечению бромокриптином, чем пролактиномы. Поэтому бромокриптин используют главным образом как дополнительное средство после хирургического вмешательства или лучевой терапии. Побочные эффекты бромокриптина — тошноту, рвоту и ортостатическую гипотонию — можно свести к минимуму, принимая препарат дробными дозами во время еды. Суточную дозу увеличивают постепенно: на 2,5 мг каждые 3—4 сут до 15—30 мг/сут. Дальнейшее увеличение суточной дозы (до 50—75 мг/сут) лишь в редких случаях повышает эффективность лечения.
 - б. **Октреотид** гораздо более эффективен, чем бромокриптин. Однако из-за необходимости ежедневных п/к инъекций этот препарат используют реже. Обычно начинают с дозы 50 мкг 3 раза в сутки, увеличивая ее при необходимости до максимальной — 200 мкг 3 раза в сутки. Побочные эффекты октреотида: кишечные колики, жидкий стул, нарушение толерантности к глюкозе, желчнокаменная болезнь. Как правило, октреотид вызывает незначительную регрессию СТГ-секретирующих аденом.
 - в. Критерии эффективности лечения: уровни СТГ и ИФР-I нормализуются, разрастания мягких тканей регрессируют, синдром запястного канала исчезает или снижается его тяжесть, толерантность к глюкозе восстанавливается, потливость уменьшается, физическая активность повышается. Изменения скелета и остеоартроз, как правило, сохраняются, но не прогрессируют.

- 3. Длительное наблюдение.** Определяют уровни СТГ и ИФР-I каждые 6 мес на протяжении первых 2—3 лет, позже — 1 раз в год. С такой же периодичностью проводят КТ или МРТ, исследование полей зрения и определение уровня пролактина (если исходно он был повышен). Каждые 1—2 года измеряют свободный Т₄, уровень тестостерона (у мужчин) и резерв АКТГ.

V. Пролактинома

А. Клиническая картина. Пролактинсекретирующие аденомы (пролактиномы) — это самые распространенные гормонально-активные опухоли гипофиза. У женщин гиперпролактинемия обычно приводит к аменорее, возможна также галакторея. Иногда сохраняются нерегулярные менструации, однако менструальный цикл либо ановуляторный, либо с укороченной лютеиновой фазой. У мужчин снижаются половое влечение и потенция или появляются признаки внутричерепного объемного образования. Галакторея нехарактерна (поскольку клетки ацинусов молочных желез у мужчин не реагируют на пролактин). Главная причина гипогонадизма у больных обоего пола: торможение секреции гонадолиберина избытком пролактина и, как следствие, снижение секреции ЛГ и ФСГ. У некоторых женщин отмечается гирсутизм и повышение уровня андрогенов, однако стимулирующее действие пролактина на продукцию надпочечниковых андрогенов пока не доказано.

Б. Диагностика

- 1. Этиология.** Гиперпролактинемия может быть обусловлена не только опухолью гипофиза, но и множеством других причин (см. табл. 6.6). Для исключения гипотиреоза, беременности и почечной недостаточности достаточно осмотра и простейших лабораторных исследований. Особое внимание обращают на лекарственный анамнез. Считается, что применение пероральных контрацептивов не увеличивает риск образования и роста пролактином.
- 2. КТ и МРТ** проводят для дифференциальной диагностики гиперпролактинемии, обусловленной опухолями гипофиза или гипоталамуса, и гиперпролактинемии, обусловленной функциональными нарушениями гипоталамо-гипофизарной системы. С помощью КТ и МРТ можно выявить интраселлярное или экстраселлярное объемное образование.
- 3. Лабораторная диагностика.** Рекомендуется трижды измерить уровень пролактина в сыворотке в разные дни, чтобы исключить случайные или связанные со стрессом колебания уровня гормона. Концентрация пролактина > 200 нг/мл почти всегда свидетельствует о наличии пролактиномы (в норме у мужчин уровень пролактина < 15 нг/мл, у женщин < 20 нг/мл). Уровень пролактина коррелирует с размерами опухоли, поэтому при микропролактиноме гиперпролактинемия может быть и не столь выраженной. Небольшое повышение уровня пролактина (до 30—50 нг/мл) может быть обусловлено как микропролактиномами, так и функциональными нарушениями гипоталамо-гипофизарной системы.
- 4. Стимуляционные пробы.** Поскольку проба с подавлением секреции пролактина, которая позволила бы отличать опухолевую гиперпролактинемия от неопухолевой, до сих пор не разработана, применяют разные стимуляционные пробы. Наиболее надежна **проба с тиролиберин** (см. табл. 6.2). У здоровых людей в/в введение протирелина вызывает быстрое (через 15—30 мин) усиление секреции пролактина; максимальный уровень гормона не менее чем в два раза превышает базальный уровень. У больных с опухолями секреция пролактина либо вообще не усиливается, либо усиливается незначительно: концентрация гормона крайне редко увеличивается более чем в два раза. У больных с неопухолевой гиперпролактинемией реакция на

тиролиберин близка к нормальной: уровень пролактина возрастает (обычно, но не всегда) не менее чем в два раза.

В. Лечение

- 1. Медикаментозное лечение** стимуляторами дофаминовых рецепторов — метод выбора для большинства больных с пролактиномами. Производные спорыньи (бромокриптин, лизурид и перголид) надежно подавляют секрецию пролактина, устраняют галакторею и восстанавливают функцию половых желез у большинства больных с гиперпролактинемией любой этиологии. Кроме того, бромокриптин и сходные с ним препараты вызывают регрессию пролактином у 60—80% больных (хотя обычно опухоли не исчезают полностью). Таким образом, медикаментозное лечение либо позволяет избежать хирургического вмешательства, либо делает операцию менее сложной (за счет регрессии крупных опухолей).
- 2. Радикальные методы.** В последнее время не принято начинать лечение с хирургического вмешательства или лучевой терапии. Эффект облучения развивается постепенно и проявляется полностью только через несколько лет, поэтому лучевую терапию не назначают молодым женщинам, желающим забеременеть (именно такие женщины преобладают среди больных с пролактиномами). При микропролактиномах чаще всего производят селективную трансфеноидальную аденомэктомию, однако у 20—50% больных на протяжении 5 лет после операции опухоль рецидивирует и возобновляется гиперпролактинемия. При макропролактиномах даже кратковременное первоначальное улучшение после операции наступает всего у 10—30% больных.
- 3. Бромокриптин и беременность.** На сегодняшний день нет данных о том, что применение бромокриптина до или во время беременности увеличивает частоту самопроизвольных абортов, мертворождений и аномалий развития плода. Если беременность установлена, бромокриптин обычно отменяют, поэтому возможно возобновление роста пролактиномы. Несмотря на то что избыток эстрогенов во время беременности вызывает гиперплазию лактотропных клеток аденогипофиза, клинически значимое усиление роста **микропролактином** наблюдается редко (у 3—5% больных). У беременных с **макропролактиномами** риск осложнений несколько выше. Если во время беременности происходит значительный рост опухоли, сопровождающийся головными болями и нарушениями зрения, прибегают к досрочному родоразрешению или возобновляют прием бромокриптина. Таким образом, женщины с микроаденомами при желании могут забеременеть, однако они должны знать, что существует риск (хоть и небольшой) ускорения роста опухоли во время беременности. Профилактическое облучение гипофиза перед зачатием при микроаденомах не рекомендуется; при крупных опухолях оно может оказаться бесполезным. Лучевая терапия не влияет на эффективность лечения бромокриптином.
- 4.** Лечение бромокриптином обычно начинают с низких доз: 1,25—2,5 мг/сут внутрь, перед сном, во время еды (чтобы предотвратить тошноту и ортостатическую гипотонию). Дозу увеличивают на 1,25 или 2,5 мг каждые 3—4 сут до достижения желаемой суточной дозы (обычно 5—10 мг, в 2—3 приема во время еды). Некоторым больным требуются еще большие дозы. Каждые 2—3 года прием бромокриптина прерывают и оценивают необходимость продолжения терапии. У небольшого числа больных гиперпролактинемия исчезает через несколько лет после начала лечения.
- 5.** У женщин, не желающих иметь детей, и у мужчин методом выбора может оказаться лучевая терапия или хирургическое вмешательство (см. табл. 6.5). Снижение полового влечения и импотенция у мужчин, обусловленные гиперпролактинемией,

не всегда поддаются лечению тестостероном. Для нормализации уровня пролактина могут потребоваться лекарственные средства или другие методы. Диспансерное наблюдение ведут так же, как при акромегалии (см. гл. 6, п. IV.Г.3).

VI. ТТГ-секретирующая аденома. ТТГ-секретирующие аденомы гипофиза встречаются редко; на их долю приходится менее 1% всех опухолей гипофиза. В типичных случаях развивается тиреотоксикоз на фоне нормального или повышенного уровня ТТГ. Стимуляционная проба с тиролиберином неинформативна: уровень ТТГ обычно почти не изменяется после введения протирелина. Содержание альфа-субъединиц ТТГ, ЛГ и ФСГ в сыворотке повышено и тоже практически не изменяется в ответ на тиролиберин. Примерно треть ТТГ-секретирующих опухолей продуцирует и другие гормоны, чаще всего СТГ или пролактин. Предпочтительное лечение — резекция опухоли или лучевая терапия. Иногда эффективен октреотид и в очень редких случаях — бромокриптин.

VII. АКТГ-секретирующая аденома. Небольшие (< 10 мм) АКТГ-секретирующие аденомы гипофиза — самая частая причина гипофизарного синдрома Кушинга. Избыток АКТГ вызывает двустороннюю гиперплазию коры надпочечников, поэтому характерным биохимическим признаком АКТГ-секретирующей микроаденомы является усиление секреции кортизола на фоне повышенного уровня АКТГ. Радикальный и надежный метод лечения гипофизарного синдрома Кушинга — **селективная трансфеноидальная аденомэктомия**. Лечение гипофизарного синдрома Кушинга путем двусторонней адреналэктомии без соответствующего лечения дисфункции гипофиза в 5—10% случаев приводит к ускорению роста аденомы и к гиперпигментации (синдром Нельсона). Причина в том, что заместительная терапия физиологическими дозами глюкокортикоидов после адреналэктомии недостаточна для подавления секреции АКТГ по принципу отрицательной обратной связи и неспособна затормозить развитие аденомы. При синдроме Нельсона аденомы нередко разрастаются экстраселлярно и с трудом поддаются хирургическому лечению. Поэтому при гипофизарном синдроме Кушинга терапия должна быть в первую очередь направлена на нормализацию функции гипофиза (а не надпочечников). В некоторых случаях при АКТГ-секретирующих аденомах эффективны бромокриптин или ципрогептадин.

VIII. Опухоли, секретирующие гонадотропные гормоны. Установлено, что около 25% гормонально-неактивных опухолей гипофиза (без признаков гиперсекреции аденогипофизарных гормонов) на самом деле синтезируют и секретируют ЛГ, ФСГ или их альфа- или бета-субъединицы. Такие опухоли к моменту выявления обычно представляют собой крупные макроаденомы. Они проявляются головными болями, нарушениями зрения и иногда — гипопитуитаризмом. У некоторых мужчин с ФСГ-секретирующими опухолями увеличиваются яички. Концентрации ЛГ и ФСГ в сыворотке, как правило, в пределах нормы, но могут быть и повышены. Уровень ЛГ у больных с ЛГ-секретирующими опухолями может возрасти при пробе с тиролиберином, чего не бывает у здоровых людей. Основным методом лечения — хирургический, часто требуется дополнительная лучевая терапия. Описаны единичные случаи, когда гиперсекрецию ЛГ и ФСГ удалось подавить с помощью **антагонистов гонадолиберина**. Это новый класс лекарственных средств, блокирующих рецепторы гонадолиберина на гонадотропных клетках. В настоящее время ведутся клинические испытания этих препаратов.

IX. Гиперплазия гипофиза. У больных с первичной недостаточностью периферических эндокринных желез (щитовидной железы, половых желез) без лечения развивается гиперсекреция соответствующих аденогипофизарных гормонов (ТТГ, ЛГ, ФСГ). Постоянная гиперсекреция этих гормонов в некоторых случаях сопровождается гиперплазией гипофиза и увеличением размеров турецкого седла при КТ и МРТ. Поэтому при подозрении на опухоль гипофиза до назначения специальных диагностических и лечебных процедур следует исключить гиперплазию гипофиза. Заместительная терапия

гормонами периферических эндокринных желез (левотироксином или половыми гормонами) быстро снижает уровень аденогипофизарных гормонов; через несколько лет нормализуются и размеры турецкого седла.

Х. Синдром пустого турецкого седла

А. Патогенез. Если гипофиз не заполняет турецкое седло, в оставшееся пространство проникает выступ оболочек мозга, наполненный СМЖ, и оно становится как бы продолжением субарахноидального пространства. Такое нарушение называют пустым турецким седлом. Размеры самого турецкого седла при этом синдроме часто бывают увеличены. Известно два пути возникновения синдрома:

- 1.** В большей части случаев развивается **первичный синдром пустого турецкого седла**. Этот вариант синдрома обусловлен врожденным дефектом диафрагмы седла (наблюдается у 10—40% здоровых людей), открывающим доступ СМЖ в турецкое седло. Физиологические перепады давления СМЖ деформируют гипофиз и постепенно приводят к расширению турецкого седла. Внутрочерепная гипертензия увеличивает риск расширения турецкого седла. Первичный синдром пустого турецкого седла наиболее часто выявляют у женщин среднего возраста, страдающих ожирением, поскольку у них давление СМЖ повышено.
- 2. Вторичный синдром пустого турецкого седла** развивается вследствие сокращения размеров или разрушения гиперплазированного гипофиза (опухоли гипофиза) после операции или облучения, лечения бромкриптином или после кровоизлияния в опухоль гипофиза. Во всех этих случаях развитию синдрома предшествует увеличение турецкого седла, обусловленное ростом опухоли гипофиза. При вторичном синдроме пустого турецкого седла оставшаяся часть гипофиза либо функционирует нормально, либо сохраняются остаточные нарушения, связанные с исходным опухолевым процессом или его лечением.

При первичном синдроме пустого турецкого седла функция гипофиза, как правило, не нарушена. Наблюдаемое иногда снижение секреции ЛГ, ФСГ или СТГ обусловлено ожирением, а не дисфункцией гипофиза. Изредка у больных с этим вариантом синдрома наблюдается гипопитуитаризм. Причиной гипопитуитаризма считают сдавление ножки гипофиза, нарушающее транспорт либеринов из гипоталамуса в гипофиз.

Б. Диагностика. Пустое турецкое седло нередко обнаруживают случайно при КТ или МРТ, иногда — при обзорной рентгенографии черепа, проводимой для диагностики синуситов или черепно-мозговой травмы. С помощью КТ легко выявить СМЖ в полости седла; гипофиз обычно сдвинут к задней или нижней стенке седла. Эндокринологическое обследование при подозрении на первичный синдром пустого турецкого седла следует максимально ограничить. В отсутствие жалоб и симптомов, указывающих на эндокринное заболевание, достаточно определить уровни пролактина, тестостерона (у мужчин) и свободного Т₄. При выраженной симптоматике или наличии заболевания гипофиза в анамнезе проводят более детальное обследование.

В. Лечение. При первичном синдроме пустого турецкого седла лечение обычно не требуется; больного нужно убедить в безопасности заболевания. Изредка возникает необходимость в заместительной гормональной терапии. Напротив, при вторичном синдроме заместительная гормональная терапия необходима почти всегда. Крайне редко встречается провисание зрительного перекреста в отверстие диафрагмы турецкого седла со сдавлением зрительных нервов и возникновением нарушений полей зрения. Очень редко наблюдается истечение из носа СМЖ, которая просачивается через истонченное дно турецкого седла. Только эти два осложнения служат показаниями к хирургическому вмешательству при первичном синдроме пустого турецкого седла. При вторичном синдроме может потребоваться лечение опухоли гипофиза.

XI. Краниофарингиома. Это опухоль эмбрионального происхождения, развивающаяся из кармана Ратке. Краниофарингиомы могут оставаться нераспознанными в течение многих лет. Как правило, краниофарингиомы проявляются между 10 и 20 годами. Около 55—60% краниофарингиом — кистозные образования, 15% — солидные, 25—30% имеют смешанное строение. Опухоль возникает супраселлярно; по мере роста она сдавливает зрительный перекрест, гипоталамус и гипофиз. В результате повышается ВЧД, нарушаются зрение, психическое развитие, возникает гипопитуитаризм или частичная гипофункция аденогипофиза (например, дефицит СТГ у детей), иногда отмечается гиперпролактинемия. При обзорной рентгенографии черепа обнаруживают увеличение или истончение стенок турецкого седла; у 80% детей и 40% взрослых выявляют крупные интра- или экстраселлярные обызвествленные образования. Опухоль обычно хорошо видна при КТ и МРТ. Резекция опухоли устраняет избыточное давление на соседние структуры мозга. Лучевая терапия сдерживает рост опухоли у 70—90% больных. Хирургическое вмешательство и лучевую терапию часто сочетают. При необходимости проводят заместительную гормональную терапию (см. табл. 6.3).

Литература

1. Abboud CF. Laboratory diagnosis of hypopituitarism. *Mayo Clin Proc* 61:35, 1986.
2. Abboud CF, Laws ER, Jr. Diagnosis of pituitary tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 17:241, 1988.
3. Atkinson AB. The treatment of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 34:507, 1991.
4. Baskin DS, Wilson CB. Surgical management of craniopharyngiomas. *J Neurosurg* 65:22, 1986.
5. Beckers A, et al. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: Report of seven cases. *J Clin Endocrinol Metab* 72:477, 1991.
6. Bilaniuk LT, et al. Pituitary enlargement mimicking pituitary tumor. *J Neurosurg* 63:39, 1985.
7. Black PM, et al. Hormone production in clinically non-functioning pituitary adenomas. *J Neurosurg* 66:244, 1987.
8. Black PM, et al. Incidence and management of complication of transsphenoidal operation for pituitary adenomas. *Neurosurgery* 20:920, 1987.
9. Brismar K. Growth hormone secretion in empty sella syndrome. *J Endocrinol Invest* 5:417, 1982.
10. Carpenter PC. Cushing's syndrome: Update of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 61:49, 1986.
11. Chanson P, et al. Responses to gonadotropin releasing hormone agonist and antagonist administration in patients with gonadotroph cell adenomas. *J Endocrinol Invest* 17:91, 1994.
12. Ciccarelli E, et al. Long-term follow-up of "cured" prolactinoma patient after successful adenectomy. *Clin Endocrinol* 32:583, 1990.
13. Daneshdoost L, et al. Recognition of gonadotroph adenomas in women. *N Engl J Med* 324:589, 1991.
14. Edwards OM, Clark JDA. Post-traumatic hypopituitarism. *Medicine* 65:281, 1986.
15. Ekblom M, et al. Pituitary function in patients with enlarged sella turcica and primary empty sella syndrome. *Acta Med Scand* 209:31, 1981.
16. Frohman LA. Therapeutic options in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 72:1175, 1991.
17. Gesundheit N, et al. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: Clinical and biochemical heterogeneity. *Ann Intern Med* 111:827, 1989.
18. Haviv F, et al. LHRH antagonists. *Pharm Biotechnol* 11:131, 1998.

19. Heseltine D, et al. Testicular enlargement and elevated serum inhibin concentrations occur in patients with pituitary macroadenomas secreting follicle stimulating hormone. *Clin Endocrinol* 31:411, 1989.
20. Ishikawa S, et al. Empty sella in control subjects and patients with hypopituitarism. *Endocrinol Jpn* 35:665, 1988.
21. Klibanski A, Zervas NT. Diagnosis and management of hormone-secreting pituitary adenomas. *N Engl J Med* 324:822, 1991.
22. Littlely MD, et al. Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumors in adults. *Q J Med* 70:145, 1989.
23. Lufkin EG, et al. Combined testing of anterior pituitary gland with insulin, thyrotropin-releasing hormone, and luteinizing hormone-releasing hormone. *Am J Med* 75:471, 1983.
24. McNicol AM. Pituitary adenomas. *Histopathology* 11:995, 1987.
25. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 322:966, 1990.
26. Molitch ME. Management of prolactinomas. *Annu Rev Med* 40:225, 1989.
27. Molitch ME, Russell EJ. The pituitary incidentaloma. *Ann Intern Med* 112:925, 1990.
28. Nichols DA, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and compute tomography in the preoperative evaluation of pituitary adenomas. *Neurosurgery* 22:380, 1988.
29. O'Connell Y, et al. beta-lipotropin-stimulated adrenal steroid production. *Steroids* 61:332, 1996.
30. Oldfield EH, et al. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 325:897, 1991.
31. Ostrov SG, et al. Hemorrhage within pituitary adenomas: How often associated with pituitary apoplexy syndrome? *AJR* 153:153, 1989.
32. Sakamoto Y, et al. Normal and abnormal pituitary glands: Gadopentetate dimeglumine-enhanced MR imaging. *Radiology* 178:441, 1991.
33. Sissam DA, et al. The natural history of untreated microprolactinomas. *Fertil Steril* 48:67, 1987.
34. Snyder PJ. Gonadotroph cell pituitary adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 16:755, 1987.
35. Thorner MO, et al. The anterior pituitary. In Wilson JD, Foster DW (eds) *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: Saunders, 1992, Pp. 221.
36. Vance ML, Harris AG. Long-term treatment of 189 acromegalic patients with somatostatin analog octreotide. *Arch Intern Med* 151:1573, 1991.
37. Van Schaardenburg D, et al. Bromocriptine therapy for nonfunctioning pituitary adenoma. *Clin Endocrinol* 30:475, 1989.
38. Zimmerman RA. Imaging of intrasellar, suprasellar, and parasellar tumor. *Semin Roentgenol* 25:174, 1990.

Глава 7. Нарушения секреции и действия антидиуретического гормона

Х. Имам, Д. Сауэрс

Физиология АДГ

I. Синтез и транспорт. АДГ образуется в нейронах супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса. АДГ синтезируется в виде предшественника — препроАДГ, который поступает в аппарат Гольджи и превращается в проАДГ. В составе нейросекреторных гранул проАДГ транспортируется по аксонам нейронов гипоталамуса в нейрогипофиз. Во время перемещения гранул происходит процессинг проАДГ: он расщепляется на зрелый АДГ (нонапептид с молекулярной массой около 1100) и белок **нейрофизин**. Гранулы, содержащие АДГ и нейрофизин, накапливаются в терминальных расширениях аксонов в нейрогипофизе. Выброс АДГ и нейрофизина в кровь происходит путем экзоцитоза и опосредуется кальций-зависимым механизмом. Поскольку в крови и тканевой жидкости АДГ не связан с нейрофизинем, он легко проникает сквозь стенки капилляров почечных клубочков. Разрушается АДГ в головном мозге, печени и почках.

II. Действие. Антидиуретическое действие — важная функция АДГ. Основной мишенью АДГ являются клетки дистальных канальцев и собирательных трубочек почек. На базолатеральной мембране этих клеток расположены рецепторы АДГ типа V_2 , сопряженные с аденилатциклазой. Проницаемость клеток дистальных канальцев и собирательных трубочек для воды определяется числом водных каналов в апикальной мембране. В отсутствие АДГ число водных каналов невелико и эпителий практически непроницаем для воды, поэтому из организма выводится большое количество гипотонической мочи. Присоединение АДГ к рецепторам активирует аденилатциклазу; образующийся цАМФ стимулирует встраивание водных каналов в апикальную мембрану, и эпителий становится проницаемым для воды, что обеспечивает ее пассивную реабсорбцию в гипертоническое мозговое вещество почек. АДГ обладает также сосудосуживающим действием, но в физиологических концентрациях он не влияет на АД. Вазопрессорный эффект проявляется при выбросе больших количеств АДГ на фоне резкого падения АД (при кровопотере, шоке).

III. Регуляция секреции

A. Осмоляльность плазмы. В физиологических условиях главным фактором, регулирующим секрецию АДГ и жажду, является осмоляльность плазмы. **Осморецепторы** гипоталамуса весьма чувствительны к колебаниям осмоляльности: ее сдвиг всего на 1% приводит к заметным изменениям секреции АДГ.

1. Гипоосмоляльность. Когда осмоляльность плазмы становится ниже порогового уровня (около 280 мосмоль/кг), секреция АДГ тормозится. Это приводит к выведению большого объема максимально разведенной мочи. Повышенное выведение воды предотвращает дальнейшее снижение осмоляльности плазмы, даже при значительном потреблении воды.

2. Гиперосмоляльность. При повышении осмоляльности плазмы секреция АДГ усиливается (см. рис. 7.1). Когда осмоляльность достигает приблизительно 295 мосмоль/кг, концентрация АДГ становится достаточной для обеспечения максимального антидиуретического эффекта (объем мочи < 2 л/сут; осмоляльность мочи > 800 мосмоль/кг). Одновременно активируется и механизм утоления жажды, что приводит к увеличению потребления воды и препятствует дегидратации организма.

3. Чувствительность рецепторов гипоталамуса к различным растворенным в плазме веществам неодинакова. Самые сильные стимуляторы секреции АДГ — ионы натрия и анионы, образующиеся при диссоциации солей натрия. Глюкоза стимулирует секрецию АДГ лишь в отсутствие инсулина; мочеви́на незначительно стимулирует или вообще не стимулирует секрецию АДГ.

4. Зависимость между уровнем АДГ и осмоляльностью плазмы выражается формулой: концентрация АДГ (нг/л) = $0,38 \times [\text{осмоляльность плазмы (мосмоль/кг)} - 280]$. В соответствии с этой формулой максимально концентрированная моча образуется при осмоляльности плазмы 290—292 мосмоль/кг и концентрации АДГ в плазме 5—6 нг/л.

Б. ОЦК. Секреция АДГ зависит от ОЦК и регулируется барорецепторами легочных артерий (барорецепторами системы низкого давления).

1. Рефлексы с барорецепторов легочной артерии тормозят секрецию АДГ. Гиперволе́мия или растяжение легочной артерии катетером Свана—Ганца стимулирует эти рецепторы и вызывает снижение секреции АДГ. Наоборот, гиповоле́мия усиливает секрецию АДГ.

2. Барорецепторная система регуляции менее чувствительна, чем осморорецепторная: для стимуляции секреции АДГ необходимо снижение объема крови в сосудах малого круга на 5—10% (тот же эффект достигается при изменении осмоляльности плазмы всего на 1%). Однако дальнейшее падение ОЦК приводит к активации барорецепторов аорты и сонных артерий (барорецепторов системы высокого давления) и к экспоненциальному возрастанию уровня АДГ. Значительное повышение уровня АДГ может вызвать клинически значимый вазопрессорный эффект.

3. Осморорецепторная и барорецепторная системы регуляции секреции АДГ тесно связаны (см. рис. 7.2). Падение давления в левом предсердии (при гиповоле́мии и артериальной гипотонии) снижает порог возбудимости осморорецепторов и увеличивает чувствительность системы осморегуляции секреции АДГ. Возрастание давления в левом предсердии (при гиперволе́мии и артериальной гипертонии) повышает порог возбудимости осморорецепторов и уменьшает чувствительность системы осморегуляции секреции АДГ.

В. Тошнота — чрезвычайно сильный и быстродействующий стимулятор секреции АДГ. Нередко даже при кратковременных приступах тошноты, не сопровождающихся рвотой или изменениями АД, уровень АДГ возрастает в 100—1000 раз. Тошнота может быть причиной (пусть и не основной) усиления секреции АДГ, наблюдаемого при вазовагальных приступах, кетоацидозе, острой гипоксии, укачивании, а также при приеме циклофосфамида и других лекарственных средств, вызывающих рвоту.

Г. Другие факторы, влияющие на секрецию АДГ, перечислены в табл. 7.1.

IV. Жажда и секреция АДГ регулируются одинаковыми механизмами. Осморорецепторы, участвующие в регуляции утоления жажды, сходны с осморорецепторами, контролирующими секрецию АДГ. Порог осмоляльности для утоления жажды обычно выше, чем для секреции АДГ. Гиповоле́мия запускает механизм утоления жажды даже при нормальной осмоляльности плазмы. Кроме того, гиповоле́мия стимулирует ренин-ангиотензиновую систему, которая, в свою очередь, стимулирует секрецию АДГ. Интеграция механизмов регуляции утоления жажды и секреции АДГ обеспечивает поддержание осмоляльности плазмы в узком диапазоне (285 ± 5 мосмоль/кг).

Несахарный диабет

Под этим названием объединяют несколько заболеваний с разной этиологией, для которых характерна **гипотоническая полиурия** — выделение больших количеств разведенной мочи. Диагностические критерии несахарного диабета: количество мочи > 30 мл/кг/сут, осмоляльность < 300 мосмоль/кг, удельный вес < 1,010. Гипотоническая полиурия может быть обусловлена: дефицитом АДГ (центральный несахарный диабет), резистентностью почек к АДГ (нефрогенный несахарный диабет), чрезмерным потреблением воды (нервная полидипсия).

V. Центральный несахарный диабет (нейрогенный несахарный диабет)

А. Определение. Центральный несахарный диабет — это синдром гипотонической полиурии, возникающей вследствие недостаточной для концентрирования мочи секреции АДГ. Основные признаки:

1. Чрезмерно разведенная моча (несмотря на наличие мощных осмотических и неосмотических стимулов секреции АДГ).
2. Отсутствие болезни почек.
3. Пониженный уровень АДГ.
4. Повышение осмоляльности мочи после лечения препаратами АДГ.

Б. Этиология и классификация. Основные причины центрального несахарного диабета перечислены в табл. 7.2. Заболевание может быть наследственным либо приобретенным.

1. **Наследственный (семейный) центральный несахарный диабет** — аутомно-доминантное заболевание. Клиническая картина изменчива, но реакция почек на АДГ сохраняется у всех больных.
2. **Приобретенный центральный несахарный диабет** чаще всего обусловлен повреждениями гипоталамуса или нейрогипофиза (черепно-мозговая травма, опухоль, ишемия, гранулематозные и инфильтративные процессы, инфекция, аутоиммунное заболевание). Если причину не удастся установить, говорят об **идиопатическом центральном несахарном диабете**. Заболевания или опухоли аденогипофиза редко служат причиной несахарного диабета.

В. Патогенез. Полиурия возникает, когда секреция АДГ становится недостаточной для обеспечения концентрационной способности почек, т. е. снижается более чем на 75%. Гиперосмоляльность плазмы, обусловленная полиурией, компенсируется полидипсией. Независимо от тяжести полиурии полидипсия поддерживает осмоляльность плазмы на уровне, лишь слегка превышающем нормальный. Нарушение механизма жажды или ограничение потребления жидкости являются причинами гиперосмоляльности плазмы и гипернатриемии у больного несахарным диабетом. Центральный несахарный диабет после хирургического или травматического повреждения гипоталамуса или нейрогипофиза бывает преходящим, стойким или имеет трехфазный характер. Преходящий посттравматический несахарный диабет обычно начинается остро, в пределах 24 ч после повреждения и проходит через несколько дней. Стойкий посттравматический несахарный диабет также развивается быстро, но не исчезает со временем. Трехфазное развитие посттравматического несахарного диабета характеризуется быстрым возникновением гипоосмолярной полиурии, продолжающейся 4—5 сут; затем в течение 5—7 сут объем мочи уменьшается и ее осмоляльность возрастает, но впоследствии наступает фаза постоянной полиурии.

Г. Клиническая картина. Главные симптомы — **полиурия и полидипсия**. Объем мочи колеблется от нескольких литров в сутки при **частичном центральном**

несахарном диабете (с частичным дефицитом АДГ) до 20 литров в сутки при **полном центральном несахарном диабете** (с отсутствием АДГ), причем полиурия возникает, как правило, внезапно. Больные пьют очень много и обычно предпочитают холодные напитки. Если потребление жидкости ограничивают, то осмоляльность плазмы быстро возрастает и появляются симптомы повреждений ЦНС (раздражительность, заторможенность, атаксия, гипертермия и кома).

Д. Лабораторная диагностика

1. Большой объем мочи (как правило, > 3 л/сут).
2. Осмоляльность мочи < 200 мосмоль/кг.
3. Осмоляльность плазмы слегка повышена (степень повышения зависит от потребления жидкости).
4. Уровень АДГ в плазме понижен и не соответствует ее осмоляльности.

Прежде всего дифференцируют центральный несахарный диабет, нефрогенный несахарный диабет и нервную полидипсию (см. гл. 7, п. VI, п. VIII). Чтобы отличить центральный несахарный диабет от осмотического диуреза, определяют концентрацию осмотических средств (глюкоза, маннитол, мочевины) в сыворотке и моче. Определение электролитов и креатинина в сыворотке позволяет исключить почечную недостаточность, гиперкальциемию и гипокалиемию. Сведения в анамнезе о недавней черепно-мозговой травме или операциях на головном мозге подтверждают диагноз центрального несахарного диабета.

Е. Лечение

1. Цель лечения — возмещение дефицита АДГ. Чаще всего используют **десмопрессин** — препарат АДГ пролонгированного действия. Антидиуретический эффект десмопрессина длится 8—20 ч; вазопрессорный эффект минимален. Детям и взрослым десмопрессин назначают в виде капель в нос или в виде аэрозоля для интраназального введения. Лучше всего начинать лечение вечером, чтобы подобрать наименьшую эффективную дозу, предотвращающую никтурию. Обычно достаточно 5—10 мкг десмопрессина 1—2 раза в сутки. Для удобства ингалятор или пипетку калибруют для доз 5—20 мкг. Побочный эффект — головная боль (как правило, исчезает после снижения дозы). Если нельзя применять десмопрессин интраназально, используют формы препарата для парентерального введения. Десмопрессин для приема внутрь в США не выпускается.
2. Для лечения частичного центрального несахарного диабета можно использовать **хлорпропамид**, так как он не только усиливает действие АДГ на почечные канальцы, но и стимулирует секрецию АДГ. Хлорпропамид назначают внутрь в дозах 250—500 мг/сут. Эти дозы эффективны у 50—80% больных с частичным центральным несахарным диабетом. Опасный и частый побочный эффект хлорпропамида — гипогликемия.
3. **Клофибрат и карбамазепин** стимулируют секрецию АДГ, поэтому их используют для лечения частичного центрального несахарного диабета. Карбамазепин также повышает чувствительность почек к АДГ.

VI. Нефрогенный несахарный диабет

А. Определение. Нефрогенный несахарный диабет — это синдром гипотонической полиурии, обусловленной резистентностью почек к антидиуретическому действию АДГ. Полиурия возникает, когда чувствительность почек к АДГ снижается настолько, что физиологические концентрации АДГ не могут обеспечить концентрирование мочи (см. рис. 7.1). Основные признаки:

1. Нормальная скорость клубочковой фильтрации и канальцевой экскреции.
2. Гипостенурия.

3. Нормальный или повышенный уровень АДГ.

4. Лечение препаратами АДГ не повышает осмоляльность и не уменьшает объем мочи.

Б. Этиология. Основные причины нефрогенного несахарного диабета перечислены в табл. 7.3. Как и центральный несахарный диабет, нефрогенный несахарный диабет может быть наследственным или приобретенным. **Наследственный** (семейный) нефрогенный несахарный диабет обусловлен мутацией гена рецептора АДГ типа V₂ на Xq28. Заболевание наследуется рецессивно, сцепленно с X-хромосомой: у гемизиготных мужчин генетический дефект проявляется всегда, а у гетерозиготных женщин могут наблюдаться сильная жажда, потребление воды в ночное время и нарушение способности почек концентрировать мочу при ограничении жидкости. Наследственная форма болезни проявляется, как правило, уже у грудных детей. Возможные причины **приобретенного** нефрогенного несахарного диабета: гипокалиемия, гиперкальциемия, серповидноклеточная анемия, обструкция мочевых путей, а также прием лекарственных средств (например, лития, демеклоциклина или метоксифлурана).

В. Патогенез. Главная черта нефрогенного несахарного диабета: пассивная реабсорбция воды в дистальных канальцах и собирательных трубочках не усиливается под влиянием АДГ, что приводит к гипостенурии. Нефрогенный несахарный диабет может быть обусловлен нарушением связывания АДГ с рецепторами типа V₂, нарушением передачи сигнала от рецепторов либо обоими дефектами.

При наследственном нефрогенном несахарном диабете нарушена передача сигнала от рецепторов АДГ к аденилатциклазе; продукция цАМФ в ответ на действие АДГ снижена; число водных каналов в клетках дистальных канальцев и собирательных трубочек не увеличивается под действием АДГ.

Гиперкальциемия и гипокалиемия также нарушают концентрационную способность почек. Гипокалиемия стимулирует образование простагландина E₂ и тем самым препятствует активации аденилатциклазы. Гиперкальциемия уменьшает содержание растворенных веществ в мозговом веществе почек и блокирует взаимодействие рецепторов АДГ с аденилатциклазой. Демеклоциклин и литий подавляют образование цАМФ, стимулированное АДГ.

Г. Клиническая картина. Наследственный нефрогенный несахарный диабет проявляется уже в грудном возрасте. В семейном анамнезе — случаи заболевания; полиурия не поддается лечению препаратами АДГ. Приобретенный нефрогенный несахарный диабет также устойчив к лечению АДГ.

Д. Лечение. При нефрогенном несахарном диабете неэффективны ни препараты АДГ (вазопрессин, аргипрессин, липрессин, десмопрессин), ни препараты, которые стимулируют секрецию АДГ или усиливают его действие на почки. Наиболее действенный метод лечения — назначение **тиазидных диуретиков** и умеренное **ограничение потребления соли**. Тиазидные диуретики можно использовать также при центральном несахарном диабете. Эти препараты блокируют реабсорбцию хлорида в дистальных извитых канальцах и тем самым слегка уменьшают содержание натрия в крови. В ответ на снижение концентрации натрия реабсорбция воды в проксимальных отделах нефрона усиливается, а объем жидкости, поступающей в собирательные трубочки, уменьшается. Ограничение потребления соли усиливает эффект тиазидных диуретиков.

Ингибиторы синтеза простагландинов (ибупрофен, индометацин, аспирин) уменьшают поступление растворенных веществ в дистальные отделы нефрона, тем самым снижая объем и увеличивая осмоляльность мочи. Эти препараты можно использовать как дополнительное средство лечения нефрогенного несахарного диабета.

VII. Несахарный диабет у беременных. Это преходящее состояние, обусловленное разрушением АДГ в крови плацентарными ферментами, например цистиниламинопептидазой. Несахарному диабету у беременных свойственны признаки как центрального, так и нефрогенного несахарного диабета. Полиурия возникает обычно в III триместре, а после родов проходит без лечения. Уровень АДГ снижен. Полиурия не уменьшается при лечении вазопрессином или аргипрессином, но поддается лечению десмопрессином.

VIII. Нервная полидипсия. Это заболевание называют также **первичной полидипсией** или **дипсогенным несахарным диабетом**.

А. Этиология и патогенез. Заболевание может быть обусловлено как органическими, так и функциональными нарушениями отделов ЦНС, контролирующих секрецию АДГ и утоление жажды. Полидипсия возникает, когда порог осмоляльности плазмы для утоления жажды становится более низким, чем порог осмоляльности для запуска секреции АДГ (в норме порог осмоляльности плазмы для утоления жажды выше, чем для секреции АДГ). Такое извращение нормального соотношения между жаждой и секрецией АДГ обуславливает стойкую полидипсию и полиурию.

Б. Диагностические критерии нервной полидипсии: гипоосмоляльность плазмы, гипоосмоляльность мочи, сниженный уровень АДГ в плазме.

В. Гипотоническая полиурия может возникать и при **безудержном потреблении воды**. Избыток воды вызывает увеличение объема и разведение внеклеточной жидкости. Снижение осмоляльности плазмы подавляет секрецию АДГ и приводит к сильному разбавлению мочи. Осмоляльность плазмы стабилизируется на уровне, который несколько ниже порога осмоляльности для запуска секреции АДГ. Безудержное потребление воды наблюдается при нервной полидипсии и некоторых психических расстройствах.

Г. Лечение. Препараты АДГ и тиазидные диуретики применять нельзя, так как они понижают выведение воды, не уменьшая ее потребления, и потому могут вызывать тяжелую водную интоксикацию. Основные усилия врача должны быть направлены на коррекцию поведения и психики больного с тем, чтобы уменьшить потребление жидкости.

IX. Дифференциальная диагностика полиурических синдромов. Без специальных проб трудно определить причину полиурии, но некоторые симптомы все же помогают установить предварительный диагноз. Большой объем мочи, гипоосмоляльность плазмы (< 285 мосмоль/кг) в сочетании с психическими расстройствами или эпизодами полиурии в анамнезе позволяют заподозрить **нервную полидипсию**. Внезапное возникновение полиурии в сочетании с недавней черепно-мозговой травмой или операцией на гипоталамо-гипофизарной области в анамнезе позволяют заподозрить **центральный несахарный диабет**.

А. Проба с лишением жидкости (см. также приложение А, п. VIII). Это самый распространенный и надежный метод дифференциальной диагностики полиурических синдромов.

1. Принцип. Лишение жидкости приводит к дегидратации, которая в норме стимулирует максимальную секрецию АДГ, что, в свою очередь, обуславливает максимальное концентрирование мочи. Поэтому введение АДГ не повышает осмоляльность мочи.

2. Методика

а. Больному не дают жидкости до тех пор, пока не разовьется дегидратация, достаточная для появления мощного стимула секреции АДГ (осмоляльность плазмы > 295 мосмоль/кг). Обычно для этого достаточно 4—18 ч.

- б. Ежечасно берут пробы мочи и измеряют ее осмоляльность. Когда осмоляльность мочи в трех последовательных пробах различается менее чем на 30 мосмоль/кг или когда больной теряет 5% веса, вводят 5 ед аргипрессина или 1 мкг десмопрессина п/к и измеряют осмоляльность мочи через 30, 60 и 120 мин.
- в. Если больной выделяет более 10 л мочи в сутки, пробу начинают в 6:00, чтобы успеть собрать все пробы мочи в период дегидратации (обычно осмоляльность мочи достигает плато через 4—8 ч). При менее выраженной полиурии проба может продолжаться 12—18 ч. В таких случаях прием жидкости прекращают накануне (в 22:00 или в 24:00). У больных с нервной полидипсией нередко имеется тяжелая перегрузка объемом: проходит 16 ч и более, прежде чем начинается секреция АДГ и концентрирование мочи.
- г. Перед началом и в конце пробы, а также после введения АДГ определяют осмоляльность плазмы.

3. Оценка результатов

- а. Если осмоляльность мочи, несмотря на явную дегидратацию, не превысила осмоляльность плазмы, **нервную полидипсию можно исключить**. Если в ходе пробы осмоляльность мочи и осмоляльность плазмы не увеличиваются, а вес не уменьшается в соответствии с объемом выделенной мочи, следует заподозрить, что **больной тайком пьет воду**.
 - б. **В норме** и при **нервной полидипсии** на фоне дегидратации осмоляльность мочи превышает осмоляльность плазмы. После введения АДГ осмоляльность мочи повышается незначительно (менее чем на 10%).
 - в. При **центральном или нефрогенном несахарном диабете** осмоляльность мочи на фоне дегидратации не превышает осмоляльность плазмы.
 - г. После введения АДГ осмоляльность мочи возрастает у здоровых людей и больных с нервной полидипсией менее чем на 10%, у больных с центральным несахарным диабетом — более чем на 50%, а у больных с нефрогенным несахарным диабетом — менее чем на 50%.
- Б. Дополнительные лабораторные исследования.** Чувствительность и специфичность правильно проведенной пробы с лишением жидкости достигают 95%. Тем не менее иногда не удается различить **частичный центральный несахарный диабет и частичный нефрогенный несахарный диабет**. При этих заболеваниях на фоне дегидратации осмоляльность мочи может превышать осмоляльность плазмы. В таких случаях для уточнения диагноза используют следующие пробы:
1. **Одновременное определение осмоляльности плазмы, осмоляльности мочи и уровня АДГ в плазме.** При частичном центральном несахарном диабете уровень АДГ оказывается слишком низким, а при частичном нефрогенном несахарном диабете — слишком высоким для измеренной осмоляльности плазмы.
 2. **Пробное лечение десмопрессином.** Препарат назначают в виде капель в нос (10—25 мкг/сут, вводят 1—2 раза в сутки) или п/к инъекций (1—2 мкг 1 раз в сутки) в течение 2—3 сут. При центральном несахарном диабете такое лечение быстро уменьшает полидипсию и полиурию, не вызывая водной интоксикации. При нефрогенном несахарном диабете пробное лечение не дает эффекта.
 3. **Проба с гипертоническим раствором NaCl.** Вводят 3% NaCl в/в до достижения концентрации натрия в сыворотке 145—150 ммоль/л и определяют осмоляльность плазмы и уровень АДГ в плазме. При нервной полидипсии и нефрогенном несахарном диабете уровень АДГ в ответ на повышение осмоляльности плазмы возрастает так же, как в норме. При центральном несахарном диабете уровень АДГ увеличивается незначительно или вообще не увеличивается.

В. Инструментальные исследования. Если установлен диагноз центрального несахарного диабета, обязательно проводят КТ или МРТ гипоталамо-гипофизарной области, чтобы исключить краниофарингиому, менингиому и инфильтративный процесс. При подозрении на опухоль молочной железы или легких проводят физикальное исследование, маммографию и рентгенографию грудной клетки.

Синдром гиперсекреции АДГ

Другие названия: синдром «неадекватной продукции» АДГ, гиперпексический синдром, синдром Пархона, несахарный антидиабет.

Х. Определение. Этот синдром характеризуется гипонатриемией, гипоосмоляльностью плазмы и выведением достаточно концентрированной мочи (осмоляльность мочи обычно > 300 мосмоль/кг). Синдром может быть обусловлен избыточной нерегулируемой секрецией АДГ (не зависящей от осмотических и неосмотических стимулов) или усилением действия АДГ на клетки дистальных отделов нефрона. Судя по результатам определения АДГ в плазме тяжелобольных с гипонатриемией, синдром гиперсекреции АДГ — самая частая причина гипонатриемии. Действительно, уровень АДГ повышен у 95% больных с гипонатриемией.

XI. Патогенез. Гипонатриемия при синдроме гиперсекреции АДГ обусловлена увеличением объема внеклеточной жидкости и сильно зависит от потребления воды. При нормальном или пониженном потреблении жидкости даже очень интенсивная секреция АДГ не приводит к гипонатриемии. При повышенном потреблении жидкости самое незначительное нарушение механизма регуляции секреции АДГ или механизма регуляции концентрирования мочи может вызвать синдром гиперсекреции АДГ. У большинства больных с этим синдромом, несмотря на гипоосмоляльность внеклеточной жидкости, постоянно секретируются АДГ или АДГ-подобные пептиды. У некоторых больных порог осмоляльности плазмы, после достижения которого происходит стимуляция секреции АДГ, сильно снижен, но при дальнейшем возрастании осмоляльности сохраняются нормальные соотношения между уровнем АДГ и осмоляльностью плазмы. В таких случаях при сильной гипонатриемии может выделяться максимально разведенная моча.

Постоянная секреция АДГ или повышение чувствительности клеток почек к АДГ вызывают задержку потребляемой жидкости, гипонатриемию и некоторое увеличение объема внеклеточной жидкости. Увеличение объема внеклеточной жидкости приводит к торможению абсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах и к натрийурезу. Кроме того, увеличение ОЦК стимулирует секрецию предсердного натрийуретического гормона, который также способствует натрийурезу. Усиливается экскреция мочевой кислоты, вследствие чего развивается гипоурикемия, часто наблюдаемая при синдроме гиперсекреции АДГ.

XII. Этиология (см. табл. 7.4)

А. Опухоли, особенно мелкоклеточный рак легкого. Почти у 66% больных с мелкоклеточным раком нарушена способность почек выводить воду; степень этого нарушения зависит от тяжести опухолевого процесса. Клетки опухоли секретируют АДГ или АДГ-подобные пептиды (обладающие иммунологическими и биологическими свойствами АДГ), а также нейрофизин.

Б. Синдром может быть вызван различными неопухолевыми процессами в легких (см. табл. 7.4). Патогенетическая связь между такими заболеваниями и синдромом гиперсекреции АДГ до сих пор неясна.

В. Причиной синдрома могут быть любые поражения ЦНС, включая объемные процессы, инфекции, сосудистые нарушения и метаболические нарушения. Синдром

гиперсекреции АДГ может быть обусловлен усилением физиологических неосмотических стимулов секреции АДГ (например, при острых психозах, стрессах и болях).

Г. Дыхание под постоянным положительным давлением, активируя барорецепторы системы низкого давления, также может вызывать синдром гиперсекреции АДГ.

Д. Некоторые лекарственные средства могут вызывать синдром, стимулируя секрецию АДГ или усиливая его действие на собирательные каналцы (см. табл. 7.4).

XIII. Клиническая картина. На первом плане — симптомы водной интоксикации. Выраженность симптомов зависит от степени и скорости развития гипонатриемии и гипергидратации. При острой гипонатриемии, когда концентрация натрия в сыворотке падает ниже 120 ммоль/л, синдром гиперсекреции АДГ проявляется сонливостью, судорогами, комой и часто заканчивается смертью. При хронической гипонатриемии, даже если концентрация натрия не достигает 125 ммоль/л, у половины больных симптомы отсутствуют, а частота смертельных исходов весьма мала. Когда концентрация натрия у таких больных снижается до 115—120 ммоль/л, возникают тошнота, рвота, головная боль и боль в животе, пропадает аппетит. Содержание воды в головном мозге при хронической гипонатриемии увеличивается не столь значительно, как при острой гипонатриемии (при снижении концентрации натрия до одного и того же уровня). Поэтому хроническая гипонатриемия характеризуется меньшей смертностью, чем острая гипонатриемия.

XIV. Лабораторная диагностика. Основные признаки синдрома: гипонатриемия, гипоосмоляльность плазмы, разведение мочи ниже максимального. Осмоляльность мочи, как правило, превышает осмоляльность плазмы. Концентрация АДГ в плазме превышает уровень, в норме соответствующий измеренной осмоляльности плазмы. Функция надпочечников и щитовидной железы не нарушена; часто выявляется гипоурикемия.

XV. Дифференциальная диагностика. Диагноз синдрома гиперсекреции АДГ устанавливают, если у больного обнаружена гипонатриемия на фоне разведения мочи ниже максимального. Исключают гиповолемию, болезни щитовидной железы, надпочечников, печени, сердца и почек. У больных с тяжелой сердечной недостаточностью, почечной недостаточностью и циррозом печени с асцитом, а также после введения больших объемов гипотонических растворов обычно развивается гипонатриемия разведения. Гипонатриемия наблюдается и при состояниях, сопровождающихся потерей соли, таких, как понос, болезни почек, сахарный диабет. Однако в этих случаях (за исключением болезней почек) обычно имеются признаки дегидратации и снижение экскреции натрия с мочой. Концентрация натрия в моче, как правило, не превышает 20 мэкв/л, а экскреция натрия — 1%. При синдроме гиперсекреции АДГ и почечной недостаточности уровень натрия в моче превышает 20 мэкв/л, а его экскреция выше 1% (см. табл. 7.5). В анамнезе могут встретиться сведения о значительной потере жидкости или о приеме диуретиков. У больных с синдромом гиперсекреции АДГ ограничение жидкости до 600—800 мл/сут на протяжении 2—3 сут должно приводить к снижению веса на 1,8—2,7 кг, исчезновению гипонатриемии и прекращению потери натрия с мочой. В то же время при сольтеряющих формах почечной недостаточности ограничение жидкости не устраняет ни гипонатриемии, ни потерю соли с мочой.

XVI. Лечение. Цель лечения — нормализация осмоляльности плазмы и устранение гипергидратации. Тактика лечения зависит от скорости развития гипонатриемии (острая или хроническая), концентрации натрия в сыворотке и состояния больного.

А. Острая гипонатриемия или обострение хронической гипонатриемии (концентрация натрия в сыворотке < 120 ммоль/л). Больного немедленно помещают в БИТ. Первоочередная задача — повысить концентрацию натрия в сыворотке до

125 ммоль/л. Потребность в натрии можно рассчитать по формуле: потребность в натрии (ммоль) = (125 – измеренная концентрация натрия в сыворотке) × 0,6 × вес.

Гипертонический раствор NaCl (3%) рекомендуется вводить в сочетании с фуросемидом, особенно больным с гиповолемией. Фуросемид вызывает потерю соли с мочой и тем самым снижает риск резкого увеличения объема внеклеточной жидкости. После введения фуросемида осмоляльность мочи становится ниже, чем осмоляльность плазмы. Таким образом, инфузия изо- или гипертонического солевого раствора вместе с фуросемидом — надежный способ повышения уровня натрия у больных с синдромом гиперсекреции АДГ.

Быстрое повышение концентрации натрия в сыворотке до уровня, превышающего 125 ммоль/л, опасно и может вызвать повреждения ЦНС (например, центральный pontинный миелолиз). Рекомендуется повышать концентрацию натрия со скоростью 0,5—1 ммоль/л/ч до достижения концентрации 125 ммоль/л.

Б. Бессимптомная хроническая гипонатриемия. Самый действенный способ лечения легкой хронической гипонатриемии — ограничение потребления жидкости до 800—1000 мл/сут. Если больному трудно выдерживать такой режим, можно назначить демеклоциклин или литий. Оба препарата блокируют действие АДГ на собирательные трубочки, но литий для лечения синдрома гиперсекреции АДГ применяют редко, поскольку он вызывает много побочных эффектов. Демеклоциклин безопаснее, но при его назначении необходимо обращать особое внимание на функцию печени, так как при печеночной недостаточности демеклоциклин накапливается в организме и оказывает нефротоксическое действие. Демеклоциклин назначают по 0,6—1,2 г/сут внутрь в несколько приемов. При такой дозе осмоляльность плазмы и концентрация натрия повышаются постепенно. Для длительного лечения синдрома гиперсекреции АДГ демеклоциклин обычно используют в тех случаях, когда ограничение жидкости и назначение NaCl не дают эффекта.

Ограничение жидкости — лучший способ лечения хронического синдрома гиперсекреции АДГ; оно позволяет нормализовать концентрацию натрия в сыворотке практически у всех больных с исходной концентрацией натрия > 120 ммоль/л. Объем потребляемой жидкости должен быть равен сумме объема выделяемой мочи и скрытых потерь жидкости. Лечат основное заболевание, обуславливающее гипонатриемию.

Литература

1. Allen HM, et al. Indomethacin in the treatment of lithium induced nephrogenic diabetes insipidus. Arch Intern Med 149:1123, 1989.
2. Andersson B, Rundgren M. Thirst and its disorders. Annu Rev Med 33:231, 1982.
3. Arieff AI. Hyponatremia associated with permanent brain damage. Adv Intern Med 32:325, 1987.
4. Arieff AI, et al. Neurological manifestations and morbidity of hyponatremia: Correlation with brain water and electrolytes. Medicine 55:121, 1976.
5. Barlow E, deWardener HE. Compulsive water drinking. Q J Med 28:235, 1959.
6. Bartter FC. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). Dis Mon, November 1973, P. 1.
7. Bauman G, Dingman JF. Distribution, blood transport, and degradation of antidiuretic hormone in man. J Clin Invest 57:1109, 1976.
8. Baylis PH. Vasopressin and its neurophysin. In LJ DeGroot et al (eds), Endocrinology (2nd ed). Philadelphia: Saunders, 1989. P. 213.

9. Baylis PH, Robertson GL. Vasopressin function in familial cranial diabetes insipidus. *Postgrad Med J* 57:36, 1981.
10. Bichet DG, et al. Hemodynamic and coagulation responses to 1 desamino/8D-arginine vasopressin in patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *N Engl J Med* 318:881, 1988.
11. Campbell BJ, et al. Calcium-mediated interactions between the antidiuretic hormone and renal plasma membranes. *J Biol Chem* 247:6167, 1972.
12. Cobb WE, Spare S. Neurogenic diabetes insipidus: Management with dDAVP (1-desamino-8-D arginine vasopressin). *Ann Intern Med* 88:183, 1978.
13. Cowley AW, Jr, Barber BJ. Vasopressin vascular and reflex effects—A theoretical analysis. *Prog Brain Res* 60:415, 1983.
14. Crawford JD, Kennedy GC. Clinical results of treatment of diabetes insipidus with drugs of the chlorothiazide series. *N Engl J Med* 262:737, 1960.
15. Drifuss JJ. A review on neurosecretory granules: Their contents and mechanisms of release. *Ann NY Acad Sci* 248:184, 1975.
16. Forrest JN, Jr, et al. Superiority of demeclocycline over lithium in the treatment of chronic syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *N Engl J Med* 298:173, 1978.
17. Forssman H. On hereditary diabetes insipidus. *Acta Med Scand* 121(Suppl 159):3, 1945.
18. Gauer OH, Henry JP. Circulatory basis of fluid volume control. *Physiol Rev* 43:423, 1963.
19. Geelen G, et al. Inhibition of plasma vasopressin after drinking in dehydrated humans. *Am J Physiol* 247:R968, 1984.
20. Gold PW, et al. Carbamazepine diminishes the sensitivity of the plasma arginine vasopressin response to osmotic stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 57:952, 1983.
21. Gross PA, et al. Pathogenesis of clinical hyponatremia: Observations of vasopressin and fluid intake in 100 hyponatremic medical patients. *Eur J Clin Invest* 17:123, 1987.
22. Hammond DN, et al. Hypodipsic hypernatremia with normal osmoregulation of vasopressin. *N Engl J Med* 315:433, 1986.
23. Handler JS. Vasopressin-prostaglandin interactions in the regulation of epithelial cell permeability to water. *Kidney Int* 19:831, 1981.
24. Hantman D, et al. Rapid correction of hyponatremia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Ann Intern Med* 78:870, 1973.
25. Hughes JM, et al. Recurrent diabetes insipidus associated with pregnancy: Pathophysiology and therapy. *Obstet Gynecol* 73:462, 1989.
26. Manitus A, et al. On the mechanism of impairment of renal concentrating ability in hypercalcemia. *J Clin Invest* 39:693, 1960.
27. McKinley MJ, et al. Sensors of antidiuresis and thirst: Osmoreceptors or CSF sodium detectors? *Brain Res* 141:89, 1978.
28. Morris JF. Organization of neural inputs to the supraoptic and paraventricular nuclei: Anatomical aspects. *Prog Brain Res* 60:3, 1983.
29. Moses AM, Notman DD. Diabetes insipidus and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). *Adv Intern Med* 27:73, 1973.
30. Nordmann JJ. Stimulus-secretion coupling. *Prog Brain Res* 60:281, 1983.
31. Ober PK. Endocrine crisis: Diabetes insipidus. *Crit Care Clin* 7:109, 1991.
32. Obertson GL. Diagnosis of diabetes insipidus. In AP Czernichow, A Robinson (eds), *Diabetes Insipidus in Man: Frontiers of Hormone Research*. Basel: Karger, 1985. P. 127.
33. Peterson I, et al. Water intoxication associated with non steroidal anti-inflammatory drug therapy. *Acta Med Scand* 221:221, 1987.

34. Quillen EW, Cowley AW. Influence of volume changes on osmolality-vasopressin relationship in conscious dogs. *Am J Physiol* 244:H73-H79, 1983.
35. Randall RV, et al. Polyuria after operation for tumors in the region of the hypophysis and hypothalamus. *J Clin Endocrinol Metab* 20:1614, 1960.
36. Robertson GL. Differential diagnosis of polyuria. *Annu Rev Med* 39:425, 1988.
37. Robertson GL. Dipsogenic diabetes insipidus: A newly recognized syndrome caused by selective defect in the osmoregulation of thirst. *Trans Assoc Am Physicians* 100:241, 1987.
38. Robertson GL. Posterior pituitary. In P Felig et al (eds), *Endocrinology and Metabolism* (2nd ed). New York: McGraw-Hill, 1987.
39. Robertson GL. The regulation of vasopressin function in health and disease. *Recent Prog Horm Res* 33:333, 1977.
40. Robertson GL. Vasopressin in osmotic regulation in man. *Annu Rev Med* 25:315, 1974.
41. Robertson GL, Baylis PH. Plasma vasopressin response to hypertonic saline infusion to assess posterior pituitary function. *J R Soc Med* 73:255, 1980.
42. Robinson AG. Disorders of antidiuretic hormone secretion. *Clin Endocrinol Metab* 14:55, 1985.
43. Rowel JW, et al. Influence of the emetic reflex on vasopressin release in man. *Kidney Int* 16:729, 1979.
44. Sachs H, et al. Biosynthesis and release of vasopressin and neurophysin. *Recent Prog Horm Res* 25:447, 1969.
45. Sawyer WH. Evolution of neurohypophyseal hormones and their receptors. *Fed Proc* 36:1842, 1977.
46. Shah SV, Takur V. Vasopressinase and diabetes insipidus of pregnancy. *Ann Intern Med* 109:435, 1988.
47. Singer I, Forrest JN. Drug-induced states of nephrogenic diabetes insipidus. *Kidney Int* 10:82, 1976.
48. Sterns RH. Neurological deterioration following treatment for hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 13:434, 1989.
49. Vokes TP, et al. Effect of insulin on osmoregulation of vasopressin. *Am J Physiol* 252:E538, 1987.
50. Vokes TJ, Robertson GL. Disorders and antidiuretic hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am* 17:281, 1988.
51. Walter R, Bowman RH. Mechanism of inactivation of vasopressin and oxytocin by the isolated perfused rat kidney. *Endocrinology* 92:189, 1973.
52. Weitzman RE, Kleeman CR. The clinical physiology of water metabolism, Part II. Renal mechanisms for urinary concentration; Diabetes insipidus. *West J Med* 131:486, 1979.
53. Zerbe RL, Robertson GL. A comparison of plasma vasopressin measurements with a standard indirect test in the differential diagnosis of polyuria. *N Engl J Med* 305:1539, 1981.
54. Zerbe RL, Robertson GL. Osmoregulation of thirst and vasopressin secretion in human subjects: Effect of various solutes. *Am J Physiol* 224:E607, 1983.
55. Zerbe RL, et al. Vasopressin function in the syndrome of inappropriate diuresis. *Annu Rev Med* 31:315, 1980.
56. Zimmerman EA, Defendi R. Hypothalamic pathways containing oxytocin, vasopressin and associated neurophysins. In AM Moses, L Share (eds). *Neurohypophysis*. Basel: Karger, 1977. P. 22.

Глава 8. Болезни гипофиза у детей

Н. Лавин

Эта глава посвящена болезням гипофиза, которые встречаются только у детей или требуют особого внимания именно в детском возрасте. Более подробная характеристика болезней адено- и нейрогипофиза дана в гл. 6 и гл. 7.

Гипопитуитаризм

Этим термином обозначают дефицит одного или нескольких гормонов гипофиза. Клинические проявления гипопитуитаризма зависят от того, какой гормон находится в недостатке, а также от возраста, в котором возникает дефицит гормона. Например, дефицит СТГ у грудных детей может быть причиной гипогликемии голодания, у детей препубертатного возраста приводит к задержке роста, а у взрослых проявляется морщинами вокруг глаз и рта, отложением жира в подкожной клетчатке и снижением мышечной массы.

I. Этиология

А. Идиопатический гипопитуитаризм.

Б. Ятрогенный гипопитуитаризм (осложнение лучевой терапии или передозировки глюкокортикоидов).

В. Аномалии развития и заболевания ЦНС

1. Аплазия гипофиза.

2. Септооптическая дисплазия (дефицит СТГ, аномалии зрительных нервов, агенезия прозрачной перегородки).

3. Голопрозэнцефалия (полное неразделение больших полушарий головного мозга) в сочетании с дефектами лицевого черепа.

4. Синдром Кальмана (изолированный дефицит гонадотропных гормонов, anosmia или гипосмия, дефекты лицевого черепа).

5. Черепно-мозговая травма.

Г. Опухоли гипоталамуса и гипофиза

1. **Краниофарингиома.** Секретция гормонов аденогипофиза отсутствует или сильно снижена. Иногда поражается нейрогипофиз, что приводит к несахарному диабету. Типичные проявления краниофарингиомы — низкорослость и ожирение. При рентгенографии черепа часто выявляют супра- или интраселлярные кальцификаты, эрозию стенок или увеличение размеров турецкого седла. Возможны нарушения зрения. Краниофарингиому следует заподозрить при задержке роста, отставании костного возраста от паспортного, ожирении.

2. Глиома зрительного нерва.

3. Хромобластная аденома гипофиза.

4. Астроцитомы.

5. Пинеалома.

Д. Первичный синдром пустого турецкого седла

1. Чаще всего имеется дефицит СТГ, реже — дефицит ЛГ и ФСГ.

2. Описаны случаи преждевременного полового развития.

II. Лабораторная диагностика идиопатического гипопитуитаризма. Проводят **стимуляционные пробы** с либеринами. Если гипопитуитаризм обусловлен дисфункцией гипоталамуса, получают следующие результаты:

А. Проба с тиролиберином: после в/в введения протирелина концентрация **ТТГ** в сыворотке повышается до уровня, свойственного здоровым людям, но это повышение запаздывает на 30—60 мин по сравнению с нормой.

Б. Проба с гонадолиберином: стимулировать секрецию **ЛГ** и **ФСГ** удастся только путем многократного в/в или п/к введения гонадорелина на протяжении нескольких суток.

В. Проба с соматолиберином: после введения соматорелина уровень **СТГ** возрастает незначительно или вообще не возрастает.

Г. Проба с кортиколиберином: в/в введение кортикорелина трифлутата в дозе 0,9—1,8 мкг/кг вызывает быстрое (в пределах 5 мин), длительное (сохраняется в течение 3 ч) и выраженное повышение уровня **АКТГ**. Секреция **кортизола** после введения кортиколиберина усиливается гораздо меньше, чем в норме, и запаздывает по времени. Эту пробу можно использовать для дифференциальной диагностики дефицита **АКТГ** гипоталамического и гипофизарного происхождения.

III. Дифференциальная диагностика изолированного дефицита гонадотропных гормонов и конституциональной задержки полового развития у мальчиков. **Изолированный дефицит гонадотропных гормонов** в большинстве случаев обусловлен врожденным нарушением секреции гонадолиберина, изредка — врожденной или приобретенной недостаточностью гонадотропных клеток аденогипофиза. В любом случае врожденный изолированный дефицит гонадотропных гормонов приводит к задержке полового развития (оно не начинается или не завершается) и проявляется симптомами вторичного гипогонадизма (см. гл. 22, п. IX). Биохимические признаки: снижение уровней **ЛГ**, **ФСГ** и тестостерона. Врожденный изолированный дефицит гонадотропных гормонов гипоталамической природы может быть самостоятельным заболеванием, но чаще сочетается с другими аномалиями развития: голопрозэнцефалией, односторонней агенезией почки, нейросенсорной тугоухостью. Самый распространенный вариант врожденного изолированного дефицита гонадотропных гормонов — это **синдром Кальмана** (вторичный гипогонадизм в сочетании с anosmией или гипосмией; иногда расщелины твердого неба и другие дефекты лица по средней линии). **Конституциональная задержка полового развития** — это вариант нормы. Она обусловлена запаздыванием активации гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Как и при изолированном дефиците гонадотропных гормонов, уровни **ЛГ**, **ФСГ** и тестостерона снижены. Из-за этого половое развитие начинается в 15 лет и позже.

А. Оценка клинической картины, определение базальных уровней **ЛГ**, **ФСГ** и тестостерона и стандартная стимуляционная проба с гонадолиберином (с однократным введением гонадорелина) далеко не всегда позволяют отличить изолированный дефицит гонадотропных гормонов от конституциональной задержки полового развития. Исследователи из Медицинской школы Прицкера в Чикаго (D. Ehrmann и соавт.) предложили для дифференциальной диагностики стимуляционную пробу с синтетическим аналогом гонадолиберина — **нафарелином**. Эти авторы показали, что после однократного п/к введения нафарелина в дозе 1 мкг/кг уровни **ФСГ**, **ЛГ** и тестостерона у больных с изолированным дефицитом гонадотропных гормонов повышаются не так значительно, как у больных с конституциональной задержкой полового развития (концентрации гормонов в сыворотке измеряют с интервалами от 30 мин до 4 ч на протяжении суток). Некоторые исследователи рекомендуют комбинировать нафарелин с метоклопрамидом (10 мг/м² в/в).

Б. У мальчиков препубертатного возраста для дифференциальной диагностики можно использовать стимуляционную **пробу с ХГ**. Человеческий **ХГ** вводят в/м в дозе

5000 ед/м² на 1, 3, 8 и 10-е сутки. Уровень тестостерона в сыворотке определяют перед первой инъекцией и на 15-е сутки.

1. При задержке полового развития уровень тестостерона после курса инъекций ХГ возрастает, а при изолированном дефиците гонадотропных гормонов не изменяется. Чтобы исключить первичный гипогонадизм, изучают анамнез, проводят физикальное исследование и пробы с гонадолиберином и тиролиберином.
2. Для повышения точности дифференциального диагноза мы рекомендуем проводить две пробы: с гонадолиберином и с ХГ. Оценка секреции пролактина в ответ на тиролиберин или хлорпромазин (см. гл. 10) также помогает уточнить диагноз.

Гормонально-активные опухоли головного мозга у детей

IV. СТГ-секретирующие аденомы гипофиза (см. гл. 6)

- А.** Гигантизм.
- Б.** Акромегалия.

V. Хромобластные аденомы гипофиза (у детей встречаются редко)

- А.** ТТГ-секретирующие опухоли.
- Б.** ФСГ-секретирующие опухоли.

VI. Пролактиномы (см. гл. 10). Высокий уровень пролактина может блокировать секрецию ФСГ и ЛГ и тем самым вызывать вторичный гипогонадизм.

VII. АКТГ-секретирующие аденомы гипофиза (см. гл. 6 и гл. 12).

VIII. Пинеаломы.

Высокорослость

В последние годы задача лечения высокорослости становится для врачей-эндокринологов все менее актуальной, поскольку высокорослость в современном обществе считается скорее преимуществом, чем недостатком.

IX. Этиология. Чаще всего высокорослость — конституциональный или наследственный признак. Другие причины высокорослости:

- А.** СТГ-секретирующая опухоль.
 - Б.** Синдром Марфана — наследственная болезнь, для которой характерны высокорослость, диспропорциональный рост туловища и конечностей, аномалии развития глаз и ушей, артериальная гипотония, кифосколиоз, клапанные пороки сердца, медионекроз аорты. Способы лечения неизвестны.
 - В.** Гомоцистинурия.
 - Г.** Церебральный гигантизм (синдром Сотоса). Характерные признаки: высокорослость, крупный шишковатый череп, выпуклый лоб, гипертелоризм, высокое небо, опущенные вниз наружные края глазной щели (антимонголоидный разрез глаз), умеренная задержка психического развития, костный возраст опережает паспортный. Эндокринный статус — нормальный.
 - Д.** Синдром Беквита—Видемана (грыжа пупочного канатика, макросомия, макроглоссия, гипогликемия).
 - Е.** Нелеченная врожденная гиперплазия коры надпочечников в препубертатном возрасте.
 - Ж.** Синдром Клайнфельтера.
3. Ожирение.
 - И.** Преждевременное половое развитие (гиперсекреция эстрогенов или андрогенов).

Х. Диагностика. Многие причины высокорослости можно выявить при физикальном исследовании. Для установления и подтверждения диагноза определяют:

А. Уровень СТГ (гигантизм).

Б. Костный возраст (любые заболевания).

В. Содержание и спектр аминокислот, в том числе метионина и гомоцистина, в моче и сыворотке (гомоцистинурия).

Г. Уровень 17-гидроксипрогестерона (врожденная гиперплазия коры надпочечников).

Д. Уровень глюкозы (гипогликемия при синдроме Беквита—Видемана).

Е. Уровень андрогенов или эстрогенов (преждевременное половое развитие).

Ж. Проводят цитогенетический анализ (синдром Клайнфельтера).

XI. Лечение. Эффективные и безопасные способы лечения высокорослости не разработаны.

Применение высоких доз эстрогенов вызывает тяжелые побочные эффекты и потому не рекомендуется для лечения высокорослости у девочек.

Преждевременное половое развитие

Преждевременное половое развитие — это появление некоторых или всех вторичных половых признаков (а в некоторых случаях — и наступление половой зрелости) у девочек младше 8 лет или у мальчиков младше 9 лет. При **истинном преждевременном половом развитии** формирование вторичных половых признаков изосексуальное (соответствующее генетическому и гонадному полу ребенка) и завершенное; обусловлено активацией гипоталамуса и гиперсекрецией гонадотропных гормонов. **Ложное преждевременное половое развитие** вызвано другими причинами, обычно остается незавершенным и может быть как изо-, так и гетеросексуальным.

XII. Эпидемиология. Преждевременное половое развитие у девочек наблюдается гораздо чаще, чем у мальчиков. Основные причины преждевременного полового развития:

А. У девочек

1. Идиопатическое преждевременное половое развитие (80—90%).

2. Заболевания яичников (5%).

3. Заболевания ЦНС; преимущественно опухоли головного мозга (3—5%).

Б. У мальчиков

1. Заболевания ЦНС; преимущественно опухоли головного мозга (40—50%).

2. Заболевания надпочечников (25%).

3. Идиопатическое преждевременное половое развитие (10—20%).

4. Заболевания яичек (8—10%).

Таким образом, преждевременное половое развитие, обусловленное опухолями головного мозга, встречается у мальчиков намного чаще, чем у девочек. Из этого не следует, однако, что опухоли мозга встречаются у девочек реже, чем у мальчиков.

XIII. Классификация и этиология преждевременного полового развития

А. Истинное преждевременное половое развитие (полное, изосексуальное; обусловлено преждевременной активацией импульсной секреции гонадолиберина или гиперфункцией гонадотропных клеток аденогипофиза).

1. Идиопатическое преждевременное половое развитие.

2. Заболевания ЦНС

а. Опухоли

1) Краниофарингиома.

2) Глиома.

- 3) Астроцитома.
 - 4) Пинеалома (в том числе эктопическая).
 - 5) Нейрональная гамартома гипоталамуса.
- б. Гидроцефалия.
 - в. Пороки развития.
 - г. Черепно-мозговая травма.
 - д. Постинфекционное преждевременное половое развитие.
- 3. Синдромы**
- а. Туберозный склероз.
 - б. Рассела—Сильвера (другие компоненты синдрома: внутриутробная задержка развития, задержка роста, маленькая треугольная голова, гипогликемия, повышенный уровень ЛГ и ФСГ).
 - в. Мак-Кьюна—Олбрайта (обычно при этом синдроме наблюдается ложное преждевременное половое развитие; см. гл. 8, п. XIII.Б.3.а).
 - г. Нейрофиброматоз (болезнь Реклингхаузуна).
 - д. Первичный гипотиреоз (см. гл. 8, п. XIII.Б.3.б).
- Б. Ложное преждевременное половое развитие** (не зависит от секреции гонадолиберина и не связано с первичными нарушениями секреции гонадотропных гормонов)
- 1. Девочки**
- а. Заболевания яичников
 - 1) Гранулезоклеточная опухоль: костный возраст опережает паспортный; высокий уровень эстрогенов, низкое содержание ФСГ и ЛГ; в 30% случаев опухоль злокачественная, обычно пальпируется; наблюдаются маточные кровотечения, хотя лобковое оволосение отсутствует и молочные железы не развиваются.
 - 2) Лютеома: высокий уровень эстрогенов и прогестерона; высокое содержание прегнандиола в моче.
 - 3) Фолликулярная киста яичника: самое частое эстрогенсекретирующее новообразование у девочек; объемное образование или боли в животе; рекуррентные признаки преждевременного полового развития; нециклические менструации; нередко встречается у девочек, родившихся недоношенными.
 - б. Феминизирующие (эстрогенсекретирующие) опухоли надпочечников.
 - в. Гиперплазия сетчатой зоны коры надпочечников (очень редко).
- 2. Мальчики** (заболевания надпочечников или яичек)
- а. Врожденная гиперплазия коры надпочечников (например, недостаточность 21-гидроксилазы или 11β-гидроксилазы).
 - б. Вирилизующие опухоли надпочечников.
 - в. Лейдигома.
 - г. Наследственный тестостероновый токсикоз — не зависящее от гонадотропных гормонов преждевременное созревание клеток Лейдига, клеток Сертоли и сперматогенных клеток. Лечение: медроксипрогестерона ацетат, кетоконазол, спиринолактон (или флутамид, нилутамид) в сочетании с тестолактоном.
- 3. Девочки и мальчики**
- а. Синдром Мак-Кьюна—Олбрайта: характерная триада признаков — светло-коричневая пятнистая пигментация кожи, напоминающая географическую карту; полиоссальная фиброзная остеодисплазия; ложное преждевременное половое развитие (не зависящее от гонадолиберина и гонадотропных гормонов). Синдром

вызван генетическим дефектом белка $G_{\text{сальфа}}$, сопрягающего рецепторы ЛГ и ФСГ в гонадах с аденилатциклазой. Мутантный белок постоянно активирует аденилатциклазу в отсутствие гонадотропных гормонов. Чаще встречается у девочек; у мальчиков изменения в яичках и гормональные нарушения, как при наследственном тестостероновом токсикозе. У некоторых девочек повышены уровни гонадотропных гормонов. В таких случаях наблюдается истинное преждевременное половое развитие. Лечение: тестолактон или медроксипрогестерона ацетат.

б. Первичный гипотиреоз: повышение уровня тиролиберина стимулирует секрецию пролактина и ФСГ. Преждевременное половое развитие проявляется увеличением молочных желез и галактореей.

в. Синдром Пейтца—Егерса (наследственный полипоз ЖКТ): светло-коричневая пятнистая пигментация кожи и слизистых и полипоз ЖКТ. В редких случаях выявляются опухоли из клеток половых шнуров (гранулезоклеточная опухоль, лейдигома) и другие опухоли яичников или яичек. Необходимо регулярно проводить УЗИ малого таза и половых желез.

г. Ятрогенное.

В. Варианты истинного преждевременного полового развития

1. Преждевременное телархе.
2. Преждевременное адренархе.
3. Преждевременное изолированное менархе.
4. Пубертатная гинекомастия.

Г. Гетеросексуальное преждевременное половое развитие

1. Феминизация у мальчиков.
 - а.** Опухоли надпочечников или врожденная гиперплазия коры надпочечников.
 - б.** Опухоли яичек.
 - в.** Ятрогенное.
2. Вирилизация у девочек: врожденная гиперплазия коры надпочечников (недостаточность 21-гидроксилазы, 11бета-гидроксилазы, 3бета-гидроксистероиддегидрогеназы).

XIV. Лабораторные и инструментальные исследования

А. Девочки (см. также гл. 20)

1. ЛГ, ФСГ.
2. Эстрогены, прогестерон.
3. T_4 , ТТГ.
4. Рентгенография скелета и черепа.
5. КТ или МРТ головы.
6. Андрогены — при гетеросексуальном преждевременном половом развитии.

Б. Мальчики

1. ЛГ, ФСГ.
2. Тестостерон, дегидроэпиандростерона сульфат, андростендион.
3. 17-гидроксипрогестерон.
4. Рентгенография скелета и черепа.
5. КТ или МРТ головы.
6. Эстрогены — при гетеросексуальном преждевременном половом развитии.

XV. Дифференциальная диагностика кровянистых выделений из влагалища.

Кровянистые выделения из влагалища характерны для всех форм преждевременного

полового развития; они обусловлены маточными кровотечениями и обычно появляются на фоне пубертатного ускорения роста, развития молочных желез и лобкового оволосения. Другие причины кровянистых выделений из влагалища:

- А.** Инфекционный вагинит (цель бактериологического исследования — выявление *Shigella spp.*, стрептококков, гонококков, *Candida spp.*).
- Б.** Гельминтозы (энтеробиоз).
- В.** Травма (инородное тело, последствие аварии, изнасилование или развратные действия).
- Г.** Выпадение мочеиспускательного канала или влагалища.
- Д.** Опухоли
 - 1. Аденокарцинома влагалища, шейки матки.
 - 2. Рабдомиосаркома.
- Е.** Эндокринные нарушения
 - 1. Синдром Мак-Кьюна—Олбрайта.
 - 2. Идиопатическое преждевременное половое развитие.
 - 3. Повреждения ЦНС.
 - 4. Врожденная гиперплазия коры надпочечников.
 - 5. Эстрогенсекретирующие опухоли яичников или надпочечников.
 - 6. Экзогенные эстрогены.

XVI. Лечение (см. также гл. 20)

- А.** Аналоги гонадолиберина (средство выбора при истинном преждевременном половом развитии).
- Б.** Ципротерона ацетат.
- В.** Медроксипрогестерон.
- Г.** Тестолактон.
- Д.** Спиринолактон.
- Е.** Кетоконазол.

Несахарный диабет (см. также гл. 7)

Это болезнь, характеризующаяся нарушением концентрирования мочи. Различают: **центральный несахарный диабет**, обусловленный дефицитом АДГ, **нефрогенный несахарный диабет**, обусловленный нечувствительностью клеток-мишеней к АДГ, и **нервную полидипсию**, обусловленную чрезмерным потреблением жидкости (это заболевание называют также первичной полидипсией или дипсогенным несахарным диабетом).

XVII. Центральный несахарный диабет

А. Этиология

1. Первичный центральный несахарный диабет

- а.** Идиопатический.
- б.** Нарушение синтеза, процессинга или секреции АДГ.

2. Вторичный центральный несахарный диабет

- а. Опухоли** — самая частая причина центрального несахарного диабета. У детей чаще всего встречается краниофарингиома.
- б. Гистиоцитоз X.** Для диссеминированной формы этой болезни (синдром Хенда—Шюллера—Крисчена) характерны эндокринные нарушения. Менее чем у 10% больных с этим синдромом наблюдается классическая триада признаков (триада Крисчена): дефекты развития черепа, экзофтальм и несахарный диабет. У

5—50% больных проявляется только несхарный диабет. Другие эндокринные нарушения: гиперосмоляльность плазмы, сопровождающаяся гипернатриемией (гипернатриемический синдром гиперосмолярности), задержка роста, гиперпролактинемия, вторичный гипогонадизм, гипопитуитаризм, первичный или вторичный гипотиреоз, сахарный диабет. Все эти нарушения обусловлены инфильтрацией гипоталамуса или нейрогипофиза клетками Лангерганса. У больных с гистиоцитозом Х и несхарным диабетом при МРТ обнаруживают дефекты гипоталамуса и нейрогипофиза.

- в.** Инфекции (например, менингит) могут вызывать преходящий несхарный диабет.
- г.** Аномалии сосудов.
- д.** Черепно-мозговая травма (у детей — редкая причина несхарного диабета).
- е.** Синдром Вольфрама (синдром DIDMOAD): несхарный диабет, сахарный диабет, атрофия зрительных нервов, глухота.

Б. Генетика

1. Центральный несхарный диабет может быть как наследственным, так и спорадическим.
2. Наследование центрального несхарного диабета аутосомно-доминантное.

В. Клиническая картина

1. Никтурия и ночное недержание мочи.
2. Задержка роста и медленная прибавка в весе (вследствие снижения уровня СТГ, недостаточного усвоения пищи).
3. Плаксивость.
4. Рвота.
5. Запор.
6. Иногда косоглазие или диплопия.
7. Дегидратация (у грудных детей и у детей старшего возраста с нарушенным механизмом жажды может привести к сопору или коме).

Г. Диагностика (см. рис. 8.1)

1. Концентрационная способность почек нарушена (низкие удельный вес и осмоляльность мочи); осмоляльность плазмы и концентрация натрия в сыворотке в норме или повышены.
2. Если ребенку ночью не давать пить, удельный вес утренней порции мочи должен быть не ниже 1,018; при меньшем удельном весе следует заподозрить несхарный диабет.
3. Определение АДГ. Несмотря на дегидратацию, уровень АДГ в плазме снижен или АДГ вообще не определяется. При частичном центральном несхарном диабете (с частично сохраненной секрецией АДГ) уровень АДГ не соответствует осмоляльности плазмы, но соответствует осмоляльности мочи (см. гл. 7, п. IX.Б).
4. Рентгенография и КТ или МРТ головы (для исключения новообразований и повреждений сосудов мозга).
5. Исследование полей зрения.
6. Определение всех гормонов гипофиза.
7. **Семичасовая проба с лишением жидкости.** Во время исследования внимательно следят за состоянием ребенка.
 - а.** Перед пробой потребление жидкости не ограничивают.
 - б.** Между 7:00 и 8:00 дают обычный завтрак; после завтрака не позволяют ни есть, ни пить.

- в. В 8:00 ребенок должен помочиться, чтобы полностью освободить мочевой пузырь.
- г. Перед началом пробы (в 8:00) и затем через каждый час ребенка взвешивают, берут мочу и определяют удельный вес каждой пробы.

д. Начало исследования

- 1) Пробу, собранную за 1-й час, отправляют в лабораторию для срочного определения осмоляльности мочи (M_1).
- 2) В течение 1-го часа берут кровь и определяют содержание электролитов и осмоляльность плазмы (Π_1).

е. Продолжение исследования. Если снижается АД, учащается пульс или вес ребенка уменьшился более чем на 5%, то врач должен быть готов к досрочному завершению исследования.

ж. Внимание: если вес ребенка уменьшился более чем на 10%, сразу переходят к заключительному этапу (см. гл. 8, п. XVII.Г.7.л).

з. Если диурез заметно уменьшился или удельный вес мочи превысил 1,012, врач имеет право прекратить исследование.

и. В течение 7-го часа (между 14:00 и 15:00) отправляют в лабораторию вторую пробу мочи для срочного определения осмоляльности (M_2).

к. Второй раз берут кровь для срочного определения электролитов и осмоляльности плазмы (Π_2).

л. Завершение исследования. Проверяют чувствительность почек к АДГ. Для этого вводят препараты АДГ одним из следующих способов:

- 1) Распыляют в носу одну дозу аэрозольной формы липрессина (7 мкг).
- 2) Вводят десмопрессина ацетат в дозе 1,25—1,5 мкг в виде капель в нос.
- 3) Вводят аргипрессин (водный раствор для инъекций с концентрацией 20 ед/мл) в дозе 2,5—5 ед в виде капель в нос либо помещают в нос ватный тампон, пропитанный раствором аргипрессина. На протяжении 2 ч (начиная с 15:00) продолжают собирать мочу с интервалами 30 мин, измеряют объем и удельный вес мочи. Если изменений нет, направляют пробу в лабораторию для определения осмоляльности мочи (M_3) и снова берут кровь для определения электролитов и осмоляльности плазмы (Π_3). В течение этих последних 2 ч ребенку разрешают пить; количество жидкости должно равняться выделенному за предшествующие 30 мин объему мочи.

м. Оценка результатов

- 1) **Норма:** M_1/Π_1 — 0,4—4,9, M_2/Π_2 — 1,6—5,9.
- 2) **Несахарный диабет:** M_1/Π_1 — 0,2—0,7, M_2/Π_2 — 0,2—1,0.
- 3) **Центральный несахарный диабет (чувствительность почек к АДГ сохранена):** M_3 возрастает, Π_3 не меняется или падает; $M_3/\Pi_3 > 1,0$.
- 4) **Нефрогенный несахарный диабет (почки нечувствительны к АДГ):** M_3 не меняется, Π_3 не меняется или возрастает; M_3/Π_3 — 0,2—1,0.
- 5) **Нервная полидипсия:** M_1/Π_1 может быть как при несахарном диабете, но M_2/Π_2 обычно в пределах нормы.

н. В конце пробы можно определить концентрацию АДГ в плазме, но это не всегда помогает установить диагноз.

о. Если причиной несахарного диабета является изолированное нарушение осморцепторной системы регуляции секреции АДГ (при нормальном функционировании барорецепторной системы регуляции), проба может оказаться неинформативной.

Д. Дифференциальный диагноз

1. Нервная полидипсия (у детей встречается редко). При длительном потреблении большого количества воды осмоляльность интерстициальной жидкости мозгового вещества почек снижается, их концентрационная функция нарушается, развивается полиурия.
2. Нефрогенный несахарный диабет.
3. Сахарный диабет.
4. Почечный канальцевый ацидоз.
5. Серповидноклеточная анемия.

Е. Лечение. Основной принцип — возмещение дефицита АДГ (или усиление действия АДГ) и обеспечение достаточного количества жидкости.

1. Средство выбора — **десмопрессина ацетат**, синтетический аналог АДГ с продолжительностью действия 8—24 ч. Распыляют в полости носа по 1,25—10 мкг 1—2 раза в сутки.
2. **Липрессин** тоже распыляют в носу (по 1—2 вдувания в каждую ноздрю; 3—4 дозы в сутки). Действие препарата продолжается 2—4 ч.
3. **Аргипрессин** вводят в/м или п/к в дозе 2,5—5 ед 2—4 раза в сутки.
4. **Хлорпропамид**, 150 мг/м² 1 раз в сутки внутрь. Препарат усиливает действие АДГ на дистальные отделы нефрона и эффективен, если сохранена остаточная секреция АДГ. Побочный эффект хлорпропамида — гипогликемия, поэтому во время лечения следят за уровнем глюкозы в крови.
5. Особенности лечения грудных детей:
 - а. Диета с низкой осмотической нагрузкой.
 - б. При назначении тиазидных диуретиков — обильное питье.
 - в. Некоторые эндокринологи рекомендуют перед сном вводить одну дозу липрессина.
 - г. Если ребенок не может самостоятельно есть, устанавливают назогастральный зонд или прибегают к гастростомии.
6. При частичном центральном несахарном диабете (легкая форма заболевания) медикаментозное лечение не требуется. Необходимо обеспечить достаточное количество жидкости.

Ж. Прогноз. На фоне заместительной гормональной терапии и достаточного потребления жидкости рост и развитие ребенка постепенно нормализуются.

XVIII. Нефрогенный несахарный диабет. При этом заболевании, называемом также АДГ-резистентным несахарным диабетом, почки не способны концентрировать мочу даже при лечении высокими дозами препаратов АДГ.

А. Патогенез. Нефрогенный несахарный диабет обусловлен дефектом рецепторов АДГ типа V₂ на клетках дистальных отделов нефрона, в частности — неспособностью рецепторов активировать аденилатциклазу. Об этом свидетельствует отсутствие прироста уровня цАМФ в моче после в/в введения АДГ (аргипрессина).

Б. Генетика. Заболевание наследуется рецессивно, сцепленно с X-хромосомой, поэтому у мальчиков с генетическим дефектом всегда проявляется тяжелая форма болезни. У гетерозиготных девочек заболевание не проявляется или проявляется в легкой форме.

В. Клиническая картина. Симптомы появляются в первые 3 нед жизни.

1. Ребенок не прибавляет в весе, постоянно плачет, возбужден, раздражителен.
2. Запор.
3. Перебегающая лихорадка.
4. Дегидратация на фоне гиперосмоляльности плазмы.

5. У детей младшего возраста — расширение мочевого пузыря и мочеточников.
6. Для детей старшего возраста характерны задержка роста и психического развития, плохая успеваемость в школе.
7. Ранняя диагностика и своевременное лечение позволяют предотвратить синдром гиперосмолярности и избежать задержки психического и физического развития. Если лечение неэффективно, появляются признаки нарушений ЦНС.

Г. Диагностика

1. Гипернатриемия; гиперосмоляльность плазмы.
2. Нет прибавки в весе.
3. Функция почек не нарушена.
4. Отсутствие реакции на АДГ на заключительном этапе 7-часовой пробы с лишением жидкости. Проба с гипертоническим раствором NaCl противопоказана из-за опасности тяжелой гипернатриемии.
5. Концентрация АДГ в плазме повышена.
6. Нет прироста концентрации цАМФ в моче после введения АДГ.
7. Для выявления носительства дефектного гена у матери определяют осмоляльность мочи после 12-часового лишения жидкости.

Д. Лечение. Цель — снижение диуреза, предотвращение дегидратации и синдрома гиперосмолярности.

1. Частые кормления.
2. Естественное вскармливание следует предпочесть искусственному, так как грудное молоко создает меньшую осмотическую нагрузку.
3. Уменьшают содержание осмотически активных веществ — белков и поваренной соли — в рационе.
4. Для усиления экскреции натрия назначают диуретики (тиазидные, фуросемид, этакриновую кислоту, спиронолактон).
 - а. Хлортиазид, 30 мг/кг/сут (или 1 г/м²/сут) внутрь в 3 приема.
 - б. Гидрохлортиазид, 3 мг/кг/сут (или 0,1 г/м²/сут) внутрь в 3 приема.
 - в. Хороший способ лечения врожденного нефрогенного несахарного диабета — комбинация гидрохлортиазида (2 мг/кг/сут внутрь) с калийсберегающим диуретиком амилоридом (20 мг/1,73 м²/сут внутрь). Этот способ позволяет обойтись без добавления калия к пище и почти не вызывает отдаленных побочных реакций. Антидиуретическое действие обоих препаратов, по-видимому, суммируется

Синдром гиперсекреции АДГ (см. также гл. 7)

Синдром гиперсекреции АДГ характеризуется гипонатриемией, гипоосмоляльностью плазмы и выведением концентрированной мочи (осмоляльность мочи > 300 мосмоль/кг). Синдром может быть обусловлен избыточной нерегулируемой секрецией АДГ (не зависящей от осмотических и неосмотических стимулов) или усилением действия АДГ на клетки дистальных отделов нефрона.

ХІХ. Этиология

- А. Самые частые причины у детей — заболевания легких (пневмония, туберкулез) и головного мозга (инфекции, кровоизлияния, черепно-мозговая травма).
- Б. Опухоли (у детей бывают причиной синдрома гораздо реже, чем у взрослых).
- В. У новорожденных — ИВЛ с положительным давлением.
- Г. Иногда — применение винкристина и циклофосфида для лечения лейкозов.

Д. Хлорпропамид, некоторые анальгетики, барбитураты.

Е. Болезни сердца, тяжелый гипотиреоз, первичная надпочечниковая недостаточность.

XX. Клиническая картина: слабость, сонливость, оглушенность.

XXI. Лабораторная диагностика

А. Гипонатриемия.

Б. Гипоосмоляльность плазмы.

В. Осмоляльность мочи превышает осмоляльность плазмы.

Г. Нормальная функция почек и коры надпочечников.

Д. Потеря натрия с мочой даже на фоне гипонатриемии; концентрация натрия в моче обычно > 20 мэкв/л.

Е. Иногда — повышенный уровень АДГ в плазме.

Ж. Гипоурикемия.

XXII. Лечение

А. Ограничивают потребление жидкости.

Б. Если улучшения нет, **медленно** вводят 3% NaCl (5 мл/кг) в/в в сочетании с фуросемидом (см. гл. 7, п. XVI.A).

В. Устраняют причину: отменяют лекарственные средства, вызвавшие заболевание; при инфекциях назначают антимикробные препараты.

Г. Назначать демеклоциклин и литий детям не рекомендуется.

Синдром гиперосмолярности

Этот синдром встречается у больных несахарным диабетом. Он обусловлен дисфункцией осморцепторной системы регуляции секреции АДГ (см. гл. 7, п. III.B). Ведущие нарушения при этом синдроме — гипернатриемия и гиперосмоляльность плазмы.

XXIII. Клиническая картина. Нарушение механизма жажды у больных несахарным диабетом приводит к тому, что потребление жидкости на фоне полиурии не увеличивается.

Поэтому возможно развитие тяжелой дегидратации и гиперосмолярной комы.

XXIV. Лечение

А. Нормализация ОЦК (инфузия жидкости).

Б. Хлорпропамид.

Литература

1. Copinschi G, et al. Enhanced ACTH and blunted cortisol responses to corticotropin-releasing factor in idiopathic panhypopituitarism. *J Pediatr* 105:591, 1984.
2. Dashe AM, et al. A water deprivation test for the differential diagnosis of polyuria. *JAMA* 185:699, 1963.
3. Dunkel L, et al. Gonadotropin-releasing hormone test and human chorionic gonadotropin test in the diagnosis of gonadotropin deficiency in prepubertal boys. *J Pediatr* 107:388, 1985.
4. Ehrmann DA, et al. A new test of combined-testicular function using the gonadotropin-releasing hormone agonist Nafarelin in the differentiation of gonadotropin deficiency from delayed puberty: Pilot studies. *J Clin Endocrinol Metab* 69:963, 1989.
5. Frasier SD. *Pediatric Endocrinology*. New York: Grune and Stratton, 1980.
6. Frasier SD, et al. A water deprivation test for the diagnosis of Diabetes insipidus in children. *Am J Dis Child* 114:157, 1967.
7. Kaplan SA (ed.). *Clinical Pediatric and Adolescent Endocrinology*. Philadelphia: Saunders, 1982.
8. Knoers N, Monnens L. Amiloride-hydrochlorothiazide vs. indomethacin hydrochlorothiazide in the treatment of nephrogenic diabetes insipidus. *Pediatr* 117:499, 1990.
9. Mendoza SA. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). *Semin Pediatr Clin North Am* 23:681, 1976.
10. Pertsch C-J, et al. Differentiation of male hypogonadotropic hypogonadism constitutional delay of puberty by pulsatile administration of gonadotropin releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 60:1196, 1985.
11. Robertson GL. Differential diagnosis of polyuria. *Annu Rev Med* 39:425, 1985.
12. Stosel H, Braunstein G. Endocrine abnormalities associated with Langerhans cell histiocytosis. *The Endocrinologist* 1:393, 1991.
13. Tien RD, et al. Thickened pituitary stalk on MR image in patients with and without DI. *AJNR* 11:703, 1990.
14. Williams, RD (ed). *Textbook of Endocrinology (7th ed)*. Philadelphia: Saunders, 1985.
15. Yanovski J, et al. Repeated, childhood vaginal bleeding is not always precocious puberty. *Pediatrics* 89:149, 1992.

Глава 9. Болезни аденогипофиза и задержка роста

Р. Хинц

- I. Общие сведения.** Аденогипофиз вырабатывает ряд гормонов, регулирующих рост ребенка. Продукция гормонов аденогипофиза, в свою очередь, зависит от либеринов и статинов — гормонов гипоталамуса, поступающих в воротную систему гипофиза (см. рис. 9.1). Секреция либеринов и статинов контролируется адренергическими, холинергическими и дофаминергическими нейронами высших нервных центров. Кроме того, секреция некоторых гормонов аденогипофиза и либеринов тормозится гормонами периферических эндокринных желез по принципу отрицательной обратной связи. Таким образом, в регуляции роста участвуют гормоны гипоталамуса, аденогипофиза и периферических эндокринных желез — мишеней аденогипофизарных гормонов.
- А. СТГ.** Этот пептидный гормон образуется в соматотропных клетках аденогипофиза. Синтез и секреция СТГ контролируются двумя гипоталамическими гормонами: **соматолиберином** и **соматостатином**. Соматолиберин стимулирует, а соматостатин подавляет секрецию СТГ и блокирует стимулирующее действие соматолиберина. Установлено, что соматостатин вырабатывается не только в гипоталамусе, но и в других отделах нервной системы, а также в органах ЖКТ. Соматостатин подавляет секрецию многих гормонов, в том числе — инсулина, глюкагона и гастрин. Уровень секреции СТГ зависит от соотношения концентраций соматолиберина и соматостатина. Попадая в кровь, СТГ взаимодействует с СТГ-связывающим белком, гомологичным внеклеточному домену рецептора СТГ.
- Б. ИФР.** Рост-стимулирующий эффект СТГ опосредуется ИФР — гормонами, которые образуются под влиянием СТГ в печени и других тканях. Выделены два вида ИФР: **ИФР-I** и **ИФР-II**. Это близкие по строению одноцепочечные белки, сходные с проинсулином. ИФР-I и ИФР-II присутствуют в сыворотке преимущественно в виде комплексов со связывающими белками. Наиболее распространен ИФР-связывающий белок типа 3. ИФР-I и ИФР-II по-разному влияют на клетки-мишени. Это объясняется различиями взаимодействия ИФР с рецепторами. Как ИФР-I, так и ИФР-II связываются с рецепторами ИФР-I, однако сродство ИФР-I к рецепторам ИФР-I гораздо выше, чем сродство ИФР-II. Оба ИФР участвуют в развитии плода; в постэмбриональном периоде основное значение в регуляции роста имеет ИФР-I. Он стимулирует пролиферацию клеток всех тканей, в первую очередь — хрящевой и костной. Физиологическая роль ИФР-II в развитии ребенка и во взрослом организме пока не выяснена. Так же как и СТГ, оба ИФР действуют на гипоталамус и аденогипофиз по принципу обратной связи, контролируя синтез соматолиберина и соматостатина и секрецию СТГ.
- В. ТТГ.** Этот гликопротеидный гормон образуется в тиреотропных клетках аденогипофиза. Синтез и секреция ТТГ контролируются **тиролиберином**. ТТГ стимулирует синтез и секрецию тиреоидных гормонов (T_3 и T_4) — важнейших регуляторов роста всех тканей организма. Тормозя синтез тиролиберина и секрецию ТТГ, T_3 и T_4 замыкают петлю отрицательной обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системе.
- Г. АКТГ.** Синтез АКТГ в кортикотропных клетках аденогипофиза и секреция АКТГ контролируются **кортиколиберином**. Действуя на клетки коры надпочечников, АКТГ стимулирует синтез и секрецию кортизола — гормона с широким спектром действия. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что низкие концентрации кортизола необходимы для роста клеток, но даже небольшой избыток этого гормона подавляет клеточную пролиферацию.

Д. ЛГ и ФСГ. Это гликопротеидные гормоны, секретируемые гонадотропными клетками аденогипофиза. Продукция ЛГ и ФСГ регулируется **гонадолиберин**ом. С начала пубертатного периода ЛГ и ФСГ регулируют синтез и секрецию половых гормонов и гаметогенез. ЛГ стимулирует секрецию прогестерона в яичниках и тестостерона — в яичках. ФСГ стимулирует секрецию эстрогенов в яичниках. Эстрогены и тестостерон определяют развитие вторичных половых признаков, пубертатное ускорение роста и закрытие эпифизарных зон роста длинных костей. Как и другие гормоны периферических эндокринных желез, эстрогены и тестостерон по принципу отрицательной обратной связи тормозят секрецию гонадолиберина, ЛГ и ФСГ.

II. Задержка роста, обусловленная дефицитом СТГ. Абсолютный или относительный дефицит СТГ приводит к снижению продукции ИФР-I и является одной из самых распространенных причин задержки роста у детей. Хотя дефицит СТГ встречается сравнительно редко (1 случай на 10 000—20 000 детей), он выявляется примерно у 10% детей с выраженной низкорослостью, обращающихся в педиатрические эндокринологические учреждения. Низкорослость, обусловленная дефицитом СТГ, хорошо поддается лечению.

А. Этиология

1. Идиопатический дефицит СТГ.
2. Септооптическая дисплазия.
3. Голопрозэнцефалия.
4. Гистиоцитоз Х.
5. Краниофарингиома.
6. Облучение или хирургическое вмешательство по поводу внутричерепных новообразований.

Б. Диагностика

1. Случайные однократные определения уровня СТГ в сыворотке далеко не всегда позволяют выявить дефицит этого гормона. Гораздо более информативно определение **ИФР-I** и **ИФР-связывающего белка типа 3** (особенно у детей старше 5 лет). Эти методики можно использовать для массовых обследований.
2. Рентгенологическое определение **костного возраста**. У некоторых больных с дефицитом СТГ костный возраст отстает от паспортного более чем на 40%.
3. Рекомендуются длительное наблюдение за ребенком и **последовательные многократные измерения роста**, поскольку в большей части случаев дефицит СТГ приводит к снижению **скорости** роста.
4. Другие признаки дефицита СТГ:
 - а. Гипогликемия натощак.
 - б. Ожирение туловища.
 - в. Высокий голос.
5. Если анамнез и клиническая картина дают основание заподозрить дефицит СТГ, в амбулаторных условиях определяют концентрации ИФР-I и ИФР-связывающего белка типа 3 в сыворотке и проводят простейшие **стимуляционные пробы** для оценки секреции СТГ (см. табл. 9.1). Если результаты этих исследований указывают на дефицит СТГ, для подтверждения диагноза проводят дополнительные пробы в стационаре (см. табл. 9.2). Если в любой из проб уровень СТГ превысит 10 нг/мл, дефицит СТГ исключают.

В. Лечение. Самый действенный метод — заместительная гормональная терапия. Препараты СТГ, получаемые из ткани гипофиза человека (трупный материал), в настоящее время не применяют из-за опасности заражения болезнью Крейтцфельда—

Якоба. Используют **соматропин** — рекомбинантный человеческий СТГ, не менее эффективный, чем натуральный гормон. Обычно соматропин назначают в/м или п/к в дозах 0,025—0,05 мг/кг/сут. Если низкорослость обусловлена не дефицитом СТГ, а иными причинами (например, дефицитом половых гормонов при синдроме Тернера), рекомендуются несколько большие дозы соматропина.

III. Задержка роста, обусловленная резистентностью к СТГ или нарушениями метаболизма СТГ

А. Карликовость Ларона (синдром резистентности к СТГ). Заболевание обусловлено дефектами гена рецептора СТГ или (реже) дефектами гена СТГ, поэтому даже при повышенном уровне СТГ его действие на клетки-мишени резко ослаблено. Обычно наблюдается значительное уменьшение скорости роста и снижение уровней СТГ-связывающего белка, ИФР-I и ИФР-связывающего белка типа 3. Клиническая картина определяется масштабом генетического дефекта. Классическая (полная) форма этого синдрома встречается исключительно редко, преобладают частичные формы. Лечение соматропином, как правило, безуспешно. Предполагают, что для лечения можно использовать ИФР-I.

Б. Задержка роста, поддающаяся лечению СТГ. У некоторых больных с сильной задержкой роста, поддающейся лечению соматропином, при стимуляционных пробах выявляется нормальная секреция СТГ. У многих (но не у всех) больных этой категории понижен уровень ИФР-I. Для объяснения этих феноменов предложено несколько гипотез.

1. Частичное нарушение секреции СТГ. У некоторых больных уровень ИФР-I снижен, хотя секреторная реакция соматотропных клеток на стимуляцию нормальная. Предполагают, что в таких случаях нарушена автономная секреция СТГ (понижен базальный уровень СТГ) и снижена чувствительность соматотропных клеток к соматолиберину. Другое объяснение: у таких больных уровень секреции СТГ находится на нижней границе нормы и задержка роста также является вариантом нормы.

2. Частичная резистентность к СТГ. У некоторых больных частично нарушено связывание СТГ с рецепторами на клетках-мишенях. Этот дефект компенсируется введением высоких доз соматропина. Кроме того, частичная резистентность к СТГ может быть обусловлена изменениями уровня СТГ-связывающего белка.

В. В настоящее время единственным способом прогнозирования эффективности заместительной гормональной терапии остается пробное лечение соматропином (не менее 6 мес).

IV. Задержка роста, обусловленная дефицитом ТТГ. В редких случаях задержка роста может быть вызвана изолированным дефицитом ТТГ, приводящим к недостаточной секреции Т₃ и Т₄. Гораздо чаще дефицит ТТГ сочетается с дефицитом СТГ.

А. Этиология

1. Идиопатический дефицит ТТГ (нарушение секреции тиролиберина).

2. Опухоль головного мозга или операция на головном мозге.

Б. Диагностика. Определяют Т₃, Т₄ и свободный Т₄ в сыворотке. Эти показатели могут находиться на нижней границе нормы. Определение уровня ТТГ неинформативно, поскольку он не повышен (как, например, при первичном гипотиреозе). В неясных случаях можно провести стимуляционную пробу с тиролиберинем. При дефиците ТТГ секреторная реакция на тиролиберин развивается медленнее и продолжается дольше, чем в норме.

В. Лечение. При дефиците ТТГ лечение такое же, как при первичном гипотиреозе (см. гл. 32). Обычная доза левотироксина составляет 0,1 мг/м²/сут внутрь, однако

чувствительность разных больных к левотиноксину существенно различается. Самый надежный критерий эффективности лечения — нормализация уровня свободного Т₄.

V. Задержка роста, обусловленная нарушениями секреции АКТГ. Описаны случаи изолированного дефицита АКТГ, однако задержку роста нельзя отнести к основным проявлениям этого синдрома. Несмотря на то что при дефиците АКТГ уровень кортизола снижен, его достаточно для нормального роста клеток. Напротив, избыток АКТГ (при гипопитарном синдроме Кушинга) обуславливает повышенную секрецию кортизола, что приводит к задержке роста.

А. Этиология

1. АКТГ-секретирующая микроаденома гипофиза.
2. Избыток кортиколиберина.

Б. Диагностика. Уровни кортизола в сыворотке и АКТГ в плазме повышены. Информативные пробы перечислены в табл. 9.3.

В. Лечение. Гипопитарный синдром Кушинга в подавляющем большинстве случаев обусловлен АКТГ-секретирующей микроаденомой. Метод выбора — удаление опухоли. Другой способ лечения (эффективен у детей) — облучение гипоталамуса и гипофиза.

VI. Гонадотропные гормоны и задержка роста. В начале пубертатного периода секреция ЛГ и ФСГ значительно усиливается, что приводит к повышению уровней половых гормонов. В результате происходит **пубертатное ускорение роста**. Если секреция ЛГ и ФСГ не усиливается, то пубертатное ускорение роста отсутствует и развивается **относительная низкорослость**. Диагноз относительной низкорослости устанавливают, сравнивая рост ребенка со средним ростом здоровых детей того же возраста. При дефиците ЛГ и ФСГ скорость роста остается на препубертатном уровне или снижена. Причины задержки роста:

А. Конституциональная задержка полового развития.

Б. Врожденный вторичный гипогонадизм.

1. Изолированный дефицит гонадотропных гормонов (в том числе синдром Кальмана).
2. Синдром Паскуалини (изолированный дефицит ЛГ) либо изолированный дефицит ФСГ.

В. Опухоль головного мозга или операция на головном мозге.

Литература

1. Blizzard R, et al. Idiopathic short stature: Results of a one-year controlled study of human growth hormone treatment. *J Pediatr* 115:713, 1989.
2. Foley TP, Jr, et al. Human prolactin and thyrotropin concentration in serum of normal and hypopituitary children before and after the administration of synthetic thyrotropin releasing hormones. *J Clin Invest* 51:2143, 1972.
3. Hintz RL. Growth factors. *Curr Opin Pediatr* 2:786, 1990.
4. Hintz RL. The role of growth hormone and insulin-like growth factor binding proteins. *Horm Res* 33:105, 1990.
5. Horner JM, et al. Growth deceleration patterns in children with constitutional short stature: An aid to diagnosis. *Pediatrics* 62:529, 1978.
6. Jennings AS, et al. Results of treating childhood Cushing' disease with pituitary irradiation. *N Engl J Med* 297:957, 1977.
7. Walker JL, et al. Effects of infusion of IGF-I in a child with growth hormone insensitivity syndrome (Laron dwarfism). *N Engl J Med* 324:1483, 1991.

Глава 10. Нарушения секреции пролактина

Р. Спарк

Общие сведения

- I. Регуляция секреции пролактина** (см. рис. 10.1). Пролактин синтезируется лактотропными клетками аденогипофиза и секретируется в кровь в очень небольших количествах. В норме концентрация пролактина в сыворотке не превышает 15 нг/мл (средние значения из разных лабораторий различаются). **Секреция пролактина постоянно тормозится гипоталамическим гормоном дофамином.** Дофамин образуется в нейронах паравентрикулярных и серобугорных ядер, а также в нейронах ядра воронки и дугообразного ядра гипоталамуса. Дофамин поступает в воротную систему гипофиза и связывается с дофаминовыми рецепторами на лактотропных клетках. Секреция пролактина **усиливается** под действием эстрогенов, тиролиберина и нервных импульсов от сосков.
- A.** Во время беременности уровень **эстрогенов** постоянно возрастает и в III триместре становится достаточно высоким, чтобы стимулировать секрецию пролактина. Повышение содержания пролактина в крови необходимо для подготовки молочных желез к лактации.
- Б.** **Нервная регуляция.** Раздражение сосков во время кормления еще больше стимулирует секрецию пролактина.
- В.** **Тиролиберин** также стимулирует продукцию пролактина. Считают, что именно избыток тиролиберина служит причиной гиперпролактинемии, галактореи, аменореи, импотенции и бесплодия, которые иногда наблюдаются у больных с первичным гипотиреозом.
- II. Физиологическая гиперпролактинемия** наблюдается только во время беременности, когда в крови возрастает содержание эстрогенов. Эстрогены действуют на лактотропные клетки аденогипофиза, преодолевая тормозящий эффект дофамина и стимулируют секрецию больших количеств пролактина. В свою очередь, пролактин действует на клетки ацинусов молочной железы и стимулирует лактацию. Физиологическая гиперпролактинемия необходима для грудного вскармливания.
- III. Патологическая гиперпролактинемия** — это повышенный уровень пролактина в сыворотке вне беременности. Причины и клинические проявления патологической гиперпролактинемии рассмотрены ниже. Симптомы гиперпролактинемии зависят от пола.
- IV. Гипопролактинемия** встречается редко и служит признаком скрытых гипоталамо-гипофизарных расстройств.

Гиперпролактинемия

V. Этиология. Причины гиперпролактинемии перечислены в табл. 10.1.

VI. Клиническая картина

- A.** Гиперпролактинемия приводит к нарушениям **половой функции.** У женщин наблюдаются нарушения менструального цикла (аменорея, олигоменорея, ановуляторные циклы, укорочение лютеиновой фазы, бесплодие); у мужчин снижаются половое влечение и потенция, развиваются олигозооспермия и бесплодие. Все эти нарушения обусловлены тем, что избыток пролактина подавляет импульсную секрецию гонадолиберина.

Б. Галакторея — истечение молока из молочных желез, не связанное с беременностью, родами и кормлением, — наблюдается примерно у 70% женщин с гиперпролактинемией. Необходимое условие развития галактореи: увеличение уровня пролактина на фоне нормального или повышенного содержания эстрогенов. Истечение жидкости из сосков, напоминающее галакторею, может наблюдаться и в отсутствие гиперпролактинемии — при папилломатозе и раке молочной железы, а также у женщин, сознательно раздражающих соски.

В. Гиперпролактинемия и остеопороз. У больных с нелеченной гиперпролактинемией постепенно уменьшается плотность кости и развивается остеопороз, сопровождающийся болями. После нормализации уровней пролактина и половых гормонов состояние больных улучшается.

Г. Временное умеренное повышение уровня пролактина наблюдается после венепункции, физических нагрузок, эпилептических припадков, а также при стрессах. Чтобы исключить случайное повышение уровня пролактина и подтвердить патологическую гиперпролактинемия, измерения концентрации гормона проводят многократно. Стойкая гиперпролактинемия — признак нарушения регуляции секреции пролактина.

Д. Показания к обследованию многообразны. Уровень пролактина в сыворотке рекомендуется определять при нарушениях менструального цикла и бесплодии у женщин, при импотенции и бесплодии у мужчин.

VII. Гиперпролактинемия у женщин с нормальной функцией щитовидной железы обусловлена нарушением механизма торможения секреции пролактина.

А. Для физиологического торможения секреции пролактина необходимы:

1. Секреция дофамина гипоталамусом.
2. Доставка дофамина в аденогипофиз по воротной системе гипофиза.
3. Связывание дофамина с рецепторами на лактотропных клетках.

Б. Многие **лекарственные средства**, применяемые для лечения артериальной гипертензии, тошноты и рвоты, атонии желудка, психических расстройств, вызывают гиперпролактинемия, снижая содержание дофамина в гипоталамусе, блокируя дофаминовые рецепторы или противодействуя торможению секреции пролактина. Такие препараты перечислены в табл. 10.1.

В. Если у женщины с бесплодием или нарушением менструального цикла или у мужчины с импотенцией или бесплодием выявлена гиперпролактинемия, необходимо более детальное обследование.

VIII. Диагностика. Собирают анамнез и проводят физикальное исследование. Исключают ятрогенные и другие неспецифические причины гиперпролактинемии (см. табл. 10.1). При подозрении на первичное заболевание гипоталамуса или гипофиза проводят визуализацию и оценивают функцию этих органов.

А. МРТ и КТ. В аксиальной проекции удается хорошо визуализировать гипофиз и гипоталамус и выявить микроаденому или макроаденому гипофиза и краниофарингиому. **Микроаденомы** (микропролактиномы) имеют вид небольших (< 10 мм) участков пониженной прозрачности и обычно локализуются в боковых отделах гипофиза. **Макроаденомы** (макропролактиномы) часто достигают размеров > 10 мм и растут вверх, сдавливая зрительный перекрест; вбок, проникая в пещеристые синусы; или вниз, разрушая дно турецкого седла. **Краниофарингиомы** вызывают гиперпролактинемия, нарушая транспорт дофамина из гипоталамуса в аденогипофиз. Они представляют собой кистозные обызвествленные объемные образования, расположенные супраселлярно. Если новообразование не обнаружено, устанавливают диагноз **идиопатической гиперпролактинемии**.

Б. Оценка резерва гормонов аденогипофиза. При заболеваниях аденогипофиза (особенно — при макропролактиномах) гиперпролактинемия часто сочетается с другими формами дисфункции аденогипофиза, в том числе с гипофизарно-надпочечниковой и гипофизарно-тиреоидной недостаточностью. В таких случаях с помощью стимуляционных проб оценивают резерв АКТГ и ТТГ (см. гл. 6 и гл. 29) и при необходимости начинают заместительную терапию глюкокортикоидами или левотироксином.

В. У женщин с гиперпролактинемией определяют уровни ЛГ, ФСГ и эстрогенов, поскольку гиперпролактинемия нередко сочетается с синдромом поликистозных яичников. У некоторых больных после нормализации уровня пролактина восстанавливаются овуляции. Остальным для полного восстановления половой функции показано лечение кломифеном.

Г. У мужчин с гиперпролактинемией уровни ЛГ, ФСГ и тестостерона могут быть нормальными или сниженными. Гиперпролактинемия угнетает функцию гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, и концентрация тестостерона в сыворотке падает до уровня, характерного для гипогонадизма. Заместительная терапия тестостероном не восстанавливает потенцию у мужчин с гиперпролактинемическим гипогонадизмом. Напротив, нормализация уровня пролактина может восстановить функцию гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы и секрецию эндогенного тестостерона. В этом случае можно обойтись без лечения андрогенами. Дополнительное лечение тестостероном оправдано и эффективно только в том случае, когда после нормализации уровня пролактина секреция тестостерона остается недостаточной.

Д. Стимуляционные пробы с тиролиберином, леводофой, хлорпромазином и супрессивная проба с бромкриптином (ингибитор секреции пролактина) не позволяют отличить пролактиному от идиопатической гиперпролактинемии.

Е. Базальная концентрация пролактина в сыворотке, как правило, коррелирует с размерами пролактиномы.

1. Уровень пролактина > 200 нг/мл характерен для **макропролактином**.

2. При уровне пролактина < 200 нг/мл наиболее вероятны **микропролактинома** или **идиопатическая гиперпролактинемия**. Умеренное повышение уровня пролактина (до 40—85 нг/мл) характерно для краниофарингиомы (нарушающей транспорт дофамина из гипоталамуса в аденогипофиз), гипотиреоза, а также для лекарственной гиперпролактинемии.

3. Резкие периодические **повышения** уровня пролактина в сыворотке (> 200 нг/мл) иногда встречаются и в отсутствие пролактиномы и обусловлены сочетанием двух или более провоцирующих факторов (например, у больных с ХПН, получающих метоклопрамид).

Ж. Нарушения полей зрения. Пролактинома может расти вверх, достигая медиального края зрительного перекреста и вызывая верхнеквадрантную битемпоральную гемианопсию. Краниофарингиомы, сдавливая верхние края зрительного перекреста, вызывают нижнеквадрантную битемпоральную гемианопсию. Дальнейший рост любой опухоли может привести к полной битемпоральной гемианопсии. Для сохранения зрения нужно устранить избыточное давление на зрительный перекрест.

IX. Лечение

А. На начальном этапе средство выбора — **бромкриптин**. Препарат подавляет секрецию пролактина и вызывает регрессию микро- и макропролактином.

1. **Механизм действия и дозы.** Бромкриптин — стимулятор дофаминовых рецепторов, действующий:

а. На уровне гипоталамуса (замедляет разрушение дофамина).

б. На уровне лактотропных клеток (связывается с дофаминовыми рецепторами и снижает продукцию пролактина).

Начальные дозы бромокриптина для нормализации уровня пролактина: 1,25 или 2,5 мг/сут внутрь, перед сном. Чтобы предупредить побочные эффекты, препарат принимают во время еды. В дальнейшем для поддержания нормального уровня пролактина обычно требуется принимать бромокриптин в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки.

2. Показания. Бромокриптин дает хорошие результаты при лечении пролактиномой любого размера. Препарат снижает уровень пролактина в сыворотке, вызывает регрессию опухоли, устраняет дефекты полей зрения и облегчает другие симптомы, обусловленные ростом пролактиномы. Уменьшение размеров пролактиномы под влиянием бромокриптина контролируют с помощью МРТ или КТ.

3. Побочные эффекты: ортостатическая гипотония, отек слизистой носа, тошнота, рвота. Как правило, побочные эффекты сильнее всего выражены после приема первой дозы и ослабевают по мере лечения. Прием препарата с пищей сводит их к минимуму.

Б. Хирургическое вмешательство. Резекция **микропролактиномы** показана женщинам, желающим иметь детей, если на томограмме опухоль имеет четкие очертания. Больным с **макропролактиномами** операция показана в тех случаях, когда опухоль сдавливает зрительный перекрест, прорастает в пещеристые синусы, или при кровоизлиянии в опухоль. Для резекции четко очерченных микропролактином используют трансфеноидальный доступ. После операции уровень пролактина нормализуется, исчезает галакторея и восстанавливается овуляторный менструальный цикл. Успех операции определяется двумя факторами: размером опухоли и опытом нейрохирурга. Мелкие пролактиномы (< 10 мм) легче поддаются лечению, более крупные (> 10 мм) — труднее. Первоначальные сообщения о 85—90% частоте излечения оказались чересчур оптимистичными, но до сих пор приводятся весьма впечатляющие показатели ближайшего результата операции (частота излечения — 70%). Некоторых больных ошибочно считают излеченными, наблюдая улучшение на ранних сроках после хирургического вмешательства. Однако доказано, что пролактинома рецидивирует более чем у 50% больных в первые 6 лет после операции. Послеоперационный уровень пролактина в сыворотке < 7 нг/мл — хороший прогностический признак; если же сразу после операции уровень пролактина ≥ 8 нг/мл, то пролактинома скорее всего рецидивирует.

В. Выбор лечения должен быть индивидуальным. Поскольку и лечение бромокриптином, и хирургическое вмешательство устраняют гиперпролактинемия, можно использовать любой подход. Бромокриптин начинает действовать быстро (в пределах 4 ч) и, хотя этот препарат достаточно дорог, является средством выбора на начальных этапах лечения. Операция, если она выполнена успешно, обладает одним преимуществом — это одномоментная процедура. Однако всегда существует риск нарушения функций адено- и нейрогипофиза, вследствие чего у больных, ранее страдавших только гиперпролактинемией, развиваются преходящий или стойкий гипопитуитаризм и несахарный диабет. При селективной трансфеноидальной аденоэктомии повышен риск послеоперационного менингита.

Медикаментозное и хирургическое лечение не являются взаимоисключающими методами. В сложных случаях (макропролактинома) могут потребоваться как лечение бромокриптином, так и операция.

В настоящее время проводятся клинические испытания длительно действующего стимулятора дофаминовых рецепторов CV-205-502. Сообщалось, что этот препарат подавляет секрецию пролактина и вызывает регрессию макропролактиномы. Препарат

эффективен при приеме 1 раз в сутки; побочные эффекты незначительны. Кроме того, в отличие от других стимуляторов дофаминовых рецепторов, CV-205-502 не является алкалоидом спорыньи. Возможно, в будущем CV-205-502 получит широкое распространение.

Гипопролактинемия

Торможение секреции пролактина дофамином очень редко бывает причиной падения концентрации пролактина ниже уровня чувствительности РИА или ИФА. Отсутствие или резкое снижение секреции пролактина характерно для синдрома Шихана (послеродового инфаркта гипофиза) и для изолированного дефицита гонадотропных гормонов. У здоровых мужчин-добровольцев падение уровня пролактина в сыворотке после введения бромкриптина привело к угнетению сперматогенеза и к снижению базальной и стимулируемой ЛГ и ФСГ секреции тестостерона. По-видимому, для поддержания нормальной функции яичек в крови должна сохраняться некоторая минимальная концентрация пролактина.

Х. Синдром Шихана (послеродовой инфаркт гипофиза) возникает, когда роды осложняются массивным кровотечением с артериальной гипотонией. Во время беременности размеры гипофиза увеличиваются, но кровоснабжение его не усиливается. Если послеродовое кровотечение вызывает артериальную гипотонию, гипофизарный кровоток резко падает и развиваются гипоксия и некроз гипофиза. В результате может быть поражен весь аденогипофиз (гипопитуитаризм), но чаще всего повреждаются именно лактотропные клетки. Из-за отсутствия пролактина становится невозможным грудное вскармливание.

XI. У подростков с **конституциональной задержкой полового развития** и **изолированным дефицитом гонадотропных гормонов** гормональные нарушения весьма сходны, но в первом случае половое развитие постепенно нормализуется без лечения, а во втором случае требуется заместительная гормональная терапия. Чтобы различить эти состояния, проводят стимуляционные пробы с тиролиберин или хлорпромазином. Для изолированного дефицита гонадотропных гормонов характерны низкий базальный уровень пролактина в сыворотке и отсутствие реакции на тиролиберин и хлорпромазин. При конституциональной задержке полового развития секреторная реакция лактотропных клеток на тиролиберин и хлорпромазин не нарушена. При конституциональной задержке полового развития медикаментозное лечение не требуется: необходимо объяснить подростку и его родственникам, что это преходящее состояние и вариант нормы, и заверить их в том, что половое созревание обязательно завершится нормально. При изолированном дефиците гонадотропных гормонов лечение необходимо. Его начинают как можно раньше, чтобы избавить подростка от переживаний, связанных с несоответствием полового развития паспортному возрасту.

Литература

1. Besser GM, et al. Galactorrhea: Successful treatment with reduction of plasma prolactin levels by bromergocryptine. *Br Med J* 3:669, 1972.
2. Boyd AE, et al. Galactorrhea-amenorrhea syndrome: Diagnosis and therapy. *Ann Intern Med* 87:165, 1977.
3. Carter JN, et al. Prolactin-secreting tumors and hypogonadism in 22 men *N Engl J Med* 299:847, 1978.
4. Greenspan SL, et al. Osteoporosis in men with hyperprolactinemic hypogonadism. *Ann Int Med* 104:777, 1986.
5. Klibanski A, et al. Decreased bone density in hyperprolactinemic women. *N Engl J Med* 303:1511, 1980.
6. Koppelman CS, et al. Hyperprolactinemia, amenorrhea, and galactorrhea. *Ann Intern Med* 100:115, 1984.
7. Oseko F, et al. Effects of chronic bromocriptine-induced hypoprolactinemia on plasma testosterone responses to human chorionic gonadotropin stimulation in normal men. *Fertil Steril* 55:355, 1991.
8. Prolactinomas: Bromocriptine rules O.K.? *Lancet* 1:430, 1982.
9. Serri O, et al. Long term treatment with CV 205 in patients with prolactin secreting macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 71:682, 1990.
10. Serri O, et al. Recurrence of hyperprolactinemia after selective transsphenoidal adenectomy in women with prolactinemia. *N Engl J Med* 309:280, 1983.
11. Spark, RF, et al. Bromocriptine reduces pituitary tumor size and hypersecretion: Requiem for pituitary surgery? *JAMA* 247:311, 1982.
12. Spark RF, et al. Hyperprolactinemia in males with and without pituitary macroadenomas. *Lancet* 2:129, 1982.
13. Spark RF, et al. Galactorrhea-amenorrhea syndromes: Etiology and treatment. *Ann Intern Med* 84:532, 1976.
14. Spitz IM, et al. The prolactin response to thyrotropin releasing hormone differentiates isolated gonadotropin deficiency from delayed puberty. *N Engl J Med* 308:575, 1983.
15. Tindall GT, Barrow LB. Prolactinomas. In RW Wilkins, SS Rengachary (eds *Neurosurgery*. New York: McGraw-Hill, 1985. P. 852.
16. Tucker H St.G, et al. Galactorrhea-amenorrhea syndrome: Follow-up of 45 patients after pituitary tumor removal. *Ann Intern Med* 94:302, 1981.
17. Tucker H St.G, et al. Persistent defect in regulation of prolactin secretion following successful pituitary tumor removal in women with galactorrhea-amenorrhea syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 51:968, 1980.
18. Wass JAH, et al. Reduction of pituitary tumor size in patients with prolactinomas and acromegaly treated with bromocriptine with or without radiotherapy. *Lancet* 2:66, 1979.

Глава 11. Нервная анорексия

А. Джекобсон

Нервная анорексия была впервые описана Мортоном в 1689 г. Это тяжелая болезнь; летальность достигает 15%. Нервную анорексию считают преимущественно психическим заболеванием с многочисленными соматическими проявлениями.

I. Клиническая картина

- А.** Страх перед ожирением; активное нежелание поддерживать нормальный вес.
- Б.** Нарушенное представление о своем облике: больные даже при крайнем истощении считают себя толстыми.
- В.** Значительная потеря веса (не менее 15% исходного) или отсутствие прибавки в весе в период роста организма (вес меньше 85% возрастной нормы по диаграммам физического развития). Жалобы на потерю аппетита обычно отсутствуют.
- Г.** У женщин — аменорея (по-видимому, обусловленная снижением секреции ЛГ и ФСГ, вызванным дисфункцией гипоталамуса).
- Д.** Больные предпочитают низкокалорийную, нежирную пищу, главным образом салаты и диетические продукты.
- Е.** Извращенное отношение к еде, например припрятывание пищи или обжорство с последующим приемом слабительных или искусственно вызываемой рвотой.
- Ж.** Постоянные физические нагрузки с целью похудеть и «приобрести форму»; даже на фоне сильной потери веса.
- З.** Отрицательное отношение к любым советам и рекомендациям, касающимся питания и веса. Если больных принуждают обратиться к врачу, они пускаются на всяческие ухищрения, чтобы скрыть потерю веса: наедаются перед посещением врача или прячут на себе тяжелые предметы.

II. Эпидемиология

- А.** Нервная анорексия чаще всего (в 95% случаев) встречается у девочек и женщин.
- Б.** Возраст больных — от 12 до 30 лет, причем в этой возрастной группе заболеваемость среди женщин достигает 1:200. Нервной анорексией чаще страдают девушки и неработающие женщины из материально обеспеченных слоев общества. Заболеваемость нервной анорексией постепенно растет.

III. Эндокринные нарушения. Проведено множество исследований эндокринного статуса больных нервной анорексией; особое внимание уделяется функции гипофиза и гипоталамуса. Тяжесть эндокринных нарушений зависит от степени недоедания. После нормализации питания и прибавки в весе эти нарушения, как правило, исчезают.

- А. Щитовидная железа.** Основной обмен снижен, уровень общего T_3 в сыворотке снижен или нормальный, уровень реверсивного T_3 слегка повышен, уровни общего T_4 и ТТГ нормальные, в пробе с тиролиберином секреторная реакция запаздывает или нормальная.
- Б. Кора надпочечников.** Уровень кортизола в сыворотке, как правило, нормальный; в пробе с метирапоном секреторная реакция нормальная или усилена; в пробах с дексаметазоном секреторная реакция ослаблена.
- В. СТГ.** Уровень СТГ колеблется в широких пределах. У некоторых больных базальный уровень СТГ повышен, но признаков акромегалии нет.
- Г. ЛГ и ФСГ.** Уровни ЛГ и ФСГ снижены; в пробе с гонадолиберином секреторная реакция гонадотропных клеток ослаблена или отсутствует.

IV. Дифференциальная диагностика. Диагноз нервной анорексии устанавливают методом исключения. Потеря веса может наблюдаться при многих болезнях, но **характерные психологические особенности позволяют отличить больных нервной анорексией от лиц с другими психическими и соматическими заболеваниями.** В тех случаях, когда осмотр, физикальное исследование и оценка эндокринологического статуса дают основание заподозрить инфекцию, злокачественное новообразование, нарушения всасывания или эндокринное заболевание, необходимо более глубокое обследование.

А. Другие психические заболевания

- 1. Аффективные расстройства.** Депрессия часто сопровождается похуданием, однако у больных с депрессией отсутствуют характерные для нервной анорексии психологические особенности. Кроме того, имеются типичные вегетативные симптомы депрессии. Наконец, депрессией обычно страдают люди старше 30 лет.
- 2. Психозы.** Потеря веса у больных шизофренией и психозами связана с иллюзиями и галлюцинациями в отношении пищи (например, с боязнью отравления). У таких больных имеются основные симптомы психозов, а признаки нервной анорексии отсутствуют.
- 3. Смешанные состояния.** Нервная анорексия может присутствовать одновременно с психозами и аффективными состояниями. В таких случаях на наличие двух заболеваний указывает сочетание симптомов. Лечение должно быть направлено на оба заболевания.

Б. Соматические заболевания

- 1. Синдром нарушенного всасывания.** У больных в состоянии кахексии могут выявляться такие же эндокринные нарушения, как при нервной анорексии, но характерные для нее особенности психики отсутствуют. Проводят анализ кала на жир, анализ крови; оценивают функцию печени и щитовидной железы; может потребоваться рентгенологическое исследование органов брюшной полости.
- 2. Гипопитуитаризм.** Эндокринные нарушения при анорексии отличаются от нарушений при гипопитуитаризме. Кахексия не относится к характерным признакам гипопитуитаризма.
- 3. Диабетический парез желудка.** Преобладающий признак — рвота; иногда отмечается нарушение эвакуации желудочного содержимого.

V. Лабораторная диагностика

- А.** Низкая СОЭ.
- Б.** Гипокалиемический ацидоз (указывает на искусственно вызываемую рвоту).
- В.** Отсутствие изменений стула, характерных для нарушенного всасывания.

VI. Течение и прогноз

- А.** Частота выздоровления: 25—75%.
- Б.** Осложнения длительного голодания: инфекция, остеопороз.
- В.** Смертность при нервной анорексии колеблется между 3 и 15%. Смерть может быть вызвана метаболическими и иммунологическими осложнениями голодания. Нередко больные нервной анорексией кончают жизнь самоубийством.
- Г.** При длительном течении часто развивается депрессия.
- Д.** Критерии неблагоприятного прогноза:
 - 1.** Неоднократные госпитализации.
 - 2.** Значительная потеря веса к моменту установления диагноза.
 - 3.** Длительное течение болезни.
 - 4.** Начало болезни в позднем возрасте.

5. Напряженные отношения в семье.

VII. Лечение. Цель лечения: восстановление нормального веса больного и психологическая коррекция его отношения к питанию. Поскольку больные, несмотря на предписания врача, уклоняются от потребления высококалорийной пищи, необходимо постоянно следить за весом больного. Лечение нервной анорексии включает психологическую поддержку, поведенческую психотерапию и медикаментозное лечение. Тяжелые осложнения нервной анорексии требуют главным образом медикаментозного лечения.

А. Начальные лечебные мероприятия зависят от степени нарушения обмена веществ у больного. В большей части случаев больные попадают к врачу уже в состоянии сильного истощения. Поэтому часто больных приходится госпитализировать, сначала в терапевтическое отделение — для нормализации обмена веществ, а затем в психиатрическое отделение, но под пристальное наблюдение терапевта.

Б. Может потребоваться **устранение авитаминоза.**

В. Если больной отказывается от пищи, можно использовать **кормление через зонд** или в/в введение необходимых питательных веществ.

Г. Вначале больных следует **кормить часто и понемногу**, используя жидкие пищевые добавки. Общая калорийность пищи, потребляемой за сутки, должна примерно на 500 калорий превышать энергетические потребности, необходимые для поддержания имеющегося веса. Больного ежедневно взвешивают, регистрируют вес принятых питательных веществ и вес кала, измеряют потребление и выделение жидкости, исследуют водно-электролитный баланс.

Д. Психотерапевтические и психологические подходы. Пример поведенческой психотерапии: если больной хорошо поел или прибавил в весе, он получает право на длительную прогулку либо другое поощрение.

Е. Из-за скрытности больных бывает трудно собрать анамнез и назначить лечение. Поэтому очень важно **обсудить ситуацию с родственниками.** Семейный анамнез помогает раскрыть важные детали, касающиеся отношения больного и его семьи к пище. Известно, например, что родители многих больных нервной анорексией занимаются торговлей пищевыми продуктами, работают в пищевой промышленности или на предприятиях общественного питания.

Ж. Индивидуальная психотерапия способствует выяснению внутренних психологических причин анорексии и установлению контакта с больным, скрывающим свое истинное отношение к пище. Однако при лечении нервной анорексии нельзя рассчитывать только на индивидуальную психотерапию.

З. Нейролептики и антидепрессанты. Прибавке в весе способствует назначение **хлорпромазина** внутрь. Начинают с 25 мг/сут; дозу постепенно увеличивают до 150—300 мг/сут. При депрессии можно использовать антидепрессанты. Целесообразность применения антидепрессантов в отсутствие депрессии не доказана. Медикаментозное лечение следует рассматривать как дополнение к психологическим и психотерапевтическим мероприятиям.

И. Важную роль играет **длительное амбулаторное наблюдение.** При этом необходимо сотрудничество терапевта и психотерапевта (психиатра). Больной нуждается в постоянной психологической поддержке и психотерапии; хлорпромазин (если он был ранее назначен) постепенно отменяют.

Литература

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual (3rd ed). Washington: American Psychiatric Association, 1987.
2. Comerci GD. Medical complications of anorexia nervosa and bulimia nervosa. Med Clin North Am 74:1293, 1990.
3. Halmi K. Anorexia nervosa. In H Kaplan, B Sadock (eds), Comprehensive Text book of Psychiatry. Baltimore: Williams & Wilkins, 1985.

III. Болезни надпочечников

Глава 12. Болезни коры надпочечников

Н. Штерн, М. Так

Синдром Кушинга

I. Определение. Под названием «синдром Кушинга» объединяют заболевания, обусловленные гиперкортизолемией.

II. Этиология и классификация

A. Эндогенный синдром Кушинга вызван избыточной секрецией кортизола в коре надпочечников. Различают три разновидности эндогенного синдрома:

- 1. Гипофизарный синдром Кушинга** (болезнь Кушинга) обусловлен нерегулируемой избыточной секрецией **АКТГ** в аденогипофизе. Избыток АКТГ стимулирует продукцию глюкокортикоидов в коре надпочечников, что приводит к гиперкортизолемии. По данным патологоанатомических исследований, источником АКТГ в 90% случаев является микроаденома, в 5—7% случаев — макроаденома, а в остальных случаях обнаруживается гиперплазия кортикотропных клеток. Большинство исследователей считают, что АКТГ-секретирующие аденомы гипофиза возникают *de novo* в результате спонтанной опухолевой трансформации кортикотропных клеток. Согласно другой точке зрения, гиперплазия и опухолевая трансформация кортикотропных клеток могут быть вызваны гиперсекрецией кортиколиберина в гипоталамусе.
- 2. Надпочечниковый синдром Кушинга** обусловлен нерегулируемой избыточной секрецией **кортизола** опухолями коры надпочечников (аденома, рак) или гиперпластической тканью коры надпочечников (узловая, реже — мелкоузловая гиперплазия). При надпочечниковом синдроме Кушинга уровень АКТГ в плазме понижен.
- 3. Эктопический синдром Кушинга** обусловлен нерегулируемой избыточной секрецией АКТГ негипофизарными злокачественными новообразованиями и характеризуется сильным повышением уровня АКТГ в плазме. В большей части случаев эктопический синдром Кушинга вызван злокачественным новообразованием легких (например, овсяноклеточным раком).

На долю гипофизарного, надпочечникового и эктопического синдромов приходится соответственно 68, 17 и 15% всех случаев эндогенного синдрома Кушинга.

Б. Экзогенный синдром Кушинга (его называют также лекарственным, или ятрогенным) обусловлен **длительным лечением глюкокортикоидами** или другими стероидами, связывающимися с рецепторами глюкокортикоидов. Экзогенный синдром Кушинга может развиваться и после короткого курса лечения стероидами у больных с нарушениями периферического метаболизма стероидов (например, при гипотиреозе и заболеваниях печени). Отличительная черта экзогенного синдрома Кушинга — снижение уровня кортизола в сыворотке и моче из-за угнетения гипофизарно-надпочечниковой системы. Экзогенный синдром Кушинга встречается гораздо чаще, чем эндогенный: его доля среди всех случаев синдрома Кушинга составляет 60—80%. Диагностика и лечение экзогенного синдрома Кушинга не представляют трудности, поэтому далее в этой главе речь пойдет только об эндогенном синдроме.

III. Клиническая картина

А. Главные симптомы:

1. Ожирение туловища (имеется у 90% больных).
2. Артериальная гипертония (у 85%).
3. Нарушение толерантности к глюкозе (у 80%).
4. Лунообразное лицо, багровый румянец (у 80%).
5. Стрии красно-фиолетового цвета на животе, груди и внутренней поверхности бедер (у 65%).
6. Вирилизация (у 65%).
7. Нарушения менструального цикла (у 60%).
8. Гипотрофия мышц конечностей и живота (у 60%).
9. Петехии, кровоподтеки (у 40%).
10. Остеопороз (у 40%).

Б. Другие симптомы: изменения психики, гиперпигментация кожи, угри, гипокалиемический алкалоз.

В. Ожирение, артериальная гипертония и багровый румянец характерны для всех разновидностей синдрома Кушинга, но выраженность каждого признака индивидуальна. Вирилизация (гирсутизм, гипертрофия клитора, облысение висков) чаще всего наблюдается при раке надпочечников; гипокалиемический алкалоз, гипотрофия мышц и гиперпигментация — при эктопическом синдроме Кушинга; в последнем случае симптомы гиперкортизолемии могут отсутствовать.

Г. Возраст и пол имеют значение для диагноза и прогноза. Надпочечниковый синдром Кушинга чаще встречается у детей, гипофизарный синдром Кушинга — у женщин детородного возраста, а эктопический синдром Кушинга — преимущественно у взрослых мужчин.

Д. Самые ранние признаки синдрома Кушинга — это артериальная гипертония и прибавка в весе. Другие симптомы гиперкортизолемии проявляются на протяжении месяцев и лет.

Е. Встречается **вариант синдрома Кушинга с волнообразным течением**. В таких случаях периоды повышения уровня кортизола регулярно чередуются с периодами его снижения до нормы. Этот вариант следует заподозрить, если у больного с внешними признаками синдрома Кушинга не выявлена гиперкортизолемия.

Ж. Смертность при синдроме Кушинга без лечения составляет 50% в течение 5 лет.

З. Известны случаи спонтанной ремиссии.

IV. Диагностика. При подозрении на эндогенный синдром Кушинга обследование включает три этапа: выявление гиперкортизолемии, дифференциальную диагностику вариантов синдрома и установление локализации основного патологического процесса. На каждом этапе могут быть использованы разные пробы (см. табл. 12.1 и приложение А, п. XII—XVIII), однако ни одна из них в отдельности не позволяет точно диагностировать болезнь. **Окончательный диагноз устанавливают по результатам нескольких разных проб.**

А. Выявление гиперкортизолемии

1. Короткая проба с дексаметазоном

а. Методика. Пробу можно проводить амбулаторно. В 23:00 дают внутрь 1 мг дексаметазона. На следующее утро в 8:00 определяют концентрацию кортизола в сыворотке.

б. Оценка результата. Концентрация кортизола > 10 мкг% свидетельствует о гиперкортизолемии; концентрация < 5 мкг% позволяет исключить гиперкортизолемию. Ложноположительные результаты встречаются при

активации коры надпочечников, обусловленной депрессией, алкоголизмом или стрессом. Ложноотрицательные результаты встречаются у больных с нарушениями метаболизма дексаметазона (например, на фоне приема противосудорожных средств, ускоряющих распад дексаметазона).

2. Экскреция кортикостероидов с мочой. Высокий уровень кортикостероидов в моче подтверждает диагноз синдрома Кушинга. Для анализа используют суточную мочу; полноту ее сбора контролируют по общему объему и по содержанию креатинина.

а. 17-ГКС в моче. 17-ГКС — это любые стероиды, содержащие альфаОН-группу при С-17, в том числе кортизол и его предшественники. Содержание 17-ГКС в суточной моче повышено у 76—89% больных с синдромом Кушинга. Диагностическая ценность этого показателя ограничена, поскольку экскреция 17-ГКС зависит от веса и не вполне соответствует продукции кортизола. Тем не менее уровень 17-ГКС в моче определяют при проведении проб с дексаметазоном.

б. Уровень свободного кортизола в моче точно соответствует содержанию свободного (не связанного с белками-переносчиками) кортизола в сыворотке и является самым надежным и ценным показателем скорости секреции этого гормона. Поскольку определяют именно кортизол, а не его метаболиты, суточные колебания экскреции метаболитов кортизола не влияют на результаты анализа. Уровень свободного кортизола в моче повышен примерно у 95% больных с синдромом Кушинга. **Если за сутки экскретируется > 250 мкг кортизола, диагноз синдрома Кушинга не вызывает сомнений.**

3. Суточный ритм секреции кортизола. У здоровых людей содержание кортизола в сыворотке максимально в 6:00—8:00 (5—25 мкг%), постепенно снижается в течение дня и в 22:00—24:00 становится в 2—5 раз ниже утреннего уровня (0—10 мкг%). Почти у всех больных с синдромом Кушинга уже на самых ранних стадиях заболевания этот ритм нарушен.

а. Методика. Секреция кортизола имеет импульсный характер, поэтому между 6:00 и 8:00 и между 22:00 и 24:00 берут **многократные пробы** с интервалами 30 мин. Кровь лучше брать с помощью постоянного венозного катетера. За 30 мин до взятия первой пробы нужно установить катетер и уложить больного на спину; во время исследования больной также должен лежать на спине.

б. Оценка результатов. В норме средний уровень кортизола между 6:00 и 8:00 не менее чем на 50% превышает средний уровень между 22:00 и 24:00, причем это различие статистически достоверно. Проба весьма чувствительна: она выявляет даже незначительные нарушения ритма секреции кортизола у больных с легкой и умеренной гиперкортизолиемией (когда уровень свободного кортизола в моче не превышает нормы) и позволяет отличить синдром Кушинга от состояний, сопровождающихся активацией коры надпочечников (при которых сохраняется нормальный суточный ритм секреции кортизола).

Б. Дифференциальная диагностика

1. Длинная проба с дексаметазоном. Длительный прием дексаметазона при гипопитарном (но не при надпочечниковом или эктопическом) синдроме Кушинга должен снижать содержание кортизола в моче или сыворотке более чем на 50% по сравнению с исходным уровнем. С помощью этой пробы примерно в 85% случаев удается отличить гипопитарный синдром Кушинга от других его разновидностей.

а. Методика. 1-е сутки: собирают суточную мочу для определения исходного уровня 17-ГКС. **2-е и 3-и сутки:** каждые 6 ч больной принимает по 2 мг дексаметазона внутрь. Собирают суточную мочу для определения 17-ГКС.

б. Оценка результатов

1) Снижение уровня 17-ГКС в моче на 3-и сутки более чем на 50% по сравнению с исходным уровнем указывает на **гипофизарный синдром Кушинга**. В противном случае можно заподозрить надпочечниковый или эктопический синдром Кушинга.

2) Исключения:

а) Эктопический синдром Кушинга, обусловленный **АКТГ-секретирующим раком легкого** (дексаметазон подавляет секрецию АКТГ клетками этой опухоли, поэтому уровень 17-ГКС в моче снижается).

б) Парадоксальное повышение уровня 17-ГКС (наблюдается у 10—15% больных с гипофизарным синдромом Кушинга).

2. Уровень АКТГ в плазме

а. **Базальный уровень АКТГ.** Современные методы РИА, иммунорадиометрического анализа и ИФА позволяют точно определять базальную концентрацию АКТГ в плазме и упрощают дифференциальную диагностику синдрома Кушинга. Определение АКТГ, особенно в сочетании со стимуляцией кортикорелином и отбором крови из нижних каменистых синусов, дает лучшие результаты, чем длинная проба с дексаметазоном. Так, если у больного с гиперкортизолемией обнаружено хотя бы минимальное количество (базальный уровень) АКТГ, следует диагностировать **эктопический или гипофизарный синдром Кушинга** (АКТГ-зависимые варианты синдрома). Если же АКТГ на фоне гиперкортизолемии не определяется, диагностируют **надпочечниковый синдром Кушинга** (АКТГ-независимый вариант). При **эктопическом синдроме Кушинга**, обусловленном овсяноклеточным раком легкого, уровень АКТГ в плазме иногда очень высок, тогда как при карциноиде бронхов он находится в пределах нормы или слегка увеличен. У больных с **гипофизарным синдромом Кушинга** базальный уровень АКТГ в плазме повышен примерно в половине случаев; это повышение чаще бывает легким или умеренным (на 100—250%). У остальных больных с гипофизарным синдромом Кушинга уровень АКТГ нормальный.

б. **Стимуляционная проба с кортиколиберином.** Кортиколиберин избирательно стимулирует секрецию АКТГ в кортикотропных клетках. При гипофизарном синдроме Кушинга быстрое в/в введение кортикорелина трифлутата в дозе 1 мкг/кг повышает уровни АКТГ и кортизола почти на 90%. У больных с эктопическим и надпочечниковым синдромом секреторной реакции на кортиколиберин нет. Проба с кортиколиберином позволяет отличить АКТГ-зависимые варианты синдрома Кушинга от АКТГ-независимого варианта, но не всегда позволяет дифференцировать гипофизарный и эктопический синдромы, поскольку у некоторых больных с гипофизарным синдромом реакция на кортиколиберин отсутствует. В таких случаях для установления источника АКТГ требуются более точные методы, например — взятие крови из нижних каменистых синусов путем их катетеризации.

в. **Пробы крови из нижних каменистых синусов.** Для решения вопроса о центральной или эктопической локализации источника АКТГ определяют концентрации АКТГ в плазме из нижних каменистых синусов (места венозного дренажа гипофиза) и в плазме из периферической вены и вычисляют отношение этих концентраций. У здоровых людей это отношение равно 20, у больных с гипофизарным синдромом Кушинга > 2 , а при эктопическом синдроме Кушинга ≤ 2 . Через 3 мин после в/в введения кортикорелина трифлутата это отношение у

больных с гипофизарным синдромом возрастает до 3,3 и более, а при эктопическом синдроме не превышает 2.

Взятие крови из левого и правого нижнего каменистого синуса позволяет до операции установить, где — в левой или правой половине гипофиза — расположена АКТГ-секретирующая аденома. Если отношение концентраций АКТГ $\geq 1,5$, локализацию аденомы удается установить с точностью 85%. Таким образом можно выявлять и затем удалять даже очень маленькие опухоли, не поддающиеся визуализации с помощью КТ.

3. Возможности разных проб. Последовательность и число проб, необходимых для дифференциальной диагностики синдрома Кушинга, зависят от трудности задачи. Иногда эктопический и гипофизарный варианты синдрома удается дифференцировать уже на основании результатов короткой пробы с дексаметазоном, определения базального уровня АКТГ в плазме и результатов исследования локализации источника АКТГ (КТ, проба крови из нижних каменистых синусов). В других случаях для выяснения причины гиперкортизолемии требуется длинная проба с дексаметазоном либо катетеризация нижних каменистых синусов с определением уровня АКТГ после введения кортиколиберина. Надежность результатов всех этих проб зависит от множества причин. Например, при волнообразном течении синдрома (см. гл. 12, п. III.Е) необходимо повторять исследования через определенные промежутки времени. Депрессия, употребление алкоголя и стресс могут быть причинами ложноположительных результатов в пробах с дексаметазоном. Встречаются формы надпочечникового и эктопического синдрома Кушинга, при которых пробы с дексаметазоном дают ложноотрицательные результаты.

В. Установление локализации основного патологического процесса

1. Гипофизарный синдром Кушинга

- а. Рентгенологическое исследование турецкого седла** выявляет 10—15% опухолей гипофиза.
- б. КТ** при разрешающей способности < 1 мм выявляет до 85% микроаденом при гипофизарном синдроме Кушинга. Однако к результатам КТ, свидетельствующим о наличии АКТГ-секретирующей аденомы, следует относиться с осторожностью. Диагноз должен быть подтвержден лабораторными исследованиями.

2. Надпочечниковый синдром Кушинга

- а.** Исследование надпочечников нужно начинать именно с **КТ**, поскольку это неинвазивный метод.
- б. УЗИ брюшной полости** позволяет определить, на какой стороне расположена опухоль надпочечника.
- в.** В некоторых случаях **МРТ** дополняет результаты КТ, но при малых размерах опухоли надпочечника чувствительность этого метода не превышает чувствительности КТ. На T2-взвешенных томограммах удается различать рак и аденому надпочечников, что помогает определить объем хирургического вмешательства. КТ надпочечников нередко дает ложноположительные результаты, поэтому окончательный диагноз надпочечникового синдрома Кушинга должен быть подтвержден лабораторными исследованиями. При небольших опухолях надпочечников могут потребоваться специальные диагностические процедуры, такие, как ретроградная флебография надпочечников или скинтиграфия с ^{131}I -холестерином.

3. Эктопический синдром Кушинга. Рентгенологическое исследование грудной клетки выявляет опухоль легких примерно у половины больных (обычно овсяноклеточный рак легкого). С помощью КТ и МРТ удается выявить эктопические

АКТГ-секретирующие опухоли легких у большего числа больных. Поэтому КТ и МРТ являются методами выбора. Секрция АКТГ некоторыми эктопическими опухолями (карциноид бронхов, медуллярный рак щитовидной железы) подавляется высокими дозами дексаметазона, т. е. эти опухоли имитируют гипофизарный синдром Кушинга. Поскольку такие опухоли поддаются хирургическому лечению, их выявление и визуализация — важная задача диагностики.

V. Лечение

А. Гипофизарный синдром Кушинга. В большей части случаев метод выбора — **селективная трансфеноидальная аденомэктомия** или гипофизэктомия. Селективное удаление микроаденом гипофиза приводит к ремиссии болезни в 85% случаев (до 93% при изолированных опухолях и менее 50% при их инвазивном росте). Взятие крови из левого и правого нижнего каменистого синуса позволяет установить, в какой половине гипофиза локализуется микроаденома, и в отдельных случаях выполнить гемигипофизэктомию. Смертность при гипофизэктомии и гемигипофизэктомии невысока, а осложнения (преходящий несахарный диабет, истечение СМЖ из носа, кровотечение) наблюдаются примерно у 5% больных. Рецидивы гиперкортизолемии после гипофизэктомии наблюдаются редко (в 5% случаев). При гипофизарном синдроме Кушинга можно применять и **рентгеновское облучение гипофиза**; это лечение особенно эффективно у молодых. Гиперкортизолемиа полностью исчезает через 12—18 мес после облучения; для предупреждения рецидива опухоли и для лечения проявлений гиперкортизолемии назначают митотан внутрь в дозе 3 г/сут. Таким способом удается излечивать примерно 85% больных. Частота ремиссии после облучения у взрослых больных составляет только 20%, а у детей достигает 70—80%. После облучения протонами или альфа-частицами ремиссия наступает быстрее и наблюдается у большего числа больных.

Б. Надпочечниковый синдром Кушинга

- 1. Одностороннюю аденому** удаляют хирургически; частота ремиссий после операции высокая. Поскольку функция противоположного надпочечника у больных с односторонней аденомой подавлена, в течение нескольких месяцев проводят заместительную терапию глюкокортикоидами (см. гл. 12, п. XI.A.1.a).
- 2. Рак надпочечников.** Метод выбора — хирургическое вмешательство. Лучше использовать чрезбрюшинный доступ, поскольку он позволяет оценить широту распространения опухоли и удалить пораженные органы. Если опухоль удалена не полностью или признана неоперабельной, можно назначить митотан внутрь. Начинают с 250 мг 4 раза в сутки; увеличивают дозу до порога переносимости (24 г/сут). У 80% больных возникают тяжелые желудочно-кишечные нарушения (тошнота, рвота, понос). Поскольку митотан жирорастворим, нередко наблюдаются неврологические нарушения (сонливость, дурнота, головокружение). Возможно развитие надпочечниковой недостаточности, поэтому за больными, получающими митотан, необходимо постоянно наблюдать (определять уровни кортизола в сыворотке, свободного кортизола в моче). Иногда локализацию и скорость роста опухоли удается оценить с помощью МРТ (путем анализа T2-взвешенных томограмм); результаты этого исследования имеют прогностическое значение.

В. Эктопический синдром Кушинга

- 1. Хирургическое вмешательство.** Удаление АКТГ-секретирующей опухоли — предпочтительное лечение, но операция далеко не всегда выполнима (например, при мелкоклеточном раке легкого). В тех случаях, когда опухоль выявляют на неоперабельной стадии (как это бывает при некоторых формах медуллярного рака щитовидной железы), можно прибегнуть к адреналэктомии.

2. Ингибиторы ферментов стероидогенеза позволяют снизить уровень кортизола при эктопическом синдроме Кушинга.

- а. Метирапон**, ингибитор 11β-гидроксилазы, в дозе 250—500 мг 3 раза в сутки эффективно снижает уровень кортизола. Однако прием метирапона может привести к артериальной гипертензии и гипокалиемии, поскольку метирапон вызывает накопление 11-дезоксикортикостерона, обладающего минералокортикоидной активностью.
- б.** Можно использовать также **аминоглутетимид**, блокирующий превращение холестерина в прегненолон. Начальная доза составляет 250 мг 4 раза в сутки внутрь; ее повышают до 2 г/сут. Из-за опасности развития надпочечниковой недостаточности необходимо периодически определять уровни кортизола в сыворотке и свободного кортизола в моче. Аминоглутетимид ускоряет метаболизм дексаметазона и может вызвать гипоальдостеронизм.
- в.** При неэффективности метирапона или аминоглутетимида можно использовать аденолитические средства, такие, как митотан («**медикаментозная адреналэктомия**»). Назначают один митотан либо митотан в сочетании с ингибиторами ферментов синтеза кортизола.
- г.** При выборе средств, подавляющих функцию коры надпочечников, предпочтение следует отдавать **кетоконазолу**, поскольку этот препарат дает мало побочных эффектов. Кетоконазол блокирует стероидогенез на нескольких уровнях; наибольшее значение имеет подавление активности 20,22-десмолазы, катализирующей превращение холестерина в прегненолон. Кетоконазол назначают внутрь в дозах от 400 до 2000 мг/сут. Препарат гепатотоксичен, поэтому необходимо следить за активностью печеночных ферментов. С помощью кетоконазола у больных удается годами поддерживать нормальный уровень кортизола. Поскольку кетоконазол блокирует ранние этапы биосинтеза кортикостероидов, промежуточные токсичные метаболиты не накапливаются. Кетоконазол можно сочетать с другими препаратами (метирапоном, аминоглутетимидом).

Надпочечниковая недостаточность

Под этим названием объединяют болезни, вызванные гипофункцией коры надпочечников. Клинические проявления надпочечниковой недостаточности обусловлены дефицитом глюкокортикоидов и (реже) дефицитом минералокортикоидов.

VI. Этиология и классификация

- А. Первичная надпочечниковая недостаточность** (болезнь Аддисона) — это следствие первичного заболевания надпочечников, при котором разрушается более 90% клеток коркового вещества, секретирующих кортикостероиды.
- Б. Вторичная надпочечниковая недостаточность** обусловлена заболеваниями гипоталамуса или гипофиза, приводящими к **дефициту кортиколиберина или АКТГ** (или и того, и другого гормона одновременно).
- В. Ятрогенная надпочечниковая недостаточность** возникает при прекращении глюкокортикоидной терапии или быстром падении уровня эндогенных глюкокортикоидов на фоне длительного угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы экзогенными или эндогенными глюкокортикоидами.
- Г.** Надпочечниковая недостаточность может быть **острой и хронической**. Причины острой надпочечниковой недостаточности: быстрое разрушение коры надпочечников

(например, при двустороннем кровоизлиянии в надпочечники), повреждение надпочечников при травме или хирургическом вмешательстве.

VII. Хроническая надпочечниковая недостаточность

А. Этиология. Хроническая надпочечниковая недостаточность может быть первичной и вторичной; клиническая картина в этих случаях несколько различается. В последнее время самой распространенной причиной первичной надпочечниковой недостаточности является **аутоиммунное поражение** коры надпочечников (примерно 80% случаев). Аутоиммунное поражение надпочечников может сопровождаться другими аутоиммунными эндокринными заболеваниями, например инсулинозависимым сахарным диабетом и гипотиреозом, а иногда и гипогонадизмом, гипопаратиреозом и аутоиммунным гастритом (аутоиммунный полигландулярный синдром типа I). В первой половине XX века ведущей причиной хронической первичной надпочечниковой недостаточности был **туберкулез**. В наши дни только 10—20% случаев первичной надпочечниковой недостаточности обусловлены туберкулезным поражением надпочечников. Причины надпочечниковой недостаточности подробно перечислены в табл. 12.2.

Б. Клиническая картина

1. Симптомы, общие для первичной и вторичной надпочечниковой недостаточности, обусловлены в первую очередь дефицитом глюкокортикоидов и включают утомляемость, слабость, гипогликемию, потерю веса и желудочно-кишечные нарушения. При первичной надпочечниковой недостаточности поражаются и клетки клубочковой зоны коры надпочечников, секретирующие минералокортикоиды, что приводит к гипоальдостеронизму. Симптомы гипоальдостеронизма: потеря натрия, повышенное потребление соли, гиповолемия, артериальная гипотония, гиперкалиемия, легкий метаболический ацидоз. Поскольку при первичной надпочечниковой недостаточности гипофиз не повреждается, дефицит кортизола вызывает компенсаторное повышение секреции АКТГ и МСГ, что приводит к гиперпигментации кожи и слизистых. Гиперпигментация чаще всего заметна вокруг губ и на слизистой щек, а также на открытых или подвергающихся трению частях тела. При аутоиммунном поражении надпочечников могут одновременно наблюдаться множественные веснушки, разлитая гиперпигментация и витилиго. Секреция андрогенов также снижается, что приводит к уменьшению подмышечного и лобкового оволосения.

2. Вторичная надпочечниковая недостаточность не сопровождается гипоальдостеронизмом, поскольку синтез минералокортикоидов контролируется не АКТГ, а ренин-ангиотензиновой системой. Нет и гиперпигментации, поскольку уровни АКТГ и МСГ снижены. Важный признак вторичной надпочечниковой недостаточности — сопутствующие патологии, обусловленные дефицитом ЛГ и ФСГ, ТТГ или СТГ (соответственно вторичный гипогонадизм, вторичный гипотиреоз и задержка роста).

VIII. Гипоадреналовый криз (острая надпочечниковая недостаточность)

А. Этиология. Тяжелые инфекции, прием метирапона, травма или хирургическое вмешательство у больных с хронической надпочечниковой недостаточностью могут спровоцировать гипоадреналовый криз.

Б. Клиническая картина. Высокая лихорадка, дегидратация, тошнота, рвота и падение АД, которое быстро приводит к обмороку. При дефиците минералокортикоидов наблюдаются гиперкалиемия и гипонатриемия. Дегидратация приводит к повышению АМК и (не всегда) к гиперкальциемии. Гипоадреналовый криз может быть вызван двусторонним кровоизлиянием в надпочечники, например при передозировке гепарина.

IX. Ятрогенная надпочечниковая недостаточность. Длительное лечение глюкокортикоидами угнетает гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Устойчивость этой системы к экзогенным глюкокортикоидам у разных больных неодинакова. Обычные симптомы угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы после отмены глюкокортикоидной терапии: слабость, утомляемость, депрессия, артериальная гипотония. При тяжелом стрессе, если вовремя не увеличить дозу глюкокортикоидов, у больного может развиваться гипoadреналовый криз. Угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы иногда проявляется резкой слабостью во время или после незначительных стрессов или недомоганий, например при респираторных заболеваниях. Клинические симптомы могут отсутствовать, и только биохимические сдвиги (например, сниженная секреция кортизола в пробах с АКТГ) свидетельствуют о недостаточности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Ятрогенную надпочечниковую недостаточность следует заподозрить в следующих случаях:

- А.** У любого больного, получавшего преднизон в дозе 15—30 мг/сут на протяжении 3—4 нед. У таких больных после отмены глюкокортикоидной терапии угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы может сохраняться в течение 8—12 мес.
- Б.** У любого больного, получавшего преднизон в дозе 12,5 мг/сут на протяжении 4 нед. Угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы может сохраняться в течение 1—4 мес.
- В.** У любого больного с синдромом Кушинга после удаления аденомы или злокачественного новообразования надпочечника.
- Г.** У любого больного со снижением секреции кортизола в ответ на АКТГ, получающего глюкокортикоиды (независимо от дозы и продолжительности глюкокортикоидной терапии).

X. Лабораторная диагностика

А. Короткая проба с АКТГ (см. также приложение А, п. XIII.А). Используют синтетический аналог АКТГ — тетракозактид — мощный и быстродействующий стимулятор секреции кортизола и альдостерона. Пробу можно проводить в стационаре или амбулаторно, причем ни время суток, ни прием пищи не влияют на точность результатов.

1. Методика

- а.** Берут кровь для определения базальных уровней кортизола и альдостерона в сыворотке и АКТГ в плазме. Определение альдостерона и АКТГ помогает отличить первичную надпочечниковую недостаточность от вторичной.
- б.** В/в или в/м вводят 0,25 мг тетракозактида. Для в/в введения тетракозактид разводят в 2—5 мл физиологического раствора; продолжительность инфузии — 2 мин.
- в.** Через 30 и 60 мин после введения тетракозактида берут кровь для определения уровней кортизола (и при необходимости — альдостерона и АКТГ).

2. Оценка результатов. В норме уровень кортизола после введения тетракозактида повышается не менее чем на 10 мкг%. Если базальная концентрация кортизола превышала 20 мкг%, результаты пробы недостоверны. Нормальная секреторная реакция позволяет с уверенностью исключить первичную надпочечниковую недостаточность. У больных со вторичной надпочечниковой недостаточностью реакция на тетракозактид обычно снижена, но иногда бывает нормальной. Первичную надпочечниковую недостаточность можно отличить от вторичной, измерив базальный уровень АКТГ и уровень альдостерона до и после введения

тетракозактида. При первичной надпочечниковой недостаточности базальный уровень АКТГ повышен (обычно > 250 пг/мл), тогда как при вторичной он снижен или находится в пределах нормы. При первичной надпочечниковой недостаточности базальный уровень альдостерона снижен, а после введения тетракозактида секреция альдостерона не усиливается. При вторичной надпочечниковой недостаточности базальный уровень альдостерона в пределах нормы или снижен, но через 30 мин после введения тетракозактида концентрация альдостерона возрастает не менее чем на 111 пмоль/л.

Если секреторная реакция надпочечников на АКТГ не нарушена, но имеются клинические признаки вторичной надпочечниковой недостаточности, используют другие пробы, которые позволяют выявить снижение резерва АКТГ (например, пробы с метирапоном).

Б. Короткая проба с метирапоном (см. также приложение А, п. XIV.А)

1. Цель: установить или подтвердить диагноз надпочечниковой недостаточности. Проба особенно полезна, когда есть основания подозревать вторичную надпочечниковую недостаточность. Метирапон — это ингибитор 11β-гидроксилазы — фермента коры надпочечников, превращающего 11-дезоксикортизол в кортизол. Снижение уровня кортизола после введения метирапона стимулирует секрецию АКТГ, который активизирует синтез глюкокортикоидов. Поскольку конечный этап синтеза кортизола блокирован метирапоном, происходит накопление непосредственного предшественника кортизола — 11-дезоксикортизола. Последний не подавляет секрецию АКТГ по принципу обратной связи, и потому уровни АКТГ и 11-дезоксикортизола продолжают повышаться. Измеряют концентрацию 11-дезоксикортизола в сыворотке или в моче (где он присутствует в виде тетрагидро-11-дезоксикортизола). Определение 11-дезоксикортизола в сыворотке — более чувствительный метод, поскольку содержание этого метаболита в крови возрастает в гораздо большей степени, чем в моче.

2. Методика

а. Метирапон дают внутрь в 24:00. При весе < 70 кг доза метирапона составляет 2 г, при весе 70—90 кг — 2,5 г, при весе > 90 кг — 3 г. Препарат принимают с едой, чтобы уменьшить тошноту.

б. На следующее утро в 8:00 определяют содержание кортизола и 11-дезоксикортизола в сыворотке.

3. Оценка результатов. В норме концентрация 11-дезоксикортизола после введения метирапона должна превышать 7,5 мкг%. При первичной или вторичной надпочечниковой недостаточности концентрация 11-дезоксикортизола не достигает 5 мкг%. Метирапоновая блокада считается полной при концентрации кортизола < 5 мкг%. Если у больного с почти нормальной реакцией на АКТГ уровень 11-дезоксикортизола после введения метирапона < 5 мкг%, диагностируют **вторичную надпочечниковую недостаточность**. При обследовании больных, получающих фенитоин, дозу метирапона увеличивают, так как фенитоин ускоряет его выведение почками. Короткая проба с метирапоном проще и безопаснее длинной пробы с многократным приемом препарата (см. приложение А, п. XIV.Б). Однако и при проведении короткой пробы необходимо соблюдать осторожность, особенно при подозрении на первичную надпочечниковую недостаточность, поскольку есть угроза гипoadреналового криза. Перед назначением проб с метирапоном нужно убедиться в том, что клетки коры надпочечников реагируют на АКТГ (провести пробу с АКТГ). Если реакция на АКТГ резко ослаблена, пробы с метирапоном нецелесообразны. Побочные эффекты метирапона: раздражение слизистой желудка, тошнота, рвота.

Если клинический диагноз первичной надпочечниковой недостаточности не вызывает сомнений, пробы с метирапоном не имеют большой диагностической ценности.

XI. Лечение

А. Хроническая надпочечниковая недостаточность

1. При первичной надпочечниковой недостаточности необходима заместительная терапия глюкокортикоидами и минералокортикоидами.

а. Заместительная глюкокортикоидная терапия. Назначают **преднизон** внутрь в дробных дозах: 5 мг утром и 2,5 мг вечером. Такое лечение покрывает потребность в глюкокортикоидах у больных любого роста и веса. Следует учитывать, однако, что уровень секреции кортизола прямо пропорционален площади поверхности тела и повышается при физической нагрузке, а при ожирении обмен кортизола ускоряется. Поэтому при ожирении или больших физических нагрузках могут потребоваться большие дозы преднизона. Увеличивать дозы приходится и в тех случаях, когда больные одновременно получают лекарственные средства, ускоряющие обмен кортикостероидов (например, барбитураты, фенитоин, рифампицин). Напротив, у пожилых, при тяжелых заболеваниях печени (замедление обмена кортикостероидов), при сахарном диабете, артериальной гипертонии, язвенной болезни показаны меньшие дозы преднизона. Критерии правильного выбора доз преднизона: увеличение веса и исчезновение гиперпигментации.

б. Заместительная минералокортикоидная терапия также необходима при первичной надпочечниковой недостаточности. Назначают синтетический минералокортикоид **флудрокортизон** внутрь в дозе 0,05—0,3 мг 1 раз в сутки. После восстановления ОЦК и устранения гипонатриемии можно начать прием флудрокортизона по 0,1 мг/сут при неограниченном потреблении соли. Если имеется стойкая артериальная гипотония в положении лежа или ортостатическая гипотония либо стойкая гиперкалиемия, дозу флудрокортизона увеличивают. Наоборот, артериальная гипертония, гипокалиемия и отеки — показания для уменьшения дозы. Дозу флудрокортизона изменяют постепенно (на 0,05 мг/сут).

в. Некоторым больным с гипонадизмом требуется **заместительная терапия половыми гормонами.**

г. Обучение больных. Прежде всего больного предупреждают о том, что при сопутствующих заболеваниях необходимо корректировать дозы глюкокортикоидов. Больной должен всегда носить жетон или браслет с надписью «надпочечниковая недостаточность» и с указанием потребности в глюкокортикоидах. Для длительных поездок рекомендуют иметь с собой флаконы с кортизона ацетатом для в/м инъекций, а также ампулы с гидрокортизоном (100 мг) для в/в введения (на случай оказания неотложной помощи медицинскими работниками).

д. Сопутствующие заболевания и стресс требуют коррекции доз глюкокортикоидов, но не минералокортикоидов. При легких заболеваниях и травмах (например, при респираторных инфекциях, удалении зубов) принимают удвоенные дозы глюкокортикоидов до тех пор, пока состояние не нормализуется. При рвоте или поносе больного госпитализируют, так как прием глюкокортикоидов внутрь в этих случаях неэффективен и может быстро развиться дегидратация. При тяжелых стрессах максимальная суточная потребность в глюкокортикоидах эквивалентна 300 мг гидрокортизона. Накануне хирургического вмешательства (вечером) в/в вводят 100 мг гидрокортизона, а

затем по 100 мг каждые 8 ч. Это лечение продолжают в послеоперационном периоде до тех пор, пока состояние больного не стабилизируется. После стабилизации состояния дозу гидрокортизона быстро уменьшают (за 3—5 дней) до исходных величин. Увеличивать дозы минералокортикоидов не требуется, поскольку гидрокортизон обладает достаточной минералокортикоидной активностью. При тяжелых травмах, неотложных операциях, сепсисе, инфаркте миокарда проводят такое же лечение, как при гипoadреналовом кризе.

- 2. Вторичная надпочечниковая недостаточность.** При вторичной надпочечниковой недостаточности лечение минералокортикоидами не требуется. При сопутствующем дефиците ЛГ и ФСГ может возникнуть необходимость в заместительной терапии половыми гормонами.

Б. Гипoadреналовый криз

1. Гидрокортизон в дозе 100 мг в/в струйно.
2. Инфузионная терапия (0,9% NaCl и 5% глюкоза в/в).
3. Инфузия гидрокортизона в течение 24 ч со скоростью 100 мг за 8 ч.
4. Когда состояние больного стабилизируется, дозу гидрокортизона постепенно снижают (на треть в сутки). Когда доза гидрокортизона станет ниже 100 мг/сут, добавляют флудрокортизон (0,1 мг/сут). Обычно для достижения поддерживающей дозы гидрокортизона требуется 5 дней.

В. Ятрогенная надпочечниковая недостаточность

- 1. Прием глюкокортикоидов через день.** На начальном этапе лечения глюкокортикоиды принимают каждый день. Желателен однократный прием всей суточной дозы в ранние утренние часы, что наиболее соответствует биоритму секреции эндогенного кортизола. Чтобы предупредить осложнения, используют глюкокортикоиды короткого действия (гидрокортизон, преднизон), а не длительно действующие препараты (дексаметазон, беклометазон). Интервал между приемами короткодействующих препаратов достаточен для частичного восстановления функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Затем постепенно переходят с однократного ежедневного приема глюкокортикоидов на однократный прием через день. Первый вариант смены режима лечения: больного одномоментно переводят на прием глюкокортикоидов через день; суточную дозу глюкокортикоидов при этом удваивают (например, преднизон по 50—100 мг в ранние утренние часы через день). Второй вариант: по 5 мг из ежедневной дозы преднизона переносят на следующий день. Когда доза, приходящаяся на «разгрузочный» день, снизится до 5 мг, ее продолжают уменьшать со скоростью 1 мг/сут.
- 2. Снижение дозы глюкокортикоидов.** Как только доза преднизона снизится до 5 мг/сут, переходят на гидрокортизон по 20—25 мг каждое утро. Поскольку гидрокортизон быстро выводится из крови, интервал между приемами препарата достаточен для частичного восстановления функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Ежемесячно определяют уровень кортизола в сыворотке в 8:00. Уровень кортизола < 10 мкг% свидетельствует о том, что функция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы еще не восстановилась. Когда уровень кортизола в 8:00 превысит 10 мкг%, гидрокортизон можно отменить. Для детальной оценки функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы проводят пробу с АКТГ. Повышение концентрации кортизола в сыворотке более чем на 6 мкг% или максимальная концентрация кортизола > 20 мкг% указывают на полное восстановление функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Если уровень кортизола в 8:00 > 10 мкг%, но реакция на АКТГ снижена, то при тяжелых сопутствующих заболеваниях могут вновь потребоваться экзогенные

глюкокортикоиды. Эта потребность будет сохраняться до тех пор, пока секреторная реакция надпочечников на АКТГ не нормализуется.

Первичный гиперальдостеронизм

XII. Общие сведения. Клубочковая зона коры надпочечников секретирует несколько гормонов, обладающих минералокортикоидными свойствами; самый важный из них — **альдостерон**. Минералокортикоидная активность предшественника альдостерона — 11-дезоксикортикостерона — примерно в 30 раз ниже, чем у альдостерона. Главный глюкокортикоидный гормон кортизол может связываться с рецепторами минералокортикоидов, но в нормальных условиях он проявляет лишь минимальную минералокортикоидную активность (поскольку кортизол быстро превращается в неактивный кортизон под действием 11β-гидроксистероиддегидрогеназы, локализованной рядом с рецепторами кортизола). Тем не менее избыток кортизола может давать такой же эффект, как избыток минералокортикоидов.

Главный регулятор секреции альдостерона — ренин-ангиотензиновая система. Ренин, секретируемый клетками юкстагломерулярного аппарата почек, катализирует превращение циркулирующего неактивного предшественника ангиотензина II — ангиотензиногена в ангиотензин I. Последний превращается в ангиотензин II под влиянием АПФ. Продукция ангиотензина II зависит от ОЦК и уровня натрия. **Уменьшение ОЦК** вызывает повышение АРП и тем самым увеличение продукции ангиотензина II. Ангиотензин II стимулирует секрецию альдостерона, который вызывает задержку натрия и воды и восстановление ОЦК. Напротив, **увеличение ОЦК** снижает АРП и подавляет образование ангиотензина II и секрецию альдостерона; в результате экскреция натрия и воды увеличивается. Секреция альдостерона зависит также от АКТГ и уровня калия. Даже небольшое повышение уровня калия в крови вызывает значительное усиление секреции альдостерона, что, в свою очередь, увеличивает экскрецию калия. При гипокалиемии секреция альдостерона тормозится, а экскреция калия уменьшается.

XIII. Этиология. Первичный гиперальдостеронизм — это автономная гиперсекреция альдостерона надпочечниками, тогда как при вторичном гиперальдостеронизме усиление секреции альдостерона обусловлено вненадпочечниковыми факторами (например, повышением АРП). Известные формы первичного гиперальдостеронизма:

А. Альдостерома (альдостеронсекретирующая аденома надпочечников, синдром Конна) — около 60% всех случаев.

Б. Идиопатический гиперальдостеронизм, обусловленный двусторонней диффузной мелкоузелковой гиперплазией коры надпочечников (примерно 40% случаев).

В. Гиперальдостеронизм, поддающийся глюкокортикоидной терапии, — редкое семейное заболевание, обусловленное дефектом гена 18-гидроксилазы (см. гл. 16, п. VI.A и VI.B). Клинические признаки и гормонально-метаболические нарушения, характерные для гиперальдостеронизма, исчезают после лечения глюкокортикоидами.

Г. Альдостеронсекретирующий рак надпочечников (редко).

Распространенность первичного гиперальдостеронизма среди лиц с артериальной гипертензией точно не установлена (по данным литературы — от 0,01 до 2,2%).

XIV. Клиническая картина. Почти все патофизиологические сдвиги при первичном гиперальдостеронизме объясняются действием избытка альдостерона на транспорт натрия и калия в почках. Так, усиление реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах приводит к гиперволемии и артериальной гипертензии, а усиление экскреции ионов калия и водорода — к гипокалиемии и легкому метаболическому алкалозу.

- А.** Наиболее яркий и частый симптом первичного гиперальдостеронизма — **артериальная гипертензия**. Она может быть умеренной или выраженной; диастолическое АД нередко превышает 110 мм рт. ст.
- Б.** При **гипокалиемии** (< 3,5 мэкв/л) у больного могут появиться симптомы дефицита калия: мышечная слабость, утомляемость, судороги; в тяжелых случаях — парезы и миоплегии. При выраженной гипокалиемии нарушается концентрационная способность почек, развиваются **полиурия** и **полидипсия**, резистентные к АДГ. После восстановления уровня калия эти симптомы исчезают. Поскольку хроническая гипокалиемия нарушает возбудимость миокарда, на ЭКГ отмечаются удлинение интервалов QT и зубцы U.
- В.** Гипокалиемия нарушает секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы. Поэтому примерно у 50% больных с первичным гиперальдостеронизмом наблюдается **нарушение толерантности к глюкозе**.
- Г.** **Легкий метаболический алкалоз** при гиперальдостеронизме обусловлен гипокалиемией, а не непосредственным эффектом альдостерона. Выраженность метаболического алкалоза зависит от степени гипокалиемии.
- Д.** При первичном гиперальдостеронизме **отеков не бывает**.
- Е.** Хроническая гипокалиемия может ослаблять некоторые сердечно-сосудистые рефлексy; поэтому иногда наблюдаются ортостатическая гипотония и брадикардия.
- XV. Диагностика.** Классические биохимические критерии диагноза первичного гиперальдостеронизма: гипокалиемия в сочетании с повышенной концентрацией калия в моче; пониженная АРП; повышенный уровень альдостерона, который не удается снизить путем увеличения ОЦК или нагрузки NaCl. Ни один из этих критериев в отдельности не может служить основанием для диагноза первичного гиперальдостеронизма при индивидуальном или массовом обследовании больных с артериальной гипертензией. Гипотензивные средства либо повышают, либо снижают АРП и уровень альдостерона, а некоторые из них влияют и на содержание калия в крови. Поэтому за 2 нед до обследования надо попытаться отменить все гипотензивные препараты.
- А. Начальные исследования**
- 1. Калий.** Выраженная гипокалиемия ($\leq 2,7$ мэкв/л), не связанная с приемом гипотензивных препаратов, у больных с артериальной гипертензией обычно обусловлена первичным гиперальдостеронизмом, чаще всего — альдостеромой. У многих больных концентрация калия в сыворотке достигает 3,5 мэкв/л, а в последнее время все чаще встречается нормокалиемический гиперальдостеронизм (уровень калия > 3,5 мэкв/л). Поэтому необходимо оценить экскрецию калия с мочой. При уровне калия в сыворотке < 3,5 мэкв/л экскреция калия, превышающая 30 мэкв/сут, считается чрезмерной и указывает на избыток минералокортикоидов. У больных гипертензивной болезнью, получающих диуретики, при уровне калия в сыворотке < 3,5 мэкв/л экскреция калия с мочой через 2—3 сут после отмены диуретиков становится меньше 30 мэкв/сут, тогда как у больных с первичным гиперальдостеронизмом усиленная экскреция калия (> 30 мэкв/сут) обычно сохраняется. Целесообразно 2—3 раза повторить определение калия в сыворотке и моче после отмены диуретиков. Поскольку секреция альдостерона зависит от содержания калия в сыворотке, у некоторых больных снижение концентрации калия может уменьшать и как бы «нормализовать» секрецию альдостерона.
 - 2. Ортостатическая проба с фуросемидом.** Для выявления первичного гиперальдостеронизма (гиперволемических форм артериальной гипертензии с низкой АРП) определяют АРП после стимуляции фуросемидом. Эту пробу можно проводить амбулаторно. Снижение АРП при первичном гиперальдостеронизме вызвано

постоянной гиперволемией. Пониженная АРП обнаруживается лишь у 60—80% больных с первичным гиперальдостеронизмом. Это обусловлено тем, что многие больные с артериальной гипертонией принимают диуретики и вазодилататоры, усиливающие секрецию ренина. Кроме того, низкая АРП наблюдается у 25% больных гипертензивной болезнью, а также у пожилых. Поэтому оценка АРП имеет диагностическое значение только в том случае, когда АРП определяют в положении стоя после умеренной физической нагрузки и стимуляции диуретиками (в положении стоя уменьшается эффективный ОЦК, а диуретики вызывают потерю натрия и снижение ОЦК). Диагноз первичного гиперальдостеронизма устанавливают, если АРП < 2 нг/мл/ч. Нормальная АРП после процедур, снижающих ОЦК, не исключает диагноз первичного гиперальдостеронизма.

а. Методика

- 1) Не менее чем за 2 нед до исследования отменяют все гипотензивные средства; специальная диета не требуется. В день исследования кровь берут между 8:00 и 12:00.
- 2) Перед взятием крови больной должен 30—60 мин лежать на спине. В 8:00—9:00 берут кровь в предварительно охлажденные пробирки с ЭДТА.
- 3) Больному дают 80 мг фуросемида внутрь и запрещают ложиться в течение 3—4 ч.
- 4) Спустя 3—4 ч опять берут кровь.

б. Оценка результатов. АРП < 2 нг/мл/ч может наблюдаться при первичном гиперальдостеронизме, гипертензивной болезни с низкой АРП, а также при врожденной гиперплазии коры надпочечников, обусловленной недостаточностью 11β-гидроксилазы или 17α-гидроксилазы. АРП < 2 нг/мл/ч очень редко встречается при синдроме мнимого избытка минералокортикоидов (см. гл. 16, п. VII) и при синдроме Лиддла.

3. Альдостерон. Определяют уровень альдостерона в сыворотке или суточную экскрецию альдостерона с мочой. Секреция альдостерона снижается при гиперволемии, гипокалиемии и при увеличении потребления натрия. При старении уровень альдостерона в сыворотке и моче снижается на 50—70%, поэтому при выяснении причин артериальной гипертонии у больных старше 60 лет надо делать поправку на возраст. У 30% больных с первичным гиперальдостеронизмом базальный уровень альдостерона не выходит за пределы нормы. При гипокалиемии (< 3,5 мэкв/л) надо сначала восполнить дефицит калия, а после этого повторить определение альдостерона. Для восполнения дефицита калия в течение 5 сут назначают диету, содержащую 200 мэкв/сут калия, либо дают раствор хлорида калия внутрь по 60—120 мэкв/сут.

Определение базального уровня альдостерона не всегда позволяет установить диагноз первичного гиперальдостеронизма, поскольку при этой болезни базальный уровень гормона весьма изменчив. Более информативны стимуляционные пробы, основанные на увеличении ОЦК: проба с изотоническим раствором NaCl, проба с пищевой нагрузкой NaCl или пробы с минералокортикоидами (см. приложение А, пп. XV—XVII). При первичном гиперальдостеронизме уровень альдостерона в этих пробах не снижается или снижается незначительно. При любом другом заболевании уровень альдостерона снижается более чем на 50%.

4. Проба с изотоническим раствором NaCl

а. Определяют базальный уровень альдостерона в сыворотке.

б. В течение 4 ч вводят 0,9% NaCl в/в (скорость инфузии — 500 мл/ч; общий объем — 2 л).

в. Повторно берут кровь для определения альдостерона и калия. В норме после инфузии содержание альдостерона в сыворотке снижается не менее чем на 50% (концентрация альдостерона становится меньше 140 пмоль/л). При первичном гиперальдостеронизме концентрация альдостерона превышает 280 пмоль/л.

Б. Дифференциальная диагностика альдостеромы и идиопатического первичного гиперальдостеронизма. Основным методом лечения альдостеромы — хирургическое вмешательство. Напротив, большинству больных идиопатическим первичным гиперальдостеронизмом показано медикаментозное лечение. Кроме того, они плохо переносят операцию. Поэтому перед выбором лечения необходимо выяснить причину гиперальдостеронизма.

1. Ортостатическая проба. Клетки альдостеромы секретируют альдостерон в ответ на АКТГ, но не на ангиотензин II. Наоборот, при двусторонней диффузной мелкоузелковой гиперплазии коры надпочечников основным регулятором секреции альдостерона является ангиотензин II.

а. Методика

1) Кровь для определения АРП и базального уровня альдостерона в сыворотке берут между 8:00 и 9:00. Перед взятием крови больной должен 30 мин лежать на спине.

2) Больного отпускают на 3—4 ч, затем опять берут кровь.

б. Оценка результатов. У здоровых людей переход в вертикальное положение повышает АРП и, соответственно, уровень альдостерона в сыворотке; при умеренной физической нагрузке эти показатели увеличиваются еще больше. У больных с альдостеромой секреция ренина подавлена, уровень альдостерона не зависит от положения тела и изменяется соответственно суточному ритму секреции АКТГ, снижаясь с 8:00 до 12:00. У больных с двусторонней диффузной мелкоузелковой гиперплазией коры надпочечников при переходе в вертикальное положение уровень альдостерона повышается так же, как в норме (более чем на 25% базального уровня), поскольку у таких больных секреторная реакция юкстагломерулярного аппарата на изменение позы частично сохранена, а надпочечники обладают повышенной чувствительностью к ангиотензину II. Почти у 50% больных с альдостеромой переход в вертикальное положение также сопровождается увеличением уровня альдостерона. Кроме того, показано, что повышение уровня альдостерона при изменении позы зависит от базального уровня альдостерона, а не от характера патологического процесса в надпочечниках. Эти факты заставляют усомниться в пригодности ортостатической пробы для дифференциальной диагностики альдостеромы и двусторонней диффузной мелкоузелковой гиперплазии коры надпочечников.

2. Уровень 18-гидрокортикостерона в сыворотке. 18-гидрокортикостерон — это непосредственный предшественник альдостерона. Так же как альдостерон, 18-гидрокортикостерон образуется в клубочковой зоне коры надпочечников и выбрасывается в кровь. Секреция 18-гидрокортикостерона значительно повышена при альдостероме. Уровень 18-гидрокортикостерона в **сыворотке** > 100 нг% дает основание установить окончательный диагноз альдостеромы. Если же у больного с первичным гиперальдостеронизмом уровень 18-гидрокортикостерона < 100 нг%, следует заподозрить двустороннюю диффузную мелкоузелковую гиперплазию коры надпочечников (особенно в тех случаях, когда уровень 18-гидрокортикостерона < 50 нг%).

3. КТ и МРТ надпочечников. Если лабораторный диагноз первичного гиперальдостеронизма не вызывает сомнений, для визуализации опухолей надпочечников используют КТ или МРТ. Так можно установить локализацию различных опухолей, особенно аденом диаметром ≥ 1 см. У больных идиопатическим первичным гиперальдостеронизмом КТ и МРТ позволяют выявить изменения надпочечников (например, диффузное увеличение обеих желез), хотя во многих случаях размеры и структура надпочечников не изменяются.

4. Сцинтиграфия надпочечников с ^{131}I -холестерином часто помогает дифференцировать причины первичного гиперальдостеронизма. Усиленное накопление изотопа в одном надпочечнике после длительного подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы дексаметазоном (0,5 мг 2 раза в сутки на протяжении 7 сут) указывает на альдостерому, тогда как симметричное накопление изотопа свидетельствует скорее о двусторонней диффузной мелкоузелковой гиперплазии коры надпочечников.

5. Определение концентраций альдостерона в надпочечниковых венах

а. Флебография надпочечников (катетеризация надпочечниковых вен) — точный, хотя и сложный, метод дифференциальной диагностики при первичном гиперальдостеронизме. Сравнение концентраций альдостерона в оттекающей от надпочечников крови позволяет установить, на какой стороне локализован патологический процесс.

б. Причины ошибок

1) Взятие крови только из одной надпочечниковой вены во время случайного кратковременного выброса альдостерона из обоих надпочечников. Этой ошибки можно избежать, одновременно забирая кровь, оттекающую от обоих надпочечников.

2) Эффект разведения: соотношение объемов надпочечниковой и ненадпочечниковой венозной крови в пробах, взятых с разных сторон, может быть различным из-за неправильного положения катетера (например, с одной стороны получают «чистую» надпочечниковую пробу, а с другой — «разведенную» пробу). Чтобы учесть эффект разведения, **одновременно определяют концентрации альдостерона и кортизола** в обеих надпочечниковых венах и в нижней полой вене и рассчитывают отношение альдостерон/кортизол для каждой пробы. В крови, оттекающей от надпочечника, пораженного альдостеромой, отношение альдостерон/кортизол гораздо выше, чем в крови, оттекающей от непораженной железы. Для альдостеромы характерны не только высокая концентрация альдостерона и увеличенное отношение альдостерон/кортизол на стороне поражения. На контралатеральной стороне концентрация альдостерона и отношение альдостерон/кортизол гораздо ниже, чем в нижней полой вене.

В. Пробное лечение дексаметазоном. У некоторых больных с диагнозом двусторонней гиперплазии коры надпочечников может наблюдаться особая форма первичного гиперальдостеронизма — **гиперальдостеронизм, поддающийся глюкокортикоидной терапии**. Эта форма заболевания характерна для детей, подростков, молодых людей и для больных, в семейном анамнезе которых часты случаи артериальной гипертонии. Этиология и патогенез этой формы первичного гиперальдостеронизма — см. гл. 16, п. VI.A и VI.B. Лечение таких больных **дексаметазоном** уже через 3—4 нед полностью нормализует АД и устраняет гормонально-метаболические нарушения (гипокалиемию, гиперальдостеронизм и гипоренинемию). Диагноз гиперальдостеронизма, поддающегося глюкокортикоидной

терапии, устанавливают на основании результатов пробного лечения дексаметазоном (2 мг/сут внутрь в течение 4 нед) или преднизолоном (5 мг 2 раза в сутки внутрь в течение 4—6 нед). Во время лечения следят за АД и уровнем калия; после пробного лечения определяют уровень альдостерона и АРП.

XVI. Лечение

А. Альдостерома. Лучший способ лечения — удаление пораженного надпочечника. Альдостеромы — небольшие опухоли (обычно <1 см). В левом надпочечнике они локализуются в 2 раза чаще, чем в правом. Перед операцией восполняют содержание калия в организме. Для этого добавляют калий к пище либо проводят курс лечения конкурентным блокатором рецепторов минералокортикоидов — спиронолактоном (400—600 мг/сут внутрь в течение 2—3 нед).

Б. Двусторонняя диффузная мелкоузелковая гиперплазия коры надпочечников. Оперативное вмешательство при двусторонней гиперплазии коры надпочечников малоэффективно (АД нормализуется только в 18% случаев), поэтому таких больных следует лечить консервативно. Чаще всего назначают **спиронолактон**, однако и это лечение не всегда дает хорошие результаты. Длительный прием спиронолактона нередко вызывает импотенцию и гинекомастию у мужчин и нарушения менструального цикла у женщин. Показано, что при первичном гиперальдостеронизме эффективен **амилорид** (40 мг/сут внутрь) — калийсберегающий диуретик, действующий на клетки почечных канальцев независимо от альдостерона. Кроме того, АД часто удается снизить с помощью антагониста кальция **нифедипина**. Нифедипин прерывает поступление кальция в клетки и тем самым блокирует стимулирующее действие ангиотензина II на синтез альдостерона.

XVII. Артериальная гипертензия и гипокалиемия как проявления других синдромов. Изменения АРП и уровня альдостерона при артериальной гипертензии и гипокалиемии различной этиологии представлены в табл. 12.3.

А. Синдром Кушинга. При синдроме Кушинга могут наблюдаться артериальная гипертензия и гипокалиемия. При **гипофизарном синдроме Кушинга** АРП бывает нормальной или повышенной, но уровень альдостерона нормальный. При **эктопическом синдроме Кушинга** избыток АКТГ приводит к значительному повышению сывороточной концентрации 11-дезоксикортикостерона — слабого минералокортикоида, который синтезируется в пучковой зоне коры. Избыток 11-дезоксикортикостерона вызывает гиперволемию, которая обуславливает снижение АРП и секреции альдостерона. Гиперсекреция 11-дезоксикортикостерона проявляется **преходящим синдромом избытка минералокортикоидов**. Этот синдром предшествует проявлениям избытка глюкокортикоидов.

Б. Злокачественная артериальная гипертензия. При быстро развивающейся или злокачественной артериальной гипертензии очень высокая АРП, обусловленная заболеванием почек, служит причиной повышения уровня альдостерона. Гиперальдостеронизм при злокачественной артериальной гипертензии часто сопровождается гипокалиемией.

В. Синдром мнимого избытка минералокортикоидов. Уровень кортизола в сыворотке в 1000 раз превышает уровень альдостерона. При этом кортизол связывается с рецепторами минералокортикоидов в почках так же эффективно, как альдостерон. В норме минералокортикоидные рецепторы «защищены» от кортизола 11β-гидроксистероиддегидрогеназой. Этот фермент локализуется рядом с рецепторами минералокортикоидов и превращает кортизол в кортизон, не обладающий минералокортикоидной активностью. При недостаточности 11β-гидроксистероиддегидрогеназы из-за связывания избытка кортизола с рецепторами

минералокортикоидов развивается синдром мнимого избытка минералокортикоидов. **Наследственная форма** синдрома, проявляющаяся тяжелой артериальной гипертензией и гипокалиемией, была впервые обнаружена у детей, а позднее — и у взрослых. Диагноз подтверждается высоким отношением тетрагидрокортизола (метаболит кортизола) к тетрагидрокортизону (метаболит кортизона) в моче. **Приобретенная форма** синдрома может быть обусловлена избыточным потреблением лакрицы (присутствующая в ней глициризиновая кислота ингибирует 11β-гидроксистероиддегидрогеназу).

Г. Врожденная гиперплазия коры надпочечников, обусловленная недостаточностью 11β-гидроксилазы или 17α-гидроксилазы. Оба дефекта обуславливают снижение продукции кортизола. Это приводит к компенсаторному усилению секреции АКТГ, который стимулирует биосинтез слабых минералокортикоидов (кортикостерона, 11-гидроксикортикостерона) в клетках пучковой зоны. Секреторная функция этих клеток контролируется АКТГ, а не ангиотензином II. При недостаточности 11β-гидроксилазы артериальная гипертензия и гипокалиемия сопровождаются вирилизацией, а при недостаточности 17α-гидроксилазы — первичной аменореей у женщин и евнухоидизмом или псевдогермафродитизмом у мужчин (вследствие снижения продукции половых гормонов, характерной для недостаточности этого фермента). Для лечения недостаточности 11β-гидроксилазы или 17α-гидроксилазы назначают низкие дозы дексаметазона. При недостаточности 17α-гидроксилазы к дексаметазону добавляют андрогены или эстрогены.

Д. Синдром Лиддла. Это редкое семейное заболевание, характеризующееся артериальной гипертензией и гипокалиемическим алкалозом без гиперсекреции минералокортикоидов. У большинства больных АРП и уровень альдостерона снижены. Основные метаболические нарушения: повышение реабсорбции натрия и усиление секреции калия в дистальных почечных канальцах. Артериальная гипертензия и гипокалиемия уменьшаются при лечении триамтереном (100—300 мг/сут внутрь в дробных дозах), влияющим на транспорт натрия и калия в дистальных отделах нефрона. Лечение спиронолактоном неэффективно.

Е. Артериальная гипертензия с низкой АРП. Примерно у 30% больных гипертонической болезнью АРП снижена, а уровень альдостерона в сыворотке нормальный. Спонтанная гипокалиемия наблюдается только у очень небольшого числа таких больных.

Ж. Реноваскулярная артериальная гипертензия (артериальная гипертензия с высокой АРП). Гиперальдостеронизм и гипокалиемия, обусловленные избыточной секрецией ренина, отмечаются далеко не всегда. У большинства таких больных АРП в периферических сосудах в пределах нормы или слегка повышена. В тяжелых случаях, когда АРП на периферии значительно возрастает, могут наблюдаться гиперальдостеронизм и гипокалиемия.

3. Прием минералокортикоидов. Передозировка флудрокортизона (его иногда назначают при ортостатической гипотонии) или постоянное применение аэрозолей, содержащих флупреднизолон (при хроническом рините), могут вызывать артериальную гипертензию и гипокалиемию. АРП и уровень альдостерона при этом снижаются.

Вторичный гиперальдостеронизм

XVIII. Этиология и патогенез. Гиперальдостеронизм, обусловленный чрезмерной стимуляцией коры надпочечников, вызванной активацией ренин-ангиотензиновой системы, встречается при разных заболеваниях. Главное звено патогенеза вторичного

гиперальдостеронизма — усиление секреции ренина клетками юкстагломерулярного аппарата почек. Наиболее частые причины усиления секреции ренина:

- А.** Потеря натрия (ограничение NaCl в диете, прием диуретиков, понос, сольтеряющие нефропатии).
- Б.** Уменьшение ОЦК (при кровопотере, дегидратации) или перераспределение внеклеточной жидкости со снижением объема крови в крупных сосудах при отечных синдромах (нефротический синдром, цирроз печени с асцитом, застойная сердечная недостаточность).
- В.** Очень высокие уровни АРП и альдостерона наблюдаются у здоровых женщин при беременности, особенно во II и в III триместрах.
- Г.** Чрезмерное потребление калия может непосредственно стимулировать секрецию альдостерона.
- Д.** В редких случаях встречается спонтанная гиперсекреция ренина (при синдроме Бартера или ренинсекретирующих опухолях).

XIX. Синдром Бартера

А. Патогенез. Основное нарушение при синдроме Бартера — снижение реабсорбции хлорида в толстом восходящем колоне петли Генле. Снижение реабсорбции хлорида и, соответственно, натрия в петле Генле увеличивает поступление натрия в дистальный отдел нефрона и усиливает натрий-калиевый обмен в этом отделе. В результате увеличивается секреция калия в дистальном извитом канальце. Возникающая гипокалиемия стимулирует образование простагландина E₂ почечными клетками и простагландина I₂ эндотелиальными клетками. Длительная стимуляция секреции ренина этими простагландинами приводит к гиперплазии юкстагломерулярного аппарата; развивается гиперренинемия и повышается уровень ангиотензина II в крови. Однако стимулирующее действие ангиотензина II на кору надпочечников нивелируется гипокалиемией, поэтому уровень альдостерона при синдроме Бартера повышается умеренно. Вазопрессорному эффекту избытка ангиотензина II противодействует высокий уровень простагландина I₂; в результате АД остается нормальным.

Б. Клиническая картина. Характерные признаки синдрома Бартера: повышение экскреции калия с мочой, гипокалиемический алкалоз, гиперренинемия, гиперальдостеронизм, нормальное АД. Эти признаки позволяют установить диагноз синдрома Бартера у больных без отеков, если исключены потери калия и хлорида через ЖКТ и прием слабительных и диуретиков. Иногда потеря калия осложняется гипомагниемией.

В. Лечение

- 1.** Для устранения **гипокалиемии** назначают спиронолактон внутрь в дозе 100—300 мг/сут или амилорид либо комбинацию этих препаратов. Если гипокалиемия сохраняется, может потребоваться диета с низким содержанием NaCl.
- 2.** Для коррекции **гиперренинемии и гиперальдостеронизма** применяют ингибиторы простагландинсинтетазы, которые тормозят образование простагландинов I₂ и E₂ и тем самым снижают секрецию ренина и альдостерона. Назначают внутрь индометацин в дозе 1—2 мг/кг/сут, ибупрофен в дозе 400—1200 мг/сут или аспирин в дозе 600—3000 мг/сут.
- 3.** При **гипомагниемии** назначают препараты магния (по 10—20 мэкв/сут). Устранение гипомагниемии способствует нормализации уровня калия.

Гипоальдостеронизм

XX. Общие сведения. Гипорениновый гипоальдостеронизм обычно встречается при легкой или умеренной почечной недостаточности, особенно у пожилых больных с гиперкалиемией и чаще всего бывает обусловлен диабетической нефропатией, реже — интерстициальными нефропатиями. Другая возможная причина гипоренинового гипоальдостеронизма — различные дефекты синтеза и секреции ренина: нарушение превращения неактивного ренина в активный, разрушение юкстагломерулярного аппарата, дефекты симпатической иннервации почек, хроническое увеличение ОЦК. Предполагают, что нарушения синтеза и секреции ренина могут сочетаться с дефектами клубочковой зоны коры надпочечников, так как у многих больных уровень альдостерона не соответствует имеющейся гиперкалиемии.

А. Диагностика. Проводят ортостатическую пробу с фуросемидом. Методика: определяют базальные уровни АРП и альдостерона; дают 60 мг фуросемида внутрь; больного отпускают на 2 ч; вновь определяют уровни АРП и альдостерона (см. также приложение А, п. XVIII). Если эти показатели не возросли, устанавливают диагноз гипоренинового гипоальдостеронизма.

Б. Лечение. Показание для лечения — тяжелая гиперкалиемия. Выбор лечения зависит от величины АД у больного. При гипоальдостеронизме, сопровождающемся артериальной гипертензией, лечение фуросемидом в течение 1 мес устраняет гиперкалиемию и, как правило, нормализует АРП и уровень альдостерона. Если АД понижено или наблюдается ортостатическая гипотония, назначают низкие дозы флудрокортизона внутрь (начиная с 0,05 мг/сут). Иногда приходится применять более высокие дозы, чем при лечении первичной надпочечниковой недостаточности (например, 0,2 мг/сут).

XXI. Первичная надпочечниковая недостаточность (болезнь Аддисона). Это одна из самых частых причин гипоальдостеронизма.

XXII. Гипоальдостеронизм как осложнение лечения гепарином. Гепарин, особенно при длительном введении, подавляет секрецию альдостерона (вероятно, за счет непосредственного действия на клубочковую зону коры надпочечников) и вызывает гиперкалиемию.

XXIII. Преходящий гипоальдостеронизм после односторонней адреналэктомии. Это состояние часто развивается после удаления надпочечника, пораженного альдостеромой. Риск этого осложнения существенно уменьшается, если перед операцией проводят лечение спиронолактоном (400—600 мг/сут внутрь). Спиринолактон частично восстанавливает функциональную активность угнетенной ренин-ангиотензиновой системы.

XXIV. Врожденная гиперплазия коры надпочечников, обусловленная недостаточностью 18-гидроксилазы. Этот синдром вызван блокадой синтеза альдостерона из 18-гидроксикортикостерона (см. гл. 16, п. III.Д).

А. Клиническая картина. Синдром был впервые выявлен у представителей изолированных кочевых племен, в которых часты близкородственные браки. У одних больных синдром проявляется снижением ОЦК, гипонатриемией, гиперкалиемией и шоком, а у других — только бессимптомной гиперкалиемией. У всех больных АРП повышена, секреция ренина в ответ на уменьшение ОЦК усилена.

Б. Диагностика. Диагноз устанавливают по соотношению альдостерона и метаболитов 18-гидроксикортикостерона. Эта методика доступна лишь специализированным центрам.

XXV. Синдром гиперренинового гипоальдостеронизма. Встречается при тяжелых заболеваниях. Возникает после длительных периодов артериальной гипотонии и проявляется умеренной необъяснимой гиперкалиемией. Уровень кортизола в сыворотке

нормальный, тогда как содержание 18-гидрокортикостерона и альдостерона снижено, что свидетельствует об избирательном поражении клубочковой зоны коры надпочечников.

XXVI. Псевдогипоальдостеронизм. Редкое заболевание, характеризующееся синдромом потери соли. Встречается у грудных детей, иногда проходит без лечения. Причины: резистентность к альдостерону из-за отсутствия или значительного снижения числа рецепторов минералокортикоидов. Приобретенные формы наблюдаются при обструкции мочевых путей и после трансплантации почки. Лечение сводится к возмещению потерь соли и воды.

Литература

1. Aron DC, et al. Cushing's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 16:705, 1987.
2. Bretan PN, Jr, Lorig R. Adrenal imaging: Computed tomographic scanning and magnetic resonance imaging. *Urol Clin North Am* 16:505, 1989.
3. Carpenter PC. Cushing's syndrome: An update of diagnosis and management *Mayo Clin Proc* 61:49, 1986.
4. Chezmar JL, et al. Adrenal masses: Characterization with T1-weighted MR imaging. *Radiology* 166:357, 1988.
5. Connell JMC, et al. Dexamethasone-suppressible hyperaldosteronism. *Hypertension* 8:669, 1986.
6. Doppman JL, et al. Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome: Localization studies in 28 patients. *Radiology* 172:115, 1989.
7. Doppman JL, et al. Macronodular adrenal hyperplasia in Cushing disease. *Radiology* 166:347, 1988.
8. Findling JW, et al. Selective hypoaldosteronism due to an endogenous impairment in angiotensin II production. *N Engl J Med* 316:1632, 1987.
9. Findling JW, Tyrrell JB. Occult ectopic secretion of corticotropin. *Arc Intern Med* 146:929, 1986.
10. Funder JW, et al. Mineralocorticoid action: Target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. *Science* 242:583, 1988.
11. Ganguly A. Glucocorticoid-suppressible hyperaldosteronism: An update. *A J Med* 88:321, 1990.
12. Hermus AR, et al. Responsivity of adrenocorticotropin to corticotropin releasing hormone and lack of suppressibility by dexamethasone are related phenomena in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 62:634, 1986.
13. Howlett TA, et al. Diagnosis and management of ACTH-dependent Cushing's syndrome: Comparison of the features in ectopic and pituitary ACTH production. *Clin Endocrinol (Oxf)* 24:699, 1986.
14. Irony I, et al. Correctable subsets of primary aldosteronism. *Am J Hypertens* 3:576, 1990.
15. Kalin MF, et al. Hyporeninemic hypoaldosteronism associated with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med* 82:1035, 1987.
16. Kaye TB, Crapo L. The Cushing syndrome: An update on diagnostic tests. *Ann Intern Med* 112:435, 1990.
17. Kokko JP. Primary acquired hypoaldosteronism. *Kidney Int* 27:690, 1985.
18. Landolt AM, et al. Corticotropin-releasing factor-test used with bilateral simultaneous inferior petrosal sinus blood sampling for the diagnosis of pituitary-dependent Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 25:687, 1986.
19. Mampalam TJ, et al. Transsphenoidal microsurgery for Cushing disease. *Ann Intern Med* 109:487, 1988.
20. McCance DR, et al. Bilateral inferior petrosal sinus sampling as a routine procedure in ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 30:157, 1989.

21. Newhouse JH. MRI of the adrenal gland. *Urol Radiol* 12:1—6, 1990.
22. Nieman LK, et al. The ovine corticotropin-releasing hormone stimulation test and the dexamethasone suppression test in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Ann Intern Med* 105:862, 1986.
23. Nieman LK, et al. The ovine corticotropin-releasing hormone (CRH) stimulation test is superior to the human CRH stimulation test for the diagnosis of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 69:165, 1989.
24. Oldfield EH, et al. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 325:897, 1991.
25. Phelps KR, et al. Pathophysiology of the syndrome of hyporeninemic hypoaldosteronism. *Metabolism* 29:186, 1980.
26. Quinn SJ, Williams GH. Regulation of aldosterone secretion. *Annu Rev Physiol* 50:409, 1988.
27. Stewart PM, et al. Mineralocorticoid activity of liquorice: 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase deficiency comes of age. *Lancet* ii:821, 1987.
28. Ulick S, et al. Pathogenesis of the type 2 variant of the syndrome of apparent mineralocorticoid excess. *J Clin Endocrinol Metab* 70:200, 1990.
29. Zipser RD, et al. Hyperreninemic hypoaldosteronism in the critically ill. *J Clin Endocrinol Metab* 53:867, 1981.

Глава 13. Феохромоцитома

Д. Моррис, Д. Сауэрс

I. Эпидемиология. Феохромоцитома — одна из причин артериальной гипертонии; эта опухоль встречается примерно у 1% больных с постоянно повышенным диастолическим АД и поддается хирургическому лечению. Нередко феохромоцитома остается невыявленной; в таких случаях высок риск тяжелых сердечно-сосудистых нарушений (вплоть до смертельного исхода). Как правило, феохромоцитома — доброкачественная опухоль, происходящая из хромаффинных клеток симпатoadреналовой системы. В 90% случаев феохромоцитомы возникают в мозговом веществе надпочечников, в 8% — в аортальном поясничном параганглии. Гораздо реже опухоли локализируются вне надпочечников: менее чем в 2% случаев — в брюшной и грудной полости и менее чем в 0,1% случаев — в области шеи. Описаны интраперикардальные и миокардиальные феохромоцитомы; обычно они располагаются в области левого предсердия. Феохромоцитома может возникнуть в любом возрасте, но наиболее часто — между 20 и 40 годами. Частота феохромоцитом у взрослых мужчин и женщин одинакова, тогда как среди больных детей 60% — мальчики. Множественные опухоли (как надпочечниковые, так и вненадпочечниковые) у детей обнаруживаются чаще, чем у взрослых (соответственно в 35 и 8% случаев). Примерно в 10% случаев заболевание имеет наследственный характер, причем более чем у 70% больных выявляются двусторонние опухоли. Злокачественными бывают менее 10% феохромоцитом; как правило, злокачественные феохромоцитомы локализируются вне надпочечников и секретируют дофамин.

II. Патогенез. Чаще всего феохромоцитома — инкапсулированная, хорошо васкуляризованная опухоль диаметром около 5 см и весом менее 70 г (см. рис. 13.1). Однако встречаются феохромоцитомы как меньших, так и гораздо больших размеров. Соответствия между размерами опухоли, уровнем катехоламинов в крови и клинической картиной не существует. Мелкие опухоли могут синтезировать и секретировать в кровь большие количества катехоламинов, тогда как крупные опухоли метаболизируют катехоламины в собственной ткани и секретируют лишь небольшую их долю. Как правило, феохромоцитома секретирует как адреналин, так и норадреналин, но преимущественно норадреналин. Некоторые опухоли секретируют только норадреналин или (реже) только адреналин. Очень редко преобладающим катехоламином является дофамин. Кроме катехоламинов феохромоцитома может продуцировать серотонин, АКТГ, ВИП, соматостатин, опиоидные пептиды, альфа-МСГ, кальцитонин, ПТГ-подобные пептиды и нейропептид Y (сильный вазоконстриктор). Многообразные эффекты этих веществ могут затруднять диагноз.

III. Клиническая картина. Клинические проявления феохромоцитомы перечислены в табл. 13.1. Чаще всего наблюдаются артериальная гипертония или гипертонические кризы, головная боль, сердцебиение и потливость. Поскольку симптомы определяются эффектами секретируемых веществ, заболевание может иметь крайне разнообразные проявления.

А. Приступы (катехоламиновые кризы). Приступы могут быть редкими (раз в несколько месяцев) или очень частыми (до 24—30 раз в сутки). Примерно у 75% больных приступы случаются не реже одного раза в неделю. Со временем приступы случаются все чаще, но тяжесть их не увеличивается. Продолжительность приступа обычно менее 1 ч, но некоторые приступы могут длиться целую неделю. Как правило, приступы развиваются быстро, а проходят медленно. Для приступов характерны одни и те же симптомы: чаще всего в начале приступа ощущаются сердцебиение и нехватка воздуха. Опосредуемый альфа-адренорецепторами спазм периферических сосудов обуславливает похолодание и влажность кистей и стоп, а

также бледность лица. Возрастание сердечного выброса (бета-адреностимуляция) и сужение сосудов приводят к резкому повышению АД. Уменьшение теплопотерь и ускорение обмена могут вызывать лихорадку или приливы и увеличивать потоотделение. Тяжелые или длительные приступы могут сопровождаться тошнотой, рвотой, нарушениями зрения, болями в груди или животе, парестезией и судорогами. Часто после приступов остается сильная усталость.

Б. Артериальная гипертензия. Почти у 50% больных с феохромоцитомой имеется артериальная гипертензия, а у 40—50% наблюдаются гипертонические кризы. Нормальное АД не характерно для катехоламинсекретирующих феохромоцитом и свидетельствует скорее о дофаминсекретирующей семейной опухоли. Если феохромоцитома секретирует преимущественно адреналин, артериальная гипертензия может сменяться периодами артериальной гипотонии с обмороками (по-видимому, выбросы больших количеств адреналина вызывают гиперактивацию бета-адренорецепторов и обуславливают вазодилатацию даже на фоне сокращения внутрисосудистого пространства). Ортостатические изменения АД и ЧСС у нелеченных больных с артериальной гипертензией заставляют заподозрить феохромоцитому. Эти изменения могут быть обусловлены подавлением симпатических рефлексов и уменьшением ОЦК. У больных с феохромоцитомой АД нестабильно, колеблется в широких пределах и плохо контролируется лекарственными средствами. Бета-адреноблокаторы, гидралазин, гуанетидин и ганглиоблокаторы могут вызвать парадоксальное повышение АД.

В. Жалобы. 70% больных с феохромоцитомой и артериальной гипертензией и 90% больных с феохромоцитомой и гипертоническими кризами жалуются на головную боль. Обычно боль пульсирующая, локализуется в лобной или затылочной области, нередко сопровождается тошнотой и рвотой. Потливость наблюдается у 60—70% больных; более выражена на верхней части тела. 51% больных с артериальной гипертензией и 73% больных, страдающих гипертоническими кризами, жалуются на сердцебиение (при этом тахикардия может отсутствовать). Обычны жалобы на тошноту, рвоту, боли в эпигастральной области, нарушение перистальтики кишечника и запоры. Иногда наблюдаются ишемический колит, кишечная непроходимость, мегаколон. При феохромоцитоме повышен риск желчнокаменной болезни (причина не выяснена). Сужение сосудов конечностей под влиянием катехоламинов может вызывать боль и парестезию, перемежающуюся хромоту, синдром Рейно, ишемию, трофические язвы.

Г. Особые клинические проявления феохромоцитомы

1. Если опухоль локализована в стенке мочевого пузыря, мочеиспускание может вызывать приступы. Они часто сопровождаются безболезненной гематурией, сердцебиением, головной болью, тошнотой и повышением АД.
2. У женщин феохромоцитома может проявляться приливами. У беременных феохромоцитома иногда имитирует эклампсию, преэклампсию или разрыв матки.
3. У детей с феохромоцитомой обычно имеется артериальная гипертензия (более чем в 90% случаев). Примерно у 25% больных детей отмечаются полиурия, полидипсия (связанные с глюкозурией) и судороги. Тяжелое осложнение феохромоцитомы у детей — задержка роста. Чаще, чем у взрослых, наблюдаются потеря веса, вазомоторные нарушения, нарушения зрения, потливость, тошнота и рвота.

Д. Физикальное исследование. Больные с активно секретирующими опухолями обычно худые, возбужденные; АД повышено. У больных имеется чувство жара, хотя кожа лица и груди бледная, а конечности — холодные и влажные. Из-за постоянного спазма сосудов и снижения ОЦК могут наблюдаться ортостатическая гипотония и тахикардия. Пальпация объемного образования, обнаруженного в области шеи или в

брюшной полости, может вызвать приступ. У 40% больных с артериальной гипертензией имеется гипертоническая ретинопатия 1-й или 2-й степени, у 53% — 3-й или 4-й степени. После удаления опухоли и нормализации АД состояние глазного дна почти всегда улучшается.

Е. Биохимические сдвиги и изменения ЭКГ. Повышение уровня катехоламинов может значительно усиливать обмен веществ, вызывать гипергликемию и увеличивать концентрацию свободных жирных кислот. У большинства больных имеется гиповолемия. При сопутствующих эндокринных нарушениях могут изменяться уровни кортизола, кальция, фосфора и ПТГ. Изменения ЭКГ разнообразны, неспецифичны и имеют временный характер, проявляясь лишь во время приступов.

Ж. Провоцирующие факторы

1. Приступы могут быть вызваны давлением на область локализации опухоли, психическим возбуждением, физической нагрузкой, изменением позы, половым актом, чиханием, пробой Вальсальвы, гипервентиляцией, мочеиспусканием и натуживанием при дефекации. Провоцировать приступы могут некоторые запахи, а также потребление сыра, пива, вина и крепких алкогольных напитков. Приступы могут быть также спровоцированы ангиографией, интубацией трахеи, общей анестезией, родами и оперативными вмешательствами.
2. Наблюдали приступы после приема бета-адреноблокаторов, гидралазина, никотина, трициклических антидепрессантов, морфина, петидина, налоксона, метоклопрамида, дроперидола, производных фенотиазина. У некоторых больных приступы провоцировались глюкагоном, АКТГ и тиролиберинном.

IV. Феохромоцитома, синдромы МЭН и сопутствующие опухоли. Примерно в 10% случаев феохромоцитома является семейным заболеванием и наследуется аутосомно-доминантно. Феохромоцитомы и сопутствующие опухоли щитовидной железы и нервной ткани имеют нейроэктодермальное происхождение, о чем свидетельствует наличие во всех этих опухолях нейрон-специфической енолазы. По-видимому, возникновение таких опухолей обусловлено нарушениями пролиферации и дифференцировки клеток нервного гребня.

А. МЭН типа IIa. Этот наследственный синдром обусловлен дефектом одного из локусов 10-й хромосомы. Компоненты синдрома: медулярный рак щитовидной железы, гиперплазия или аденома паращитовидных желез (клинически проявляются гиперпаратиреозом), феохромоцитома и (реже) двусторонняя гиперплазия коры надпочечников.

Б. МЭН типа IIb. Компоненты синдрома: феохромоцитома, медулярный рак щитовидной железы, невромы слизистых, утолщение роговичных нервов, ганглионевромы ЖКТ; нередко марфаноподобная внешность.

В. Другие сопутствующие синдромы. У 5% больных с феохромоцитомой имеется нейрофиброматоз (болезнь Реклингхаузена). Описано сочетание феохромоцитомы, нейрофиброматоза и соматостатинсодержащей карциноидной опухоли двенадцатиперстной кишки. Наблюдали сочетание феохромоцитомы с болезнью Гиппеля—Линдау (ретиноцеребеллярным гемангиобластоматозом) и акромегалией.

V. Дифференциальная диагностика. Феохромоцитому называют «великой притворщицей», поскольку ее клинические проявления чрезвычайно разнообразны и могут имитировать около сотни разных заболеваний. Некоторые из них также сопровождаются повышением уровня катехоламинов, поэтому дифференциальная диагностика затруднена. Для постановки правильного диагноза всегда требуются лабораторные исследования. Заболевания, с которыми приходится дифференцировать феохромоцитому, перечислены в табл. 13.2.

VI. Показания к обследованию. Обследовать необходимо всех больных с тяжелой стойкой артериальной гипертонией и больных с артериальной гипертонией с кризовым течением, особенно если обычное лечение неэффективно. В обследовании также нуждаются больные с иными симптомами феохромоцитомы. К другим показаниям относятся:

- А.** Любая форма артериальной гипертонии у детей.
- Б.** Сахарный диабет или повышенный обмен веществ на фоне артериальной гипертонии.
- В.** Наличие МЭН типа IIa или МЭН типа IIb, а также ближайшее родство с такими больными, даже если симптомы феохромоцитомы и нарушения АД отсутствуют.
- Г.** Приступы, сопровождающиеся повышением АД во время физической нагрузки, общей анестезии или рентгенологического обследования.
- Д.** Повышение АД после назначения бета-адреноблокаторов, гидралазина, гуанетидина или ганглиоблокаторов.
- Е.** Изменения ЭКГ или лабораторных показателей, которые можно объяснить повышением уровня катехоламинов в крови.
- Ж.** Необъяснимая лихорадка.
- З.** Новообразование в области надпочечников, выявленное при рентгенографии, КТ или МРТ.

VII. Лабораторная диагностика. Основным критерий диагноза феохромоцитомы — повышенный уровень катехоламинов в моче или плазме.

- А.** Самая надежная и доступная проба — определение **общей концентрации метанефринов** (метанефрина и норметанефрина — биологически неактивных продуктов метилирования адреналина и норадреналина) **в суточной моче**. Более чем у 95% больных с феохромоцитомой уровень метанефринов в моче повышен. Можно определять общую концентрацию метанефринов и **в разовой порции мочи**; этот анализ особенно информативен, когда исследуют мочу, полученную сразу после приступа. **Ложноположительные результаты** могут быть получены у больных, принимавших хлорпромазин, бензодиазепины или симпатомиметики.
- Б.** Для подтверждения диагноза феохромоцитомы у больных с повышенным уровнем метанефринов или ванилилминдальной кислоты (конечный продукт метаболизма адреналина и норадреналина) определяют общую концентрацию свободных катехоламинов (норадреналина, адреналина и дофамина) в моче. Для дифференциальной диагностики целесообразно определять отдельные катехоламины, особенно в тех случаях, когда опухоль секретирует только адреналин или только дофамин.
- В.** Определение концентрации ванилилминдальной кислоты в моче — простой и доступный метод, но он наименее надежен, поскольку часто дает ложноотрицательные или ложноположительные результаты. Многие лекарственные средства и пищевые продукты влияют на результат этого анализа.
- Г.** В последнее время для подтверждения диагноза феохромоцитомы измеряют уровень катехоламинов в плазме. В периферическую вену устанавливают постоянный катетер; перед взятием крови больной должен спокойно лежать на спине не менее 30 мин. Необходимо помнить, что уровень катехоламинов может повышаться и в отсутствие феохромоцитомы при тревожных состояниях, уменьшении ОЦК, ацидозе, артериальной гипотонии, гипоксии, физической нагрузке, курении, почечной недостаточности, повышенном ВЧД, ожирении, а также на фоне лечения леводофой, метилдофой, гистамином, глюкагоном.
- Д. Супрессивные и провокационные пробы**

- 1. Супрессивная проба с клонидином** позволяет отличить феохромоцитому от гипертонической болезни у лиц с повышенным уровнем норадреналина. Больному дают 0,3 мг клонидина внутрь; кровь берут до приема препарата и через 3 ч. У больных с феохромоцитомой уровень норадреналина не изменяется, а при гипертонической болезни — снижается. Проба может давать ложноотрицательные и ложноположительные результаты.
- 2. Супрессивная проба с пентолонием** — блокатором передачи нервных импульсов на преганглионарном уровне. Пентолония тартрат в дозе 2,5 мг значительно снижает уровень катехоламинов у здоровых людей и у больных без феохромоцитомы. При феохромоцитоме уровень катехоламинов не изменяется, поскольку эта опухоль лишена преганглионарной иннервации.
- 3. Для провокации приступа** используют глюкагон или гистамин, но это сопряжено с опасными побочными эффектами и может вызвать гипертонический криз. Обе провокационные пробы могут давать ложноположительные или ложноотрицательные результаты. На случай гипертонического криза надо иметь наготове фентоламин (вводят в/в по 2,5 мг каждые 5 мин).

VIII. Установление локализации опухоли. Если диагноз феохромоцитомы по данным физикального и лабораторного исследований установлен, необходимо визуализировать опухоль.

А. КТ позволяет выявить до 95% феохромоцитом, если размер опухоли при локализации в надпочечниках ≥ 1 см, а при вненадпочечниковой локализации в брюшной полости ≥ 2 см (см. рис. 13.2А). КТ дает надежные результаты и при выявлении опухолей в грудной полости, но менее информативна при локализации опухоли в области шеи. Сначала проводят бесконтрастную КТ, но если опухоль выявить не удастся, обследование повторяют с контрастными веществами (их вводят в/в либо дают внутрь). Перед введением контрастного вещества следует провести медикаментозную профилактику приступа, а во время процедуры необходимо внимательно следить за состоянием больного.

Б. Сцинтиграфия с мета-¹³¹I-бензилгуанидином или **мета-¹²³I-бензилгуанидином** — чувствительный и специфичный метод визуализации надпочечниковых и вненадпочечниковых феохромоцитом (см. рис. 13.2Б). Пока это исследование выполняют лишь в отдельных клиниках, но в будущем оно может стать методом массового обследования. Вместе с тем в настоящее время до 15% опухолей не удается выявить этим методом, а злокачественные феохромоцитомы накапливают мета-¹³¹I-бензилгуанидин или мета-¹²³I-бензилгуанидин лишь в 50% случаев.

В. МРТ также используют для визуализации феохромоцитомы. Хотя разрешающая способность МРТ ниже, чем КТ, на T2-взвешенных томограммах удается отличать феохромоцитомы от других опухолей надпочечников. Лишь изредка другие доброкачественные новообразования надпочечников имитируют феохромоцитому на T2-взвешенных томограммах.

Г. Определение концентраций катехоламинов в надпочечниковых венах помогает выяснить локализацию опухоли, если это не удалось сделать другими методами. Однако это исследование выполняют лишь в немногих центрах.

IX. Медикаментозное лечение. Самый надежный способ лечения феохромоцитомы — ее удаление. Однако перед операцией необходимо стабилизировать АД; как правило, этого удается достичь за несколько дней. Во многих лечебных учреждениях больным со стабильной гемодинамикой непосредственно перед операцией альфа-адреноблокаторы не назначают. Полная блокада альфа-адренорецепторов противопоказана, поскольку хирург лишается возможности найти опухоль по реакции АД на пальпацию.

А. Неотложное медикаментозное лечение. Лечебные мероприятия при наличии феохромоцитомы или при подозрении на феохромоцитому у больных со злокачественной артериальной гипертонией или другими опасными симптомами:

1. Постельный режим; изголовье кровати должно быть приподнято.
2. Блокада альфа-адренорецепторов (фентоламин в/в; 2—5 мг каждые 5 мин, пока АД не стабилизируется).
3. Для снижения АД можно использовать нитропруссид натрия (100 мг в 500 мл 5% глюкозы; скорость инфузии регулируют до достижения эффекта).
4. Блокаду бета-адренорецепторов для предупреждения или устранения аритмий можно проводить только на фоне блокады альфа-адренорецепторов. Используют пропранолол (1—2 мг в/в каждые 5—10 мин) или эсмолол (0,5 мг/кг в/в в течение 1 мин, затем инфузия со скоростью 0,1—0,3 мг/кг/мин).
5. Если блокада альфа-адренорецепторов оказалась эффективной, может потребоваться восполнение ОЦК. Для определения нужного количества жидкости измеряют ДЗЛА.

Б. Длительное медикаментозное лечение. Больные, недавно перенесшие инфаркт миокарда, имеющие признаки катехоламиновой кардиомиопатии или метастазирующую феохромоцитому, могут нуждаться в длительном медикаментозном лечении перед операцией. АД у беременных с феохромоцитомой в III триместре стабилизируют с помощью альфа-адреноблокаторов, затем производят кесарево сечение и удаляют опухоль.

1. **Альфа-адреноблокаторы.** Длительно действующий альфа-адреноблокатор феноксibenзамин назначают сначала по 10 мг 2 раза в сутки, затем дозу постепенно увеличивают на 10—20 мг/сут и доводят ее до 40—200 мг/сут. Эффективен также празозин — селективный альфа₁-адреноблокатор; обычно требуется доза 1—2 мг 2—3 раза в сутки.
2. **Бета-адреноблокаторы** применяют только на фоне достаточной блокады альфа-адренорецепторов. Для предупреждения и устранения наджелудочковых аритмий чаще используют пропранолол (20—40 мг внутрь каждые 6 ч), но большинству больных лучше помогает метопролол — кардиоселективный бета₁-адреноблокатор.
3. Если операция невозможна из-за тяжелого состояния больного или при наличии метастазов злокачественной феохромоцитомы, используют **метирозин** — ингибитор тирозингидроксилазы.
4. Иногда удается стабилизировать гемодинамику с помощью лабеталолола, каптоприла, верапамила или нифедипина. При злокачественной феохромоцитоме применяют комбинированное лечение циклофосфамидом, винкристином и дакарбазином. При метастазирующих феохромоцитомах, секретирующих ВИП и кальцитонин, эффективен соматостатин.

Х. Хирургическое лечение. При опухолях в брюшной полости показана лапаротомия, поскольку она позволяет осмотреть надпочечники, симпатические ганглии, мочевой пузырь и другие места возможной локализации опухоли. Во время операции постоянно регистрируют ЭКГ, АД и ДЗЛА (для определения ОЦК). Перед операцией вводят транквилизаторы и миорелаксанты, чтобы предотвратить выброс катехоламинов, обусловленный волнением и страхом. Морфин и фенотиазины не применяют, поскольку они могут вызвать гипертонический криз. Подходящие средства — диазепам, секобарбитал и петидин. **Атропин не назначают**, так как он провоцирует или усиливает тахикардию. Фентанил и дроперидол назначать не рекомендуется, поскольку они могут стимулировать выброс катехоламинов из опухоли. В качестве средства для наркоза все чаще используют изофлуран, реже — энфлуран или галотан. Для стабилизации АД применяют нитропруссид натрия или фентоламин, для устранения наджелудочковых аритмий — пропранолол или

эсмолол, для устранения желудочковых аритмий — лидокаин. Через несколько часов после операции может развиваться преходящая гипогликемия. Ее устраняют путем инфузии глюкозы в течение первых суток после операции. Считается, что послеоперационная гипогликемия обусловлена кратковременной относительной гиперинсулинемией. Относительный избыток инсулина вызван резким падением уровня катехоламинов — контринсулярных гормонов. Прием бета-адреноблокаторов также может играть роль в развитии гипогликемии.

Артериальная гипотония, тахикардия и снижение диуреза после операции свидетельствуют о недостаточном восполнении дефицита ОЦК либо о развитии инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, сепсиса или забрюшинного кровотечения. После удаления опухоли АД обычно падает до 90/60 мм рт. ст. Отсутствие снижения АД свидетельствует о наличии дополнительной опухолевой ткани.

XI. Прогноз. Выживаемость на протяжении 5 лет у больных с доброкачественными опухолями составляет 95%; при злокачественных опухолях — 44%. После удаления опухоли АД нормализуется примерно у 75% больных.

Литература

1. Auerbuch SD, et al. Malignant pheochromocytoma: Effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine and decarbazine. *Ann Intern Med* 109:267, 1988.
2. Bravo EL, et al. Clonidine suppression test: A useful aid in the diagnosis of pheochromocytoma. *N Engl J Med* 305:623, 1981.
3. Burgess GE III. Alpha blockade and surgical intervention of pheochromocytoma in pregnancy. *Obstet Gynecol* 53:266, 1979.
4. Cryer PE. Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 14:203, 1985.
5. Dequattro V, et al. Pheochromocytoma: Diagnosis and therapy. In LJ DeGroot et al (eds), *Endocrinology* (2nd ed). Philadelphia: Saunders, 1989. Pp. 1780.
6. Israeli A, et al. Captopril and pheochromocytoma. *Lancet* 2:278, 1985.
7. Lloyd RV, et al. An immunohistochemical study of pheochromocytomas. *Arc Pathol Lab Med* 108:541, 1984.
8. Manger WM, Gifford RW, Jr. Pheochromocytoma. In JH Laragh, BM Brenner (eds), *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management* (2nd ed). New York: Raven, 1990. Pp. 16399.
9. Moreau JP, Defeudis FV. Minireview—pharmacological studies of somatostatin and somatostatin—analogs: Therapeutic advances and perspectives. *Life Sci* 40:419, 1987.
10. Nicholas E, et al. Use of esmolol in the intraoperative management of pheochromocytoma. *Anesth Analg* 67:1114, 1988.
11. Nicholson JP, et al. Pheochromocytoma and prazosin. *Ann Intern Med* 99:477, 1983.
12. Oishi S, et al. Urinary normetanephrine and metanephrine measured by radioimmunoassay for the diagnosis of pheochromocytoma: Utility of 24-h and random 1-hour urine determination. *J Clin Endocrinol Metab* 67:614, 1981.
13. Quint LE, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: Comparison of MR imaging with CT and I-131 MIBG scintigraphy. *Radiology* 165:89, 1987.
14. Rosca EA, et al. Treatment of pheochromocytoma and clonidine withdrawal hypertension with labetalol. *Br J Clin Pharmacol* 3:809, 1976.
15. Serfas D, et al. Pheochromocytoma and hypertrophic cardiomyopathy: Apparent suppression of symptoms by calcium channel blockade. *Lancet* 2:711, 1983.
16. Shapiro B, et al. Iodine-131-metaiodobenzylguanidine for the locating of suspected pheochromocytoma: Experience in 400 cases. *J Nucl Med* 26:576, 1985.
17. Sheps SG, et al. Diagnostic evaluation of pheochromocytoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 17:397, 1988.
18. Teply JJ, Lawrence GH. Pheochromocytoma. *Am J Surg* 140:107, 1980.
19. Wheeler MH, et al. The association of neurofibromatosis pheochromocytoma, and somatostatin-rich duodenal carcinoid tumor. *Surge* 100:1163, 1986.

Нейробластома, ганглионейробластома и ганглионеврома

Эти сходные по морфологии и происхождению опухоли встречаются преимущественно у детей и нередко секретируют катехоламины или их метаболиты.

I. Нейробластома. Нейробластома развивается из клеток нервного гребня и локализуется в надпочечниках или по ходу симпатического ствола. **Нейробластомы у детей младшего возраста крайне злокачественны.** Тем не менее, если нейробластома возникает на первом году жизни, часто наблюдается ее спонтанная регрессия.

А. Распространенность. Нейробластома занимает второе место по частоте среди злокачественных солидных опухолей у детей (первое принадлежит опухолям головного мозга) и чаще всего встречается в возрасте от 1 до 3 лет. Не менее 50% этих опухолей локализуется в брюшной полости (из них 35% — в надпочечниках), и у 70% больных к моменту установления диагноза уже имеются метастазы.

Б. Клиническая картина

1. Новообразование в брюшной полости.
2. Периорбитальный отек.
3. Похудание, анорексия.
4. Боли в костях (метастазы).
5. Анемия.
6. Лихорадка.
7. Симптомы, обусловленные избытком катехоламинов:
 - а. Покраснение лица.
 - б. Потливость.
 - в. Тахикардия.
 - г. Артериальная гипертензия.
 - д. Головная боль.
 - е. Хронический понос (редко).

В. Лабораторная диагностика

1. Диагностика нейробластомы основана прежде всего на определении содержания **ванилилминдальной кислоты** (конечный продукт тканевого метаболизма адреналина и норадреналина) и **гомованилиновой кислоты** (конечный продукт метаболизма дофамина) в моче. Обычно при первичном обследовании определяют содержание ванилилминдальной кислоты, однако у 15—20% больных уровень ванилилминдальной кислоты в моче нормален, но повышено содержание гомованилиновой кислоты. Поэтому следует определять оба соединения. Уровень адреналина остается нормальным.
2. **Массовые обследования и профилактика.** Проведенные в Японии исследования показали, что выявление нейробластомы на доклинической стадии по данным определения ванилилминдальной или гомованилиновой кислоты в моче у детей 6-месячного возраста и своевременное начатое лечение значительно повышают выживаемость (излечивается до 97% больных). Отношение ванилилминдальная

кислота/гомованилиновая кислота у детей на доклинической стадии нейробластомы было выше, чем у детей, у которых опухоль была диагностирована уже после появления клинических признаков. Эти данные свидетельствуют о том, что клетки нейробластомы на доклинической стадии секретируют преимущественно адреналин и норадреналин и, следовательно, являются более дифференцированными.

- 3. Цистатионин.** В норме цистатионин в моче не выявляется; присутствие цистатионина в моче указывает на наличие нейробластомы. Однако отсутствие цистатионина в моче не является основанием для исключения диагноза нейробластомы.

Г. Методы визуализации

1. Экскреторная урография.
2. КТ.
3. Сцинтиграфия костей или рентгенография скелета.
4. Рентгенография грудной клетки.
5. Сцинтиграфия печени.
6. Ангиография.

Д. Лечение (зависит от стадии опухоли)

1. Хирургическое вмешательство.
2. Лучевая терапия (^{60}Co).
3. Химиотерапия (циклофосфамид и винкристин).
4. Трансплантация костного мозга.

Е. Прогноз. Чем меньше возраст ребенка, тем благоприятнее прогноз. Выживаемость составляет в среднем 30—35%. Для прогнозирования развития болезни и оценки эффективности лечения необходимо периодически определять содержание катехоламинов в сыворотке. Принято различать 2 клинико-биологических варианта нейробластомы:

- 1. Благоприятный:** опухоль диагностируется в раннем возрасте и на ранней стадии развития. Для опухолевых клеток характерны триплоидные кариотипы, отсутствие мини-хромосом, низкий уровень амплификации (малое число копий) онкогена N-тус. Есть признаки дифференцировки опухолевых клеток (преобладание синтеза адреналина и норадреналина). Прогноз благоприятный при минимальном лечении или даже без лечения.
- 2. Неблагоприятный:** опухолевые клетки малодифференцированы; клеточный цикл укорочен; уровень амплификации онкогена N-тус высокий. Прогноз неблагоприятный. Любые способы терапии (например, трансплантация костного мозга) малоэффективны. Первый вариант нейробластомы практически никогда не переходит во второй.

II. Ганглионейробластома

А. Морфология. Эта опухоль содержит как нейробласты, так и ганглиозные клетки на разных стадиях дифференцировки; образуется путем трансформации клеток нейробластомы.

Б. Клиническая картина. Помимо признаков, описанных в гл. 14, п. I.Б, может наблюдаться хронический понос.

В. Лабораторная диагностика. Могут обнаруживаться высокие концентрации дофамина, норадреналина, ВИП и простагландинов в сыворотке и моче.

Г. Методы визуализации. На 50% рентгенограмм брюшной полости выявляются паравертебральные кальцификаты; наблюдается также растяжение петель кишечника. При УЗИ и КТ обычно удается выявить новообразование. Таким образом, наличие

паравертебральных кальцификатов и растяжения петель кишечника у страдающего хроническим поносом ребенка указывает на присутствие опухоли, секретирующей ВИП.

Д. Прогноз. Более благоприятный, чем при нейробластоме.

III. Ганглионеврома

А. Морфология. Эта доброкачественная опухоль состоит из зрелых ганглиозных клеток.

Б. Клиническая картина. Помимо признаков, описанных в гл. 14, п. I.Б, может наблюдаться хронический понос.

В. Лабораторная диагностика. Могут обнаруживаться высокие концентрации дофамина, норадреналина, ВИП и простагландинов в сыворотке и моче.

Литература

1. Fernbach D, et al. Neuroblastoma. In W Sutow, T Vietti, D Fernbach (eds), *Clinical Pediatric Oncology*, St. Louis: Mosby, 1977.
2. Hayes FA, Green AA. Neuroblastoma. *Pediatr Ann* 12:366, 1983.
3. Sawada T, et al. Mass screening for neuroblastoma in Japan. *Ped Hem Oncol* 8:93, 1991.
4. Schwartz AD. Neuroblastoma and Wilms' tumor. *Med Clin North Am* 61:1053, 1977.
5. Williams RH (ed). *Textbook of Endocrinology* (7th ed). Philadelphia: Saunders, 1985.
6. Woods W, et al. Neuroblastoma represents distinct clinical-biological entities. *Pediatrics* 89:114, 1992.

Глава 15. Врожденная гиперплазия коры надпочечников

Л. Левин

I. Этиология и патогенез. Врожденная гиперплазия коры надпочечников — это группа аутосомно-рецессивных наследственных болезней, обусловленных генетическими дефектами ферментов стероидогенеза. Главное звено патогенеза всех форм врожденной гиперплазии коры надпочечников — нарушение синтеза кортизола. Постоянный дефицит кортизола по принципу отрицательной обратной связи стимулирует секрецию АКТГ, что и служит причиной гиперплазии коры надпочечников. Кроме того, избыток АКТГ приводит к усилению стероидогенеза. При этом возрастает уровень не только тех стероидов, которые образуются на этапах, предшествующих заблокированному, но и тех, путь синтеза которых минует заблокированный этап. На рис. 15.1 приведена упрощенная схема стероидогенеза в надпочечниках, а в табл. 15.1 дана характеристика ферментов стероидогенеза и перечислены гены, кодирующие эти ферменты. При многих формах врожденной гиперплазии коры надпочечников усиливается секреция надпочечниковых андрогенов, что приводит к вирилизации больных женского пола. Поэтому ранее врожденную гиперплазию коры надпочечников называли **врожденным адреногенитальным синдромом**.

II. Принципы диагностики. Характерно многообразие метаболических нарушений и клинических проявлений. Симптомы зависят от того, какие именно кортикостероиды присутствуют в организме в недостатке или в избытке. Разработка чувствительных и специфичных методов РИА и ИФА существенно облегчила дифференциальную диагностику форм врожденной гиперплазии коры надпочечников. Основным методом диагностики — определение кортикостероидов в сыворотке. Определение кортикостероидов в моче — вспомогательный метод (используется для подтверждения диагноза и для оценки эффективности лечения). Чтобы точно установить, какой этап стероидогенеза блокирован, выясняют, какие кортикостероиды находятся в недостатке или в избытке. Уровни гормонов, образующихся дистальнее блока (гормонов-продуктов), могут быть повышены вследствие периферического превращения гормонов, образующихся проксимальнее блока (гормонов-предшественников). Чтобы избежать ошибок, связанных с повышением уровня гормонов-продуктов, определяют отношение предшественник/продукт. При тяжелых формах врожденной гиперплазии коры надпочечников базальный уровень гормонов-предшественников обычно повышен настолько, что диагноз не вызывает затруднений. При легких и умеренных формах врожденной гиперплазии коры надпочечников для выяснения локализации дефекта нередко требуются **пробы с АКТГ** (см. приложение А, п. XIII). Обычно проводят короткую пробу с АКТГ: вводят в/в синтетический аналог АКТГ тетракозактид в дозе 0,25 мг (в некоторых клиниках вводят 1 мг) и через 60 мин определяют концентрации стероидов в сыворотке. Иногда для повышения точности диагностики концентрации стероидов определяют через 30 и 60 мин. Для подтверждения диагноза проводят **пробы с дексаметазоном** (дексаметазон подавляет секрецию АКТГ, что приводит к снижению уровней стероидов, секретлируемых в избытке). Клинические и биохимические признаки форм врожденной гиперплазии коры надпочечников и принципы лечения представлены в табл. 15.2.

III. Классические формы

A. Недостаточность 20,22-десмолазы (врожденная липоидная гиперплазия коры надпочечников)

1. Этиология и патогенез. Недостаточность 20,22-десмолазы — редкая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников. 20,22-десмолаза превращает

холестерин в прегненолон — предшественник всех стероидных гормонов. Это превращение происходит в три стадии: гидроксирование по С-20, гидроксирование по С-22 и отщепление боковой цепи холестерина. 20,22-десмолаза присутствует как в коре надпочечников, так и в половых железах, поэтому недостаточность этого фермента приводит к дефициту всех стероидных гормонов. При биохимическом исследовании ткани надпочечников одного больного, умершего от врожденной липоидной гиперплазии, обнаружили практически полное отсутствие 20,22-десмолазы, а ферментативная активность, отщепляющая боковую цепь холестерина, оказалась в 10 раз ниже нормы. Установили, что у этого больного недостаточность 20,22-десмолазы была обусловлена делецией гена CYP11A1. У троих выживших больных не выявили крупных дефектов CYP11A1. По-видимому, в этих случаях болезнь была вызвана не делецией, а одной или несколькими точечными мутациями CYP11A1.

2. **Клиническая картина.** Примерно треть грудных детей с врожденной липоидной гиперплазией коры надпочечников выживает. Болезнь обычно проявляется у новорожденных тяжелой надпочечниковой недостаточностью. Поскольку стероидогенез в половых железах нарушен, дети с генетическим мужским полом обычно имеют женский фенотип, хотя иногда отмечается легкая вирилизация. Почти всегда отмечается задержка полового развития.
3. **Гормонально-метаболические нарушения.** Уровни всех стероидных гормонов снижены; реакция на АКТГ и ХГ ослаблена.

Б. Недостаточность 3бета-гидроксистероиддегидрогеназы

1. **Этиология и патогенез.** 3бета-гидроксистероиддегидрогеназа — это микросомальный ферментный комплекс, включающий 3бета-окси-дельта⁵-стероиддегидрогеназу и дельта⁵→дельта⁴-изомеразу. Этот комплекс превращает прегненолон в прогестерон, 17-гидроксипрегненолон — в 17-гидроксипрогестерон и дегидроэпиандростерон — в андростендион. Обнаружено 2 разновидности 3бета-гидроксистероиддегидрогеназы. В надпочечниках и половых железах присутствует 3бета-гидроксистероиддегидрогеназа типа II, а в трофобласте и жировой ткани — 3бета-гидроксистероиддегидрогеназа типа I. Оба фермента кодируются генами на 1-й хромосоме — 3beta-HSD1 и 3beta-HSD2. Главную роль в стероидогенезе играет фермент типа II. Его недостаточность приводит к снижению синтеза кортизола, альдостерона, а также половых гормонов, образующихся дистальнее дегидроэпиандростерона (см. рис. 15.1). У некоторых больных найдены точечные мутации гена 3beta-HSD2.
2. **Клиническая картина.** У большинства детей с недостаточностью 3бета-гидроксистероиддегидрогеназы наблюдается синдром потери соли. В то же время у некоторых больных экскреция альдостерона не нарушена. **У больных мальчиков** имеются нарушения половой дифференцировки: от мужского фенотипа с гипоспадией — до почти нормального женского фенотипа (это указывает на вариабельность ферментных дефектов в яичках). Вторичные половые признаки могут развиваться нормально, но обычно отмечается гинекомастия. Описана недостаточность 3бета-гидроксистероиддегидрогеназы с нарушением синтеза С₂₁-стероидов, но без нарушений синтеза С₁₉-стероидов. Вирилизация наружных половых органов **у новорожденных девочек** обусловлена, вероятно, повышенной секрецией дегидроэпиандростерона надпочечниками во внутриутробном периоде. Функция яичников при недостаточности 3бета-гидроксистероиддегидрогеназы изучена недостаточно.

3. Диагностика. Определяют базальные уровни дельта⁴- и дельта⁵-стероидов в сыворотке и уровни этих стероидов в пробе с АКТГ. К дельта⁴-стероидам относятся С₂₁- и С₁₉-стероиды, у которых двойная связь в кольце А расположена между С-4 и С-5, в том числе — прогестерон, 11-дезоксикортикостерон, кортизол, 17-гидроксипрогестерон, кортикостерон, 11-дезоксикортизол, альдостерон, андростендион. К дельта⁵-стероидам относятся С₂₁- и С₁₉-стероиды, у которых двойная связь в кольце А расположена между С-5 и С-6, в том числе — прегненолон, 17-гидроксиpregненолон, дегидроэпиандростерон, прегнентриол, 16-гидроксиpregненолон, 16-гидроксидегидроэпиандростерон. Диагноз недостаточности 3бета-гидроксистероиддегидрогеназы устанавливают, если базальные и стимулированные АКТГ уровни дельта⁵-стероидов в сыворотке повышены и если отношение дельта⁵-стероиды/дельта⁴-стероиды увеличено. Повышение уровней дельта⁵-стероидов и увеличение отношения дельта⁵-стероиды/дельта⁴-стероиды удается выявить и при исследовании этих стероидов в моче.

а. Короткая проба с АКТГ (см. приложение А, п. XIII.А). Для оценки активности 3бета-гидроксистероиддегидрогеназы чаще всего определяют концентрации 17-гидроксиpregненолона и дегидроэпиандростерона в сыворотке, а также отношения 17-гидроксиpregненолон/17-гидроксипрогестерон и дегидроэпиандростерон/андростендион после в/в введения синтетического аналога АКТГ — тетракозактида. В большинстве лабораторий недостаточность 3бета-гидроксистероиддегидрогеназы диагностируют в тех случаях, когда прирост концентрации 17-гидроксиpregненолона и увеличение отношения 17-гидроксиpregненолон/17-гидроксипрогестерон после введения тетракозактида более чем на 2 стандартных отклонения превышают средние контрольные показатели. Желательно, чтобы эти показатели были определены в каждой лаборатории для людей разного возраста. Если это невозможно, руководствуются следующими данными: у взрослых после введения тетракозактида концентрации 17-гидроксиpregненолона и дегидроэпиандростерона на 60-й минуте, как правило, не достигают 1,5 и 1,7 мкг% соответственно, а отношения 17-гидроксиpregненолон/17-гидроксипрогестерон и дегидроэпиандростерон/андростендион находятся в пределах 7—11 и 5—8 соответственно. При классической форме недостаточности 3бета-гидроксистероиддегидрогеназы уровень 17-гидроксиpregненолона после стимуляции тетракозактидом колеблется в пределах от 10 до 60 мкг%, уровень дегидроэпиандростерона — в пределах от 3 до 12 мкг%, а отношения 17-гидроксиpregненолон/17-гидроксипрогестерон и дегидроэпиандростерон/андростендион — в пределах от 18 до 25 и от 18 до 30 соответственно. Для подтверждения диагноза назначают пробное лечение глюкокортикоидами (такое лечение снижает уровень стероидов, секретируемых в избытке).

б. Пробу с ХГ проводят для оценки стероидогенной функции яичек. Используют разные методики: от однократного в/м введения 1500 ед человеческого ХГ до введения ХГ на протяжении 5 сут (по 1000 ед/сут в/м). Даже при недостаточности 3бета-гидроксистероиддегидрогеназы в яичках уровень тестостерона после стимуляции ХГ может повышаться так же, как в норме. В таких случаях о недостаточности 3бета-гидроксистероиддегидрогеназы свидетельствует резкое возрастание уровня дельта⁵-андростендиола и увеличение отношения дельта⁵-стероиды/дельта⁴-стероиды.

В. Недостаточность 17альфа-гидроксилазы

1. Этиология и патогенез. 17альфа-гидроксилаза — это микросомальный фермент, катализирующий 2 типа реакций:

а. Превращение прегненолона и прогестерона соответственно в 17-гидроксиpregненолон и 17-гидроксиprogестерон (**17-гидроксилазная активность**).

б. Превращение 17-гидроксиpregненолона и 17-гидроксиprogестерона соответственно в дегидроэпиандростерон и андростендион (**17,20-лиазная активность**).

Единственный ген 17альфа-гидроксилазы (CYP17), расположенный на 10-й хромосоме, экспрессируется как в надпочечниках, так и в яичках. Поскольку при клиническом обследовании трудно разграничить нарушения 17-гидроксилазной и 17,20-лиазной активности, все варианты заболевания традиционно описывают как недостаточность 17альфа-гидроксилазы.

2. Клиническая картина. Описано более 180 случаев недостаточности 17альфа-гидроксилазы. При этом синдроме одновременно имеются признаки дефицита глюкокортикоидов и половых гормонов. Из-за дефицита кортизола усиливается секреция АКТГ, что приводит к избыточной секреции 11-дезоксикортикостерона. В результате возникают **гипокалиемия и артериальная гипертензия**. У больных женского пола наблюдается также задержка полового развития, а у больных мужского пола — мужской псевдогермафродитизм. Если заболевание не было выявлено в неонатальном периоде, дети с генетическим мужским полом обычно воспитываются как девочки, так как у них имеются фенотипически нормальные наружные женские половые органы и слепо заканчивающееся влагалище, а яички остаются в брюшной полости или в паховых каналах. Однако у новорожденных с генетическим мужским полом встречаются и наружные половые органы промежуточного типа, что позволяет воспитывать их как мальчиков. У некоторых новорожденных имеется артериальная гипертензия. И у мужчин, и у женщин уменьшено или отсутствует подмышечное и лобковое оволосение.

3. Диагностика. Диагноз недостаточности 17альфа-гидроксилазы устанавливают, если уровень 17-ГКС (17альфа-гидроксилированных стероидов) в моче понижен, а их секреция в ответ на АКТГ или ХГ ослаблена или отсутствует. Наблюдаются низкие базальные и стимулированные АКТГ уровни кортизола (< 5 и < 10 мкг% соответственно) и альдостерона (< 111 и < 278 пмоль/л соответственно) и резко повышенные уровни кортикостерона (в 30—100 раз по сравнению с нормой), 11-дезоксикортикостерона (в 10—40 раз), 18-гидроксикортикостерона (в 10 раз) и 18-гидрокси-11-дезоксикортикостерона (в 30—60 раз). Недостаточность 17альфа-гидроксилазы в яичках подтверждается отсутствием или ослаблением реакции на ХГ. Без лечения уровень альдостерона в сыворотке и АРП обычно снижены вследствие чрезмерной секреции 11-дезоксикортикостерона (это слабый минералокортикоид, вызывающий гиперволемию). Назначение глюкокортикоидов нормализует уровень гормонов, образующихся в избытке, устраняет гиперволемию и постепенно повышает АРП и уровень альдостерона.

4. Генетика. Ген CYP17 клонирован; его нуклеотидная последовательность расшифрована. Молекулярно-генетические исследования свидетельствуют о том, что недостаточность 17альфа-гидроксилазы в большинстве случаев обусловлена точечными мутациями CYP17. Описаны делеции и дупликации отдельных пар нуклеотидов.

5. Нарушение 17,20-лиазной активности. Описано 14 случаев (12 мужчин и 2 женщины) сниженной 17,20-лиазной активности при нормальной 17-

гидроксилазной активности. У всех больных имелся дефицит половых гормонов, но секреция глюко- и минералокортикоидов оставалась нормальной. У больных женского пола наблюдалась задержка полового развития, а у больных мужского пола — мужской псевдогермафродитизм. При биохимических исследованиях выявили повышение базальных уровней 17-гидроксипрегненолона и 17-гидроксипрогестерона, которые еще более возрастали после стимуляции АКТГ и ХГ. В то же время уровни половых гормонов были снижены и не повышались после стимуляции АКТГ и ХГ. В пубертатном возрасте отмечено повышение уровня ЛГ и ФСГ.

Г. Недостаточность 21-гидроксилазы (простая вирилизующая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников)

- 1. Этиология и патогенез.** 21-гидроксилаза — это микросомальный фермент, превращающий прогестерон в 11-дезоксикортикостерон и 17-гидроксипрогестерон в 11-дезоксикортизол. Недостаточность 21-гидроксилазы — самая частая причина врожденной гиперплазии коры надпочечников (более 90% случаев). Нарушение синтеза 11-дезоксикортизола из 17-гидроксипрогестерона приводит к дефициту кортизола, повышению уровня АКТГ, гиперплазии коры надпочечников и усилению секреции надпочечниковых андрогенов. Избыточная продукция андрогенов, особенно андростендиона, вызывает вирилизацию, которая служит характерным признаком этой формы. С другой стороны, нарушение синтеза 11-дезоксикортикостерона из прогестерона приводит к дефициту альдостерона, поэтому у 75% новорожденных с этой формой врожденной гиперплазии коры надпочечников наблюдается синдром потери соли.
- 2. Клиническая картина.** Вирилизация у девочек начинается еще во внутриутробном периоде. Степень вирилизации может быть разной: от гипертрофии клитора с частичным сращением губно-мошоночных складок — до полного сращения губно-мошоночных складок и формирования уретры, открывающейся в тело полового члена. После рождения признаки избытка андрогенов проявляются сильнее как у мальчиков, так и у девочек: наблюдаются увеличение полового члена и клитора, ускоренный рост, угри, раннее оволосение лобка. Рост костей от 3 до 10 лет обычно опережает рост тела; к 11—12 годам происходит закрытие эпифизарных зон роста, и поэтому нелеченные дети остаются низкорослыми. При дефиците альдостерона могут наблюдаться кризы потери соли; обычно они происходят в первые недели жизни, но могут возникать и позднее (в таких случаях криз провоцируется сопутствующими заболеваниями). Характерны нарушения полового развития и бесплодие, однако лечение может обеспечить нормальное половое развитие и фертильность. Если супрессивную терапию глюкокортикоидами начинают, когда костный возраст превышает 10 лет, то может наступить истинное преждевременное половое развитие.
- 3. Диагностика.** Диагноз недостаточности 21-гидроксилазы устанавливают, если базальные и стимулированные АКТГ уровни 17-гидроксипрогестерона и надпочечниковых андрогенов (особенно андростендиона) в сыворотке повышены и снижаются на фоне лечения глюкокортикоидами. Для подтверждения диагноза определяют уровень прегнантриола и 17-кетостероидов в моче. При недостаточности 21-гидроксилазы базальный уровень 17-гидроксипрогестерона находится в пределах 10 000—100 000 нг%; после введения тетракозактида он возрастает до 25 000—100 000 нг% и выше. Уровень андростендиона колеблется между 250 и 1000 нг%. Как при легком, так и при клинически проявляющемся синдроме потери соли отношение АРП/альдостерон повышено, и его следует периодически проверять для оценки

восполнения натрия. Лечение глюкокортикоидами вызывает быстрое снижение уровней кортикостероидов (см. табл. 15.2).

4. Молекулярно-биологические исследования недостаточности 21-гидроксилазы

а. Сцепление с аллелями HLA. Ген 21-гидроксилазы CYP21B локализован на 6-й хромосоме — там же, где расположены гены HLA. Обнаружена связь определенных аллелей HLA с определенными формами врожденной гиперплазии коры надпочечников. Например, сольтеряющая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников, обусловленная дефектом CYP21B, чаще встречается у носителей HLA-Bw47. Таким образом, анализ генотипа HLA позволяет рассчитать риск врожденной гиперплазии коры надпочечников у членов семей, в которых проявляется это заболевание. Если родственник полностью идентичен больному по аллелям HLA, у него также должен проявляться дефект 21-гидроксилазы. Если родственник гаплотипичен больному по аллелям HLA (т. е. несет только один ген, определяющий развитие врожденной гиперплазии коры надпочечников), то он является гетерозиготным носителем дефекта (болезнь не развивается или протекает в стертой форме). Родственник, не имеющий одинаковых аллелей с больным, является, очевидно, здоровым гомозиготным носителем нормальных генов CYP21. Предсказания риска и степени тяжести врожденной гиперплазии коры надпочечников по генотипу HLA подтверждаются гормональными исследованиями. Например, у гетерозиготных носителей дефектного гена CYP21B уровень 17-гидроксипрогестерона после стимуляции АКТГ возрастает примерно до 1000 нг%, тогда как среди населения или у родственников, гомозиготных по нормальному гену CYP21B, он возрастает всего до 250 нг%.

б. Молекулярная генетика. У человека обнаружены два гена, кодирующие последовательность 21-гидроксилазы — CYP21B и CYP21A. Эти гены гомологичны, но транскрипционно активен только один из них — CYP21B. Ген CYP21A содержит несколько мутаций, из-за которых его экспрессия невозможна. CYP21B и CYP21A располагаются рядом с двумя генами четвертого компонента комплемента (C4A, C4B). У больных с недостаточностью 21-гидроксилазы найдены замены, делеции и точечные мутации в гене CYP21B. Примерно у 70—75% больных с гаплотипами HLA высокого риска обнаруживается нормальный ген CYP21B. По-видимому, у таких больных существуют точечные мутации гена CYP21B, которые невозможно обнаружить простыми методами гибридизации ДНК.

Клонирование и расшифровка нуклеотидных последовательностей ряда мутантных генов CYP21B показали, что нуклеотидные последовательности CYP21B, содержащие точечные мутации, идентичны содержащим такие же мутации последовательностям гена CYP21A. Предположили, что недостаточность 21-гидроксилазы может быть обусловлена не точечными мутациями гена CYP21B, а частичной или полной конверсией гена CYP21B (замещением отдельных участков или всего гена CYP21B элементами гена CYP21A).

Методами молекулярной генетики (ПЦР с последующей гибридизацией со специфическими олигонуклеотидами) идентифицировали точечные мутации гена CYP21B у членов более чем 100 семей с врожденной гиперплазией коры надпочечников, обусловленной недостаточностью 21-гидроксилазы. Были выяснены также функциональные эффекты этих мутаций. Мутация, обнаруженная у больных с простой (классической) вирулизирующей формой недостаточности 21-гидроксилазы, обуславливает синтез фермента, активность которого составляет менее чем 2% нормальной активности. Замена одной аминокислоты, имеющаяся у

больных с неклассической формой недостаточности 21-гидроксилазы, обуславливает снижение активности фермента на 50—80%. У одного больного с сольтеряющей формой недостаточности 21-гидроксилазы была обнаружена крупная мутация, а активность фермента отсутствовала.

Д. Недостаточность 11β-гидроксилазы (гипертоническая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников)

1. Распространенность. Среди описанных случаев врожденной гиперплазии коры надпочечников 5—8% приходится на долю недостаточности 11β-гидроксилазы. Этот дефект встречается примерно у 1 из 100 000 новорожденных белой расы. В то же время среди сефардов (евреев — выходцев из северной Африки) его частота выше. Не исключено, что и в других популяциях он более распространен, чем считалось ранее.

2. Патогенез и клиническая картина. 11β-гидроксилаза — это митохондриальный фермент, который обладает сильной 11-гидроксилазной и умеренной 18-гидроксилазной активностью. Ген 11β-гидроксилазы CYP11B1 находится на 8-й хромосоме. При недостаточности 11β-гидроксилазы нарушено превращение 11-дезоксикортизола в кортизол и 11-дезоксикортикостерона в кортикостерон. Как и при недостаточности 21-гидроксилазы, происходит избыточная секреция надпочечниковых андрогенов, которая обуславливает внутриутробную вирилизацию у девочек и постнатальную вирилизацию у девочек и мальчиков. Это заболевание часто сопровождается артериальной гипертонией, которую считают результатом гиперсекреции 11-дезоксикортикостерона, задержки натрия и воды и возрастания ОЦК. Может наблюдаться гипокалиемия. Лечение глюкокортикоидами тормозит избыточную секрецию кортикостероидов (11-дезоксикортизола, 11-дезоксикортикостерона, андростендиона) и тем самым препятствует дальнейшей вирилизации и вызывает ремиссию артериальной гипертонии. Как и при недостаточности 21-гидроксилазы, правильное лечение может обеспечить нормальный рост, нормальное половое развитие и фертильность. Наружные половые органы у девочек с вирилизацией поддаются хирургической коррекции.

3. Диагностика. Диагноз недостаточности 11β-гидроксилазы устанавливают, если базальные и стимулированные АКТГ уровни 11-дезоксикортизола, 11-дезоксикортикостерона и андрогенов (особенно андростендиона) в сыворотке повышены и снижаются на фоне лечения глюкокортикоидами. Для подтверждения диагноза определяют уровень тетрагидро-11-дезоксикортизола, тетрагидро-11-дезоксикортикостерона и 17-кетостероидов в моче. Как уже говорилось, каждая лаборатория должна иметь собственные контрольные данные. По данным литературы, в норме уровень 11-дезоксикортизола в сыворотке колеблется между 11 и 160 нг%, а уровень 11-дезоксикортикостерона — между 3 и 60 нг%. У больных с классической формой недостаточности 11β-гидроксилазы базальный уровень 11-дезоксикортизола в сыворотке повышен в 10—40 раз (составляет 1400—4300 нг%), а базальный уровень 11-дезоксикортикостерона — в 10—15 раз (183—2050 нг%). Без лечения уровень альдостерона и АРП нередко снижены из-за задержки натрия и воды (эффект избытка 11-дезоксикортикостерона). Клиническая картина и гормонально-метаболические сдвиги при недостаточности 11β-гидроксилазы характеризуются значительной изменчивостью. В частности, далеко не всегда наблюдается сочетание артериальной гипертонии, гипокалиемии и вирилизации или сочетание повышения уровня 11-дезоксикортизола и повышения уровня 11-дезоксикортикостерона.

В семьях марокканских евреев с недостаточностью 11β-гидроксилазы обнаружили точечную мутацию в 448-м кодоне CYP11B1, приводящую к замене аргинина на

гистидин. Описаны и другие мутации CYP11B1 при недостаточности 11β-гидроксилазы.

Е. Недостаточность 18-гидроксилазы (сольтерьяющая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников). 18-гидроксилаза — это митохондриальный фермент с сильной 18-гидроксилазной и слабой 11-гидроксилазной активностью. 18-гидроксилаза последовательно превращает кортикостерон в 18-гидроксицортикостерон и затем в альдостерон. Ген 18-гидроксилазы CYP11B2 находится на 8-й хромосоме. При недостаточности 18-гидроксилазной активности развивается дефицит альдостерона, который и приводит к потере соли.

IV. Неклассические формы

А. Клиническая картина. Неклассические формы недостаточности 3β-гидроксистероиддегидрогеназы, 21-гидроксилазы и 11β-гидроксилазы проявляются у детей старшего возраста, в пубертатном периоде и у взрослых. Характерные признаки: избыток андрогенов, раннее лобковое и подмышечное оволосение, высокорослость, костный возраст опережает паспортный, угри, гирсутизм, облысение висков, аменорея, бесплодие. Поскольку у новорожденных и детей младшего возраста эти признаки отсутствуют, неклассические формы врожденной гиперплазии коры надпочечников раньше называли **поздно начинающейся** (отсроченной), или **приобретенной**, гиперплазией коры надпочечников. Неклассические формы чаще встречаются у женщин, но выявляются и у мужчин.

Б. Молекулярно-биологические исследования. Наиболее подробно изучены неклассические формы врожденной гиперплазии коры надпочечников, обусловленные недостаточностью 21-гидроксилазы (как сопровождающиеся клиническими симптомами, так и бессимптомные). Установлено, что неклассические формы недостаточности 21-гидроксилазы могут быть обусловлены:

1. Сочетанием мутантного гена тяжелой недостаточности 21-гидроксилазы и мутантного гена легкой недостаточности 21-гидроксилазы (гетерозиготные больные).
2. Сочетанием двух мутантных генов легкой недостаточности 21-гидроксилазы (гомозиготные больные).

Установили, что мутантный аллель CYP21B, определяющий относительно легкий дефект, сцеплен с гаплотипом HLA-B14. У больных с таким гаплотипом обнаружены точечные мутации, конверсии и дубликации CYP21B.

В. Гормональные нарушения. Гормональные сдвиги при неклассических формах врожденной гиперплазии коры надпочечников сходны с таковыми при классических формах, но выражены слабее (см. табл. 15.2). При неклассических формах недостаточности 3β-гидроксистероиддегидрогеназы и 21-гидроксилазы сохраняется суточный ритм колебаний уровней гормонов: содержание гормонов-предшественников изменяется в соответствии с динамикой уровня кортизола.

Г. Распространенность. Считается, что неклассическая форма недостаточности 21-гидроксилазы — наиболее часто встречающаяся аутосомно-рецессивная наследственная болезнь человека. Среди людей белой расы частота этой формы составляет 0,01%. Чаще всего это заболевание встречается у евреев ашкенази — 3,7% (1:27). Среди женщин с вирилизацией неклассическая недостаточность 21-гидроксилазы встречается примерно в 9% случаев, неклассическая недостаточность 3β-гидроксистероиддегидрогеназы — в 17%, неклассическая недостаточность 11β-гидроксилазы — в 6,5% случаев. Результаты обследования детей с преждевременным половым развитием свидетельствуют о том, что неклассическая недостаточность 21-гидроксилазы встречается у них с частотой 6,6%, а неклассическая недостаточность 3β-гидроксистероиддегидрогеназы — с частотой 10%.

V. Лечение

А. Общие правила лечения кратко описаны в табл. 15.2. На протяжении последних 30 лет основным методом остается супрессивная глюкокортикоидная терапия. Более эффективные способы медикаментозного лечения пока не разработаны.

Б. Глюкокортикоиды. Применяют гидрокортизон, кортизона ацетат, преднизон или преднизолон, дексаметазон или их комбинации; используют разные схемы введения этих препаратов. Спорным остается вопрос о том, какая схема лечения предпочтительнее: назначение двух-трех равных доз в сутки или назначение общей дозы утром или во второй половине дня. Потребность в глюкокортикоидах обычно эквивалентна дозе гидрокортизона 10—15 мг/м²/сут. При формах, сопровождающихся избыточной секрецией андрогенов или минералокортикоидов, следует использовать минимальные дозы глюкокортикоидов, в достаточной степени подавляющие продукцию этих гормонов.

В. Минералокортикоиды. Детям с синдромом потери соли назначают минералокортикоиды, обычно флудрокортизон внутрь, по 0,1—0,3 мг/сут.

Г. Возмещение потери соли. Грудным детям с сольтеряющей формой врожденной гиперплазии коры надпочечников к рациону добавляют поваренную соль (1—3 г/сут), чтобы восполнить дефицит натрия в организме и нормализовать АРП.

Д. Половые гормоны. Если врожденная гиперплазия коры надпочечников сопровождается дефицитом половых гормонов, для стимуляции развития вторичных половых признаков в пубертатном возрасте проводят заместительную терапию андрогенами или эстрогенами.

Е. Хирургическое лечение. Чтобы строение наружных половых органов соответствовало полу воспитания или генетическому полу, при наружных половых органах промежуточного типа проводят их хирургическую коррекцию. Операцию выполняют только на первом году жизни и при стабильном состоянии ребенка.

Ж. Аналоги гонадолиберина. В последнее время для лечения детей с недостаточностью 21-гидроксилазы и истинным преждевременным половым развитием применяют аналоги гонадолиберина в сочетании с глюкокортикоидами. Пока неясно, позволяет ли такая терапия добиться увеличения окончательного роста больных.

VI. Массовое обследование новорожденных. Разработка метода определения 17-гидроксипрогестерона в капле крови из пятки, нанесенной на фильтровальную бумагу, позволила проводить массовые обследования новорожденных для выявления недостаточности 21-гидроксилазы. Получены результаты обследования более чем 1 млн новорожденных в США, Европе и Японии. Оказалось, что недостаточность 21-гидроксилазы наиболее распространена среди эскимосов племени Юпик, живущих на юго-западе Аляски (1:282), и среди жителей острова Реюньон, Франция (1:2141). Средняя заболеваемость среди всего населения Земли составляет 1:14 500, а среди белого населения — 1:13 500 новорожденных. Синдром потери соли при недостаточности 21-гидроксилазы выявляется примерно у 77% больных детей. Сравнительный анализ затрат на обследование и лечение свидетельствует об экономической целесообразности массового обследования новорожденных для выявления недостаточности 21-гидроксилазы.

VII. Пренатальная диагностика и пренатальное лечение врожденной гиперплазии коры надпочечников

А. Методы пренатальной диагностики врожденной гиперплазии коры надпочечников. Пренатальная диагностика недостаточности 21-гидроксилазы может быть проведена в I триместре путем генотипирования аллелей HLA или анализа ДНК из клеток ворсин хориона, а также путем определения 17-гидроксипрогестерона и андростендиона в пробах околоплодных вод, получаемых при исследовании ворсин

хориона. Во II триместре диагноз может быть установлен по результатам определения гормонов в околоплодных водах, HLA-генотипирования и молекулярно-генетического анализа ДНК клеток из околоплодных вод. В околоплодных водах можно определять не только 17-гидроксипрогестерон и андростендион, но и 11-дезоксикортизол. Это повышает ценность исследования, особенно при пренатальной диагностике простой вирилизующей формы врожденной гиперплазии коры надпочечников.

Пренатальный диагноз недостаточности **11бета-гидроксилазы** может основываться на определении содержания тетрагидро-11-дезоксикортизола в моче матери, а также на определении содержания тетрагидро-11-дезоксикортизола и отношения тетрагидро-11-дезоксикортизол/(тетрагидрокортизол + тетрагидрокортизон) в околоплодных водах. По-видимому, вскоре появятся методы анализа ДНК в клетках ворсин хориона и в клетках околоплодных вод для пренатальной диагностики недостаточности 11бета-гидроксилазы.

Б. Пренатальное лечение недостаточности 21-гидроксилазы. Описано более 20 случаев пренатального лечения плодов женского пола с недостаточностью 21-гидроксилазы. Примерно в 2/3 случаев удалось предотвратить или понизить степень вирилизации наружных половых органов.

1. Рекомендуемая схема лечения. Общепринятая схема пренатальной диагностики и лечения представлена на рис. 15.2. С 5-й недели беременности назначают дексаметазон (максимальная доза 20 мкг/кг/сут в один прием либо по 0,5 мг 2—3 раза в сутки). Пренатальную диагностику и определение генетического пола плода по результатам исследования ворсин хориона проводят в I триместре и, если плод с генетическим дефектом окажется женского пола, дексаметазон продолжают вводить вплоть до родов. Если пренатальная диагностика в I триместре не удалась, можно продолжить лечение дексаметазоном, а во II триместре провести амниоцентез для пренатальной диагностики путем HLA-генотипирования, молекулярно-генетического анализа и определения кариотипа клеток околоплодных вод. Если плод с генетическим дефектом окажется женского пола, лечение дексаметазоном продолжают до родов.

2. Неблагоприятные побочные эффекты у матери. У некоторых беременных такая терапия вызывала значительные побочные эффекты, включая чрезмерную прибавку в весе и отеки, нарушение функции ЖКТ, гипергликемию, артериальную гипертензию, повышенную возбудимость или раздражительность и появление уродующих стрий. Причины этих осложнений изучены недостаточно.

3. Наблюдение. Поскольку возможны побочные эффекты, внимательно наблюдают за состоянием и гормональным статусом беременной. Для оценки степени подавления функции надпочечников у плода проводят амниоцентез и определяют уровни 17-гидроксипрогестерона, андростендиона, тестостерона и 21-дезоксикортизола в околоплодных водах, а также уровень эстриола в сыворотке матери. Если уровень эстриола в сыворотке матери резко снижен, можно во второй половине беременности уменьшить дозы дексаметазона, чтобы свести к минимуму его побочные эффекты.

В. Попытка пренатального лечения недостаточности 11бета-гидроксилазы. Беременной с риском рождения ребенка с недостаточностью 11бета-гидроксилазы начиная с 8-й недели после прекращения менструаций назначили дексаметазон в дозе 0,5 мг 3 раза в сутки. На 20-й неделе беременности лечение было прервано на 5 сут для проведения амниоцентеза и отменено на 24-й неделе, когда были получены данные о нормальной концентрации стероидов в околоплодных водах. Несмотря на лечение, у новорожденной девочки имелись выраженные признаки вирилизации. Установили диагноз врожденной гиперплазии коры надпочечников, обусловленной

недостаточностью 11бета-гидроксилазы. Авторы сообщения считают, что 5-дневного перерыва в лечении было недостаточно, чтобы точно оценить функцию надпочечников плода. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения эффективности пренатальной терапии недостаточности 11бета-гидроксилазы.

Г. Заключение. Эффективность и безопасность пренатального лечения врожденной гиперплазии коры надпочечников нуждаются во всесторонней оценке. Такое лечение следует проводить только в тех случаях, когда будущая мать полностью отдает себе отчет в соотношении между возможной пользой и риском лечения и согласна находиться под пристальным наблюдением в течение всей беременности. Чтобы окончательно оценить выгоды и опасности пренатальной диагностики и лечения врожденной гиперплазии коры надпочечников, необходимо проспективное наблюдение за больными, подвергнутыми этим процедурам.

Литература

1. Azziz R, et al. Pseudogene/functional gene ratio in late-onset 21-hydroxylase-deficient adrenal hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 162:633, 1990.
2. Biglieri EG, Kater CE. 17 alpha-hydroxylation deficiency. In DH Nelson (ed), *New aspects of adrenal cortical disease*. *Endocrinol Metab Clin North Am* 20:257, 1991.
3. Bongiovanni AM. Acquired adrenal hyperplasia, with special reference to 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *Fertil Steril* 35:599, 1981.
4. Bongiovanni AM. Congenital adrenal hyperplasia due to 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. In MI New, LS Levine (eds), *Adrenal Diseases in Childhood*. Basel: Karger, 13:72, 1984.
5. Bouchard M, et al. Observation familiale d'hyperplasie congenitale des surrenales par deficit en 11 beta hydroxylase. Echec de la prevention de l'ambiguïte sexuelle et du diagnostic antenatal. *Pediatrie* 44:647, 1989.
6. Cravioto MDC, et al. A new inherited variant of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase-isomerase deficiency syndrome: Evidence for the existence of two isoenzymes. *J Clin Endocrinol Metab* 62:360, 1986.
7. Cutler GB, Lane L. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med* 323:1806, 1990.
8. Degenhart HJ. Prader's syndrome (congenital lipid adrenal hyperplasia). In MI New, LS Levine (eds), *Adrenal Diseases in Childhood*. Basel: Karger, 13:125, 1984.
9. Dupont B, et al. Close genetic linkage between HLA and congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency). *Lancet* 2:1309, 1977.
10. Eldar-Geva T, et al. Secondary biosynthetic defects in women with late-onset congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 323:855, 1990.
11. Feuillan P, et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in partial (late-onset) 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 67:154, 1988.
12. Gueux B, et al. Prenatal diagnosis of 21 hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia by simultaneous radioimmunoassay of 21-deoxycortisol and 17 hydroxyprogesterone in amniotic fluid. *J Clin Endocrinol Metab* 66:534, 1988.
13. Keenan BS, et al. Inappropriate adrenal androgen secretion with once-a-day corticosteroid therapy for congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr* 116:133, 1990.
14. Kohn B, et al. Late-onset steroid 21-hydroxylase deficiency: A variant of classical congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 55:817, 1982.
15. Lachance Y, et al. Characterization of human 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/ DELTA 5-DELTA 4-isomerase gene and its expression in mammalian cells. *J Biol Chem* 265:2046, 1990.

16. Levine LS, Pang S. Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia. In A Milunsky (ed), Genetic Disorders and the Fetus. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1992. Pp. 425.
17. Levine LS, et al. Genetic mapping of the 21-hydroxylase deficiency gene within the HLA linkage group. *N Engl J Med* 299:911, 1978.
18. Linder B, et al. Alternate day prednisone therapy in congenital adrenal hyperplasia: Adrenal androgen suppression and normal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 69:191, 1989.
19. Mantero F, Scaroni C. Enzymatic defects of steroidogenesis: 17 alpha-hydroxylase. In MI New, LS Levine (eds), Adrenal diseases in childhood [Laron Z, ed Pediatric and adolescent endocrinology; vol 13]. Basel: Karger, 13:83, 1984.
20. Matteson KJ, et al. Study of cholesterol side-chain cleavage (20,22 desmolase) deficiency causing congenital lipid adrenal hyperplasia using bovine sequence P450c11 oligodeoxyribonucleotide probes. *Endocrinology* 118:1296, 1986.
21. Mendonca BB, et al. Male pseudohermaphroditism due to nonsalt-losing 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency: Gender role change and absence of gynecomastia at puberty. *J Steroid Biochem* 28:669, 1987.
22. Migeon CJ. Comments about the need for prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency (Editorial). *J Clin Endocrinol Metab* 70:836, 1990.
23. Miller WL. Molecular biology of steroid hormone synthesis. *Endocr Rev* 9:295, 1988.
24. Miller WL, Levine LS. Molecular and clinical advances in congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr* 111:1, 1987.
25. Miller WL, Morel Y. The molecular genetics of 21 hydroxylase deficiency. *Annu Rev Genet* 23:371, 1989.
26. Morel Y, et al. Frequency of the 8 known deleterious point mutations of the CYP21B gene in more than 100 families with 21-hydroxylase deficiency (CAH): Implications for prenatal diagnosis. Program and Abstracts; Annual Meeting of the Endocrine Society, 1991. P. 375.
27. Morel Y, et al. Rearrangements and point mutations of P450c21 genes are distinguished by five restriction endonuclease haplotypes identified by a new probing strategy in 57 families with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Invest* 83:527, 1989.
28. Mulaikal RM, et al. Fertility rates in female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med* 316:178, 1987.
29. Oberfield SE, et al. Adrenal steroidogenic function in a black and Hispanic population with precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 70:76, 1990.
30. Pang S, Clark A. Newborn screening, prenatal diagnosis, and prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Trends Endocrinol Metab* 1:300, 1990.
31. Pang S, et al. Puberty in congenital adrenal hyperplasia. In MM Grumbach, PC Sizonenko, ML Aubert (eds), Control of the Onset of Puberty. Baltimore: Williams & Wilkins, 1990. Pp. 669.
32. Pang S, et al. Late-onset adrenal steroid 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. I. A cause of hirsutism in pubertal and postpubertal women. *J Clin Endocrinol Metab* 60:428, 1985.
33. Pang S, et al. Maternal side-effects of prenatal dexamethasone therapy for fetal congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 75:249, 1992.
34. Pang S, et al. Microfilter paper method for 17 alpha hydroxyprogesterone radioimmunoassay: Its application for rapid screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 45:1003, 1977.
35. Pang S, et al. Nonsalt-losing congenital adrenal hyperplasia due to 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency with normal glomerulosa function. *J Clin Endocrinol Metab* 56:808, 1983.

36. Pang S, et al. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 81:866, 1988.
37. Pescovitz OH, et al. True precocious puberty complicating congenital adrenal hyperplasia: Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone analog. *J Clin Endocrinol Metab* 58:857, 1984.
38. Rheaume E, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to point mutations in the type II 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase gene. *Nature Genet* 1:239, 1992.
39. Rosler A, Lieberman E. Enzymatic defects of steroidogenesis: 11 beta-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. In MI New, LS Levine (eds), *Adrenal Diseases in Childhood*. Basel: Karger, 13:47, 1984.
40. Rosler A, et al. 11 beta-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia: Update of prenatal diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 66:830, 1988.
41. Speiser PW, New MI. An update of congenital adrenal hyperplasia. In F Lifshitz (ed), *Pediatric Endocrinology*. New York: Dekker, 1990. Pp. 307.
42. Speiser W, et al. Molecular genetic analysis of nonclassic steroid 21-hydroxylase deficiency associated with HLA-B14,DR1. *N Engl J Med* 319:19, 1988.
43. Strachan T. Molecular genetics of congenital adrenal hyperplasia. *Trends Endocr Metab* 1:68, 1989.
44. Tusie-Luna MT, et al. Determination of functional effects of mutations in the steroid 21 hydroxylase gene (CYP21) using recombinant vaccinia virus. *J Biol Chem* 265:20916, 1990.
45. Wells G, Azziz R. Late onset adrenal hyperplasia: Mutation at codon 282 of the functional 21-hydroxylase gene is not ubiquitous. *Fertil Steril* 54:819, 1990.
46. White PC. Analysis of mutations causing steroid 21 hydroxylase deficiency. *Endocr Res* 15:239, 1989.
47. White PC, et al. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 316:1519, 1580, 1987.
48. White PC, Pascoe L. Disorders of steroid 11 beta hydroxylase isoenzymes. *Trends Endocrinol Metab* 3:229, 1992.
49. White PC, et al. A mutation of CYP11B1 (Arg-448 — His) associated with steroid 11 beta-hydroxylase deficiency in Jews of Moroccan origin. *J Clin Invest* 87:1664, 1991.
50. Yanase T, et al. 17 alpha hydroxylase/17,20-lyase deficiency: From clinical investigation to molecular definition. *Endocr Rev* 12:91, 1991.
51. Zachmann M, et al. Clinical and biochemical variability of congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency: A study of 25 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 56:222, 1983.

Глава 16. Артериальная гипертензия при нарушениях стероидогенеза у детей

Ф. Спейсер, М. Нью

Общие сведения

I. Эпидемиология. Артериальная гипертензия считается главным фактором риска ИБС и нарушений мозгового кровообращения — основных причин смерти в развитых странах. Диагностический критерий артериальной гипертензии: среднее систолическое АД или среднее диастолическое АД выше 95-го перцентиля для данного возраста и пола не менее чем при трех осмотрах (в каждом случае АД измеряют по крайней мере дважды). У 8—18% взрослых американцев АД превышает 160/95 мм рт. ст. Примерно у такой же части населения США выявляется пограничная артериальная гипертензия (АД между 140/90 и 160/95 мм рт. ст.). Распространенность и отдаленные последствия повышения АД в возрастной группе моложе 18 лет менее изучены, поскольку ежегодные измерения АД у детей в США начали проводить только двадцать лет назад. Проспективные наблюдения показывают, что риск артериальной гипертензии у взрослого коррелирует со степенью повышения АД в детстве.

II. Классификация. R. Laragh и соавт. различают следующие формы артериальной гипертензии (см. табл. 16.1):

A. Артериальная гипертензия с низкой АРП.

B. Артериальная гипертензия с высокой АРП.

B. Артериальная гипертензия с нормальной АРП.

При исследовании популяции больных с артериальной гипертензией установили, что АРП снижена у 20—30% больных гипертонической болезнью. Показали также, что у 14—23% больных с артериальной гипертензией (в том числе с симптоматической артериальной гипертензией и гипертонической болезнью) АРП не соответствует повышенному уровню альдостерона в моче и пониженной экскреции натрия (т. е. АРП ниже ожидаемого уровня). У другой категории больных с артериальной гипертензией АРП может быть повышена, а секреция альдостерона усилена; у таких больных почечный кровоток часто бывает снижен, что приводит к гиперплазии юкстагломерулярного аппарата почек, секретирующего ренин.

В этой главе основное внимание уделено формам артериальной гипертензии, вызванной **первичными нарушениями стероидогенеза**, приводящими к дисфункции ренин-ангиотензиновой системы. Кроме того, описаны формы артериальной гипертензии, обусловленные **первичной дисфункцией ренин-ангиотензиновой системы**, сопровождающейся нарушениями стероидогенеза. О других формах артериальной гипертензии, вызванной нарушениями стероидогенеза, речь идет в гл. 15.

Артериальная гипертензия с низкой АРП

III. Недостаточность 11β-гидроксилазы (гипертоническая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников)

A. Патогенез. При недостаточности 11β-гидроксилазы нарушено превращение 11-дезоксикортизола в кортизол и 11-дезоксикортикостерона в кортикостерон. Дефицит кортизола служит причиной усиленной секреции АКТГ. Избыток АКТГ вызывает чрезмерную стимуляцию коры надпочечников и избыточную секрецию стероидов, для синтеза которых не требуется 11β-гидроксилирование, в том числе — 11-дезоксикортикостерона, дегидроэпиандростерона и андростендиона. Обладающие

минералокортикоидным действием 11-дезоксикортикостерон и его метаболиты вызывают задержку натрия, повышение экскреции калия с мочой, увеличение ОЦК и повышение АД. Увеличение ОЦК, задержка натрия и потеря калия приводят к снижению АРП и секреции альдостерона и к повышению АД. Дегидроэпиандростерон и андростендион превращаются в тестостерон и другие андрогены в периферических тканях и вызывают вирилизацию.

Б. Клиническая картина. Самые яркие проявления недостаточности 11β-гидроксилазы — внутриутробная вирилизация у девочек и постнатальная вирилизация у девочек и мальчиков. Вирилизация обусловлена избытком надпочечниковых андрогенов. Причина избытка андрогенов — увеличение образования 17-гидроксипрегненолона и 17-гидроксипрогестерона из-за повышения активности 17α-гидроксилазы, вызванного усиленной секрецией АКТГ. Вирилизация у девочек начинается еще во внутриутробном периоде. Степень вирилизации может быть различной: от гипертрофии клитора с частичным сращением губно-мошоночных складок или без него — до полного сращения губно-мошоночных складок и формирования уретры, открывающейся в тело полового члена (женский псевдогермафродитизм). Яичники и матка развиваются нормально. После рождения признаки избытка андрогенов нарастают как у мальчиков, так и у девочек: наблюдаются увеличение полового члена и клитора, ускоренный рост, угри, раннее оволосение лобка, лица и подмышек, снижение тембра голоса. Рост костей от 3 до 10 лет обычно опережает рост тела; к 11—12 годам происходит закрытие эпифизарных зон роста, и поэтому нелеченные или плохо леченные дети остаются низкорослыми.

Наличие артериальной гипертензии позволяет отличить врожденную гиперплазию коры надпочечников, обусловленную недостаточностью 11β-гидроксилазы, от простой вирилизирующей формы, обусловленной недостаточностью 21-гидроксилазы (см. гл. 15, п. III.Г). В то же время артериальная гипертензия наблюдается далеко не у всех больных с недостаточностью 11β-гидроксилазы и очень редко встречается у грудных детей. Более того, степень повышения уровня 11-дезоксикортикостерона не соответствует степени повышения АД. Известны также поздно начинающиеся (отсроченные) и легкие формы недостаточности 11β-гидроксилазы (см. гл. 15, п. IV).

В. Лабораторная диагностика. Уровни тетрагидро-11-дезоксикортизола и тетрагидро-11-дезоксикортикостерона (основных метаболитов 11-дезоксикортизола и 11-дезоксикортикостерона) в моче повышены. Базальные и стимулированные АКТГ уровни 11-дезоксикортизола, 11-дезоксикортикостерона и андрогенов (особенно андростендиона) в сыворотке повышены и снижаются на фоне лечения глюкокортикоидами. Из-за увеличения уровня надпочечниковых андрогенов в сыворотке повышается уровень 17-кетостероидов в моче.

Г. Лечение. Лечение глюкокортикоидами подавляет секрецию АКТГ, 11-дезоксикортикостерона и андрогенов. Детям младшего возраста рекомендуется гидрокортизон в дозе 10—20 мг/м²/сут; в постпубертатном возрасте можно применять более мощные и длительно действующие препараты, такие, как преднизон или дексаметазон. Снижение уровня 11-дезоксикортикостерона сопровождается усилением экскреции натрия с мочой, усилением диуреза, снижением ОЦК и возрастанием АРП, что стимулирует продукцию альдостерона. При стойкой артериальной гипертензии, резистентной к глюкокортикоидам, могут потребоваться другие гипотензивные средства — ингибиторы АПФ или антагонисты кальция.

Д. Молекулярно-биологические исследования. На 8-й хромосоме обнаружены гены CYP11B1 и CYP11B2, кодирующие соответственно 11β-гидроксилазу и 18-гидроксилазу. Мутации CYP11B1 обуславливают недостаточность 11β-гидроксилазы, т. е. блокаду превращения 11-дезоксикортикостерона в 18-

гидроксикортикостерон (непосредственный предшественник альдостерона). Дефект CYP11B2 приводит к блокаде превращения 18-гидроксикортикостерона в альдостерон и служит причиной редкой формы гипоальдостеронизма, известной под названием «врожденная гиперплазия коры надпочечников, обусловленная недостаточностью 18-гидроксилазы (дефектом II типа)».

IV. Недостаточность 17альфа-гидроксилазы

А. Патогенез. Дефект 17альфа-гидроксилазы приводит к снижению продукции кортизола в надпочечниках и всех андрогенов и эстрогенов в надпочечниках и половых железах (см. гл. 15, п. III.B.1).

Б. Клиническая картина. Больные с генетическим женским полом при рождении имеют женский фенотип, однако в пубертатном возрасте вторичные женские половые признаки не развиваются. Задержка полового развития обусловлена дефицитом андрогенов и эстрогенов. У новорожденных с генетическим мужским полом имеются наружные половые органы промежуточного типа (мужской псевдогермафродитизм) либо женский фенотип; в последнем случае больные чаще воспитываются как девочки. Яички остаются в брюшной полости или в паховых каналах, семявыносящий и семявыбрасывающий протоки не развиваются. В то же время отсутствуют и внутренние женские половые органы. Это объясняется тем, что дефицит андрогенов блокирует формирование вольфовых протоков, а нормальная продукция фактора регрессии мюллеровых протоков клетками Сертоли препятствует образованию маточных труб и матки.

У больных обоего пола из-за дефицита половых гормонов нарушено половое развитие. Недостаточность 17альфа-гидроксилазы чаще всего выявляют у девочек пубертатного возраста с задержкой полового развития (такие больные обращаются к врачу по поводу отсутствия менструаций и развития вторичных половых признаков). Иногда болезнь диагностируют раньше, обычно в следующих случаях:

1. У новорожденной девочки имеется кариотип 46,XY.
2. У девочки младшего возраста в паховой грыже или в паховом канале обнаружено яичко.
3. У новорожденного или ребенка младшего возраста имеются артериальная гипертония и гипокалиемия (обусловленные избытком минералокортикоидов).

Значительный избыток 18-гидроксикортикостерона (его концентрация в сыворотке увеличена в 30 раз и более) обеспечивает нормальную реакцию организма на инфекцию и другие виды стресса. Уровень АКГГ в плазме повышен не так сильно, как при других состояниях, сопровождающихся дефицитом кортизола (это объясняется частичным сохранением эффекта отрицательной обратной связи, поскольку 18-гидроксикортикостерон обладает некоторой глюкокортикоидной активностью). Продукция ЛГ и ФСГ из-за дефицита половых гормонов резко повышена.

В. Лабораторная диагностика. В сыворотке и моче возрастает содержание прегненолона, прогестерона, 11-дезоксикортикостерона и 18-гидроксикортикостерона. Напротив, уровень 17-ГКС в сыворотке и моче снижается. Как и при недостаточности 11бета-гидроксилазы, продукция альдостерона резко снижена из-за подавления секреции ренина избытком 11-дезоксикортикостерона (хотя на пути образования альдостерона ферментативный блок отсутствует).

Г. Лечение. Как и при недостаточности 11бета-гидроксилазы, в препубертатном возрасте необходима заместительная терапия глюкокортикоидами. В пубертатном возрасте начинают заместительную терапию половыми гормонами (см. гл. 20, п. XIV.Б). У девочек с генетическим женским полом эстрогены вызывают развитие молочных желез, а заместительная циклическая терапия эстрогенами и прогестагенами индуцирует

менархе. Если решено сформировать мужской фенотип у ребенка с кариотипом 46,XY, потребуется хирургическое вмешательство. Яички у таких детей могут находиться в брюшной полости, паховом канале или в половых губах. Чтобы сохранить яички, их нужно низвести в мошонку.

Д. Молекулярно-биологические исследования. Нуклеотидная последовательность гена 17альфа-гидроксилазы человека (CYP17) расшифрована. Описаны дефекты этого гена, соответствующие разным фенотипическим вариантам недостаточности 17-гидроксилазной и 17,20-лиазной активности фермента.

V. Первичный гиперальдостеронизм

А. Общие сведения. Первичный гиперальдостеронизм — это автономная гиперсекреция альдостерона. Избыток альдостерона вызывает гипокалиемию и мягкую или умеренную артериальную гипертензию.

Б. Этиология. Первичный гиперальдостеронизм, обусловленный альдостеромой (синдром Конна) у детей встречается редко. Альдостерома обычно бывает одиночная и локализуется в левом надпочечнике в 2—3 раза чаще, чем в правом. Множественные опухоли обнаруживаются у 10% больных с симптомами альдостеромы, причем лишь в одной пятой таких случаев опухоли локализуются в обоих надпочечниках. Несколько чаще первичный гиперальдостеронизм у детей бывает обусловлен двусторонней диффузной мелкоузелковой гиперплазией коры надпочечников. Общее число известных случаев первичного гиперальдостеронизма любой этиологии у детей невелико. Описано несколько случаев семейного гиперальдостеронизма.

В. Диагностика

1. Лабораторные исследования включают определение уровня альдостерона в сыворотке, определение АРП, определение концентраций калия в крови и моче, а также пробу с пищевой нагрузкой NaCl, с изотоническим раствором NaCl либо ортостатическую пробу с фуросемидом (см. приложение А, пп. XVI—XVIII). Признаки первичного гиперальдостеронизма:

а. Уровень альдостерона в сыворотке повышен.

б. АРП понижена.

в. Гипокалиемию в сочетании с повышенной концентрацией калия в моче.

г. Уровень альдостерона в сыворотке не снижается после нагрузки NaCl или после увеличения ОЦК.

2. Флебография надпочечников. Для установления локализации альдостеромы определяют концентрации альдостерона в сыворотке крови из надпочечниковых вен.

3. КТ и МРТ надпочечников. КТ позволяет выявлять альдостеромы только в 70% случаев, поскольку эти опухоли обычно небольшие. В связи с этим толщина слоя при сканировании не должна превышать 5 мм.

4. Если КТ и МРТ не дают надежных результатов, то для выяснения локализации альдостеромы прибегают к сцинтиграфии надпочечников с ¹³¹I-холестерином.

Г. Лечение. При альдостероме показана хирургическая операция, хотя полная или субтотальная двусторонняя адреналэктомия часто бывает неэффективной (через некоторое время после операции артериальная гипертензия рецидивирует). Лучшие результаты дает медикаментозное лечение калийсберегающими диуретиками — конкурентными блокаторами рецепторов минералокортикоидов, такими, как спиронолактон.

VI. Гиперальдостеронизм, поддающийся глюкокортикоидной терапии

А. Общие сведения. Это редкая семейная форма гиперальдостеронизма с аутосомно-доминантным наследованием. Причина заболевания — дупликация гена 11бета-

гидроксилазы. Этот фермент катализирует превращение 11-дезоксикортикостерона в кортикостерон и 11-дезоксикортизола в кортизол. Активность промотора гена 11β-гидроксилазы регулируется АКТГ. При дупликации одна из копий промотора сливается с геном 18-гидроксилазы, катализирующей превращение кортикостерона в альдостерон. В результате ген 18-гидроксилазы подпадает под контроль АКТГ и выходит из-под контроля ренин-ангиотензиновой системы. Альдостерон начинает синтезироваться в сетчатой зоне коры надпочечников. Как правило, наблюдается двусторонняя гиперплазия коры надпочечников.

Б. Патогенез. Уровень альдостерона нормальный или повышен умеренно, но продукция других минералокортикоидов — кортикостерона и 18-гидроксикортикостерона резко усилена. Поэтому артериальная гипертензия может сопровождаться гипокалиемией и алкалозом на фоне снижения АРП. Характер артериальной гипертензии, содержание электролитов в сыворотке и результаты проб с пищевой нагрузкой NaCl или с изотоническим раствором NaCl такие же, как при альдостероме. В то же время секреция альдостерона в пробе с АКТГ нарушена.

В. Диагностика (см. табл. 16.2)

1. Длинная проба с дексаметазоном (см. приложение А, п. XII.Б). Измеряют содержание альдостерона в суточной моче и кортизола в сыворотке или суточной моче до и после приема дексаметазона. Уже через 48 ч после приема 2 мг дексаметазона секреция альдостерона полностью подавляется (см. рис. 16.1), а секреция кортизола не изменяется.

2. Длинная проба с АКТГ (см. приложение А, п. XIII.Б). В норме введение тетракозактида в течение 3 сут приводит к постепенному снижению секреции альдостерона, а у больных гиперальдостеронизмом, поддающимся глюкокортикоидной терапии, уровни альдостерона в сыворотке и моче продолжают увеличиваться даже после введения тетракозактида на протяжении 5 сут.

Г. Лечение. У взрослых больных артериальная гипертензия может сохраняться, несмотря на лечение глюкокортикоидами, и требовать дополнительного применения гипотензивных препаратов.

VII. Синдром мнимого избытка минералокортикоидов (недостаточность 11β-гидроксиesteroиддегидрогеназы)

А. Этиология. Эта редкая форма артериальной гипертензии с низкой АРП чаще всего выявляется в детском возрасте. Синдром обусловлен недостаточностью 11β-гидроксиesteroиддегидрогеназы. Этот микросомальный фермент локализуется рядом с рецепторами минералокортикоидов в клетках-мишенях и представлен двумя изоформами. Одна превращает кортизол в неактивный кортизон, другая превращает кортизон в кортизол. При синдроме мнимого избытка минералокортикоидов нарушена именно инактивация кортизола. Заболевание с равной частотой поражает мужчин и женщин и характеризуется высокой смертностью — до 19%. Наследование **врожденной формы** синдрома, по-видимому, аутосомно-рецессивное; в одном случае заболевание выявили у двух sibсов.

Б. Диагностика. Основной метод диагностики — определение отношения кортизон/кортизол в сыворотке или отношения тетрагидрокортизон (метаболит кортизона)/тетрагидрокортизол (метаболит кортизола) в моче. При синдроме мнимого избытка минералокортикоидов оба отношения сильно снижены. Другой диагностический прием — инфузия 11-³H-кортизола с последующим определением ³H₂O в моче. При синдроме мнимого избытка минералокортикоидов продукция ³H₂O значительно ниже, чем в норме и при артериальной гипертензии, вызванной иными причинами.

В. Клиническая картина и биохимические признаки синдрома: тяжелая артериальная гипертония, гипокалиемия, гипонатриемия и низкий уровень всех кортикостероидов, в том числе альдостерона. Из-за недостаточности 11β-гидроксистероиддегидрогеназы исчезновение кортизола из сыворотки замедляется. Избыток кортизола тормозит секрецию АКТГ, поэтому признаки синдрома Кушинга у больных отсутствуют. Высокая смертность при синдроме мнимого избытка минералокортикоидов может быть результатом:

1. Злокачественной артериальной гипертонии.
2. Острой гипокалиемии.

В некоторых случаях наблюдали почечную недостаточность, обусловленную нефрокальцинозом.

Г. Лечение. Блокада рецепторов минералокортикоидов очень высокими дозами **спиронолактона** вначале позволяет добиться снижения АД и повышения концентрации калия в сыворотке. Эффект спиронолактона может быть усилен добавлением диуретиков. К сожалению, у многих больных терапевтический эффект спиронолактона и диуретиков постепенно исчезает (из-за снижения чувствительности рецепторов). Важную роль в лечении играет восполнение потерь калия.

Д. Молекулярно-биологические исследования. Считается, что из-за блокады превращения кортизола в кортизон концентрация кортизола вблизи от клеток-мишеней возрастает и связывание кортизола с рецепторами минералокортикоидов усиливается, в силу чего кортизол становится стимулятором минералокортикоидных рецепторов. Установлено, что в бесклеточных системах очищенные рецепторы минералокортикоидов обладают равным сродством к альдостерону и кортизолу. Известно, что карбенексолон (натриевая соль глициризиновой кислоты-гемисукцината) и лакрица (действующий компонент — глициризиновая кислота) вызывают **приобретенный** синдром мнимого избытка минералокортикоидов за счет ингибирования 11β-гидроксистероиддегидрогеназы. Эти факты позволили предположить, что избирательность рецепторов минералокортикоидов к альдостерону *in vivo* определяется именно 11β-гидроксистероиддегидрогеназой. Выдвинута гипотеза о существовании особого механизма избирательности рецепторов. Для подтверждения этой гипотезы в настоящее время проводятся клонирование и экспрессия генов 11β-гидроксистероиддегидрогеназы и рецепторов минералокортикоидов.

Артериальная гипертония с высокой АРП

VIII. Синдром Кушинга. При синдроме Кушинга артериальная гипертония обусловлена гиперфункцией коры надпочечников. У детей с синдромом Кушинга повышение АД — распространенное явление; в одном из массовых обследований артериальную гипертонию обнаружили у 80% больных. Причина артериальной гипертонии при синдроме Кушинга пока не установлена, хотя предполагается, что задержка натрия и увеличение ОЦК обусловлены минералокортикоидным эффектом избытка кортизола. Кроме того, избыток кортизола повышает чувствительность сосудов к вазоконстрикторным факторам и увеличивает концентрацию ангиотензиногена — субстрата ренина — в плазме, что приводит к повышению АРП и уровня ангиотензина II. По-видимому, возрастание уровня ангиотензина II играет важную роль в повышении АД, поскольку при введении больным с синдромом Кушинга саралазина (конкурентного антагониста ангиотензина II) АД снижается.

Уровень альдостерона при синдроме Кушинга не повышен; вероятно, альдостерон не участвует в патогенезе артериальной гипертонии. Артериальная гипертония может

приводить к сердечной недостаточности и нарушениям мозгового кровообращения. Как и при многих других формах вторичной артериальной гипертонии, повышенное АД у больных с синдромом Кушинга может сохраняться даже после излечения основного заболевания. Показано, что двусторонняя адреналэктомия у больных с надпочечниковым синдромом Кушинга в 26% случаев не приводит к исчезновению артериальной гипертонии. Возможная причина — поражение почек вследствие длительной артериальной гипертонии. Интересно, что у больных с экзогенным синдромом Кушинга (получающих глюкокортикоиды) артериальная гипертония встречается реже, чем у больных с эндогенным синдромом Кушинга.

Синдром Кушинга у детей чаще всего обусловлен опухолью надпочечников, секретирующей избыточные количества глюкокортикоидов и андрогенов, или гиперплазией коры надпочечников. Однако у детей может встречаться и гипофизарный синдром Кушинга (болезнь Кушинга). Отличительный признак гипофизарного синдрома Кушинга — снижение уровня кортизола после введения дексаметазона (см. гл. 12, п. IV.Б). Для гипофизарного синдрома Кушинга характерны также повышение уровня АКТГ в плазме и изменения в турецком седле при рентгенографии, КТ или МРТ.

Вирилизация чаще отмечается при раке, чем при аденоме надпочечников. У больных с опухолью надпочечника уровень кортизола не снижается после введения дексаметазона. Содержание надпочечниковых андрогенов в сыворотке и моче может быть повышено; если оно очень велико, то следует заподозрить рак надпочечников. Для установления локализации патологического процесса в надпочечниках используют рентгенографию, почечную ангиографию, ретроградную флебографию, УЗИ, КТ и МРТ.

IX. Реноваскулярная артериальная гипертония (артериальная гипертония с высокой АРП)

А. Первичная гиперренинемия

1. Поражения сосудов почек. У детей встречается вторичный гиперальдостеронизм, вызванный гиперсекрецией ренина юктагломерулярным аппаратом почек. Гиперсекреция ренина обусловлена ишемией почек, которая возникает вследствие фибромышечной дисплазии — самой частой формы реноваскулярной патологии у детей. При фибромышечной дисплазии чаще всего поражаются дистальные 2/3 почечной артерии, реже — сегментарные почечные артерии или аорта (коарктация).

Вторичный гиперальдостеронизм, сопровождающийся артериальной гипертонией, может развиваться после трансплантации почки, при обструкции мочевых путей или после тупой травмы живота. Реноваскулярная артериальная гипертония может быть вызвана сдавлением почечных сосудов опухолями. Для непрерывного наблюдения за основными физиологическими показателями у недоношенных новорожденных с болезнью гиалиновых мембран в последнее время применяют катетеризацию пупочной артерии. Эта процедура часто осложняется тромбозом или стенозом почечных артерий с последующим развитием артериальной гипертонии. Стеноз почечных артерий может наблюдаться также при нейрофиброматозе (болезни Реклингхаузена) и артериите.

2. Опухоли из клеток юктагломерулярного аппарата. О ренинсекретирующей опухоли свидетельствуют следующие признаки:

а. Артериальная гипертония.

б. Повышенная АРП.

в. Вторичный гиперальдостеронизм.

г. Отсутствие снижения АРП в пробе с пищевой нагрузкой NaCl.

Артериальная гипертония, обусловленная ренинсекретирующими опухолями, возникает в более молодом возрасте, чем гипертоническая болезнь. Пол больных с этими опухолями чаще женский. Диагноз ренинсекретирующей опухоли устанавливают, если при почечной ангиографии обнаружено слабо васкуляризованное образование, а стеноз почечных артерий отсутствует. Другие методы визуализации опухоли: УЗИ, экскреторная урография, КТ с контрастированием. Во всех описанных случаях АД и АРП нормализовались после удаления опухоли.

3. Диагностика. Главные диагностические признаки реноваскулярной артериальной гипертонии — повышение АРП, высокий уровень альдостерона в моче, низкая концентрация натрия в моче. Показания к почечной ангиографии: диастолическое АД > 100 мм рт. ст.; повышенная АРП в периферических венах; изменения изображения при изотопной скintiграфии почек после введения ингибиторов АПФ. Катетеризация почечных вен с определением АРП не всегда позволяет точно установить локализацию длительно существующего стеноза, особенно при наличии коллатерального кровотока. Наиболее информативны рентгенография, УЗИ, КТ и МРТ. Если планируется хирургическое вмешательство, необходимо провести почечную ангиографию.

4. Лечение. Восстановление почечного кровотока устраняет артериальную гипертонию и снижает АД примерно у 90% детей со стенозом почечных артерий. Чаще прибегают к операции; иногда применяют, хотя и с меньшим успехом, баллонную ангиопластику. Проспективная оценка баллонной ангиопластики на протяжении 7 лет, проведенная в одном клиническом центре, показала, что улучшение наступило лишь у 5 из 13 больных. Это вмешательство небезопасно и может выполняться лишь опытным специалистом. Надо предусмотреть возможность операции на случай разрыва артерии. Наш собственный опыт баллонной ангиопластики у детей показывает, что успех зависит от степени поражения сосудов: у больных с двусторонним или множественными стенозами вероятность излечения меньше, но после баллонной ангиопластики больным часто помогает медикаментозное лечение — небольшая доза ингибитора АПФ один раз в сутки. Баллонную ангиопластику можно проводить амбулаторно; в нашей клинике осложнений ангиопластики не было.

Б. Двусторонняя эндокринная дисфункция почек. Основные признаки этого синдрома — тяжелая артериальная гипертония, гиперренинемия и гиперальдостеронизм. Нередко наблюдаются гипертоническая энцефалопатия и потеря веса. Причина заболевания не выяснена, хотя известно, что усиленная секреция ренина происходит в обеих почках. Наличие двусторонних опухолей из клеток юкстагломерулярного аппарата не подтверждается результатами почечной ангиографии и морфологических исследований. Лечение должно быть направлено на снижение АД (до достижения ремиссии).

Х. Каптоприл в диагностике и лечении артериальной гипертонии с высокой АРП у детей. Каптоприл (D2-метил-3-меркаптопропанол-L-пролин) — это мощный ингибитор АПФ, активный при приеме внутрь. За 20 лет применения каптоприла доказана его высокая эффективность в диагностике и лечении реноваскулярной артериальной гипертонии. У взрослых больных артериальной гипертонией с высокой АРП однократный прием каптоприла (**проба с каптоприлом**) приводит к резкому повышению АРП, снижению уровня альдостерона и падению АД. Все эти эффекты каптоприла обусловлены блокадой превращения ангиотензина I в ангиотензин II. Если АД снижается после однократного приема каптоприла, то можно ожидать стойкого снижения АД и при длительном лечении каптоприлом. У детей с реноваскулярной артериальной гипертонией

проба с каптоприлом оказывается положительной только в 50% случаев. Поэтому предварительный диагноз реноваскулярной артериальной гипертонии у детей, установленный на основании результата пробы с каптоприлом, необходимо подтвердить с помощью почечной ангиографии.

В настоящее время каптоприл и ингибиторы АПФ второго поколения, такие, как эналаприл и лизиноприл, применяют для длительного лечения артериальной гипертонии у детей и подростков. Эти препараты эффективны как при мягкой артериальной гипертонии, так и при злокачественной артериальной гипертонии. Ранее считали, что ингибиторы АПФ эффективны только при лечении больных артериальной гипертонией с высокой АРП, но в настоящее время многие врачи предпочитают сразу же назначать эти препараты при самых разных формах артериальной гипертонии, тем более что побочные эффекты при их применении крайне редки. Длительный прием каптоприла не только снижает АД, но и улучшает функцию миокарда у больных с сердечной недостаточностью, вызывает регрессию ретинопатии, уменьшает протеинурию при диабетической нефропатии, а также способствует нормализации роста и полового развития у детей с первичным заболеванием почек.

XI. Заключение. Разные формы артериальной гипертонии, вызванной первичными нарушениями стероидогенеза или первичной дисфункцией ренин-ангиотензиновой системы, составляют лишь небольшую долю всех случаев артериальной гипертонии, встречающихся в педиатрической практике. Своевременная диагностика артериальной гипертонии помогает быстро выбрать правильное лечение. Более того, установление причин артериальной гипертонии дает возможность выявить других членов семьи с таким же заболеванием или с риском такого же заболевания и, если нужно, рекомендовать медико-генетическую консультацию.

Литература

1. Biglieri EG, et al. 17-Hydroxylation deficiency. *J Clin Invest* 45:1946, 1966.
2. Brunner HR, et al. Essential hypertension: Renin and aldosterone, heart attack and stroke. *New Engl J Med* 286:441, 1972.
3. Curnow KM, et al. The product of the CYP11B2 gene is required for aldosterone biosynthesis in the human adrenal cortex. *Mol Endocrinol* 5:1513, 1991.
4. DiMartino-Nardi J, et al. New findings in apparent mineralocorticoid excess. *Clin Endocrinol* 27:49, 1987.
5. Gauthier B, et al. Inadequacy of captopril challenge test for diagnosing renovascular hypertension in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 5:42, 1991.
6. Guzzetta PC, et al. Renovascular hypertension in children: Current concepts in evaluation and treatment. *J Pediatr Surg* 24:1236, 1989.
7. Laragh JH. Renin profiling for diagnosis, risk assessment, and treatment of hypertension. *Kidney Int* 44:1163, 1993.
8. Laragh JH. Renin-angiotensin-aldosterone system for blood pressure and electrolyte homeostasis and its involvement in hypertension, in congestive heart failure and in associated cardiovascular damage (myocardial infarction and stroke). *J Hum Hypertens* 9:385, 1995.
9. Martinez A, et al. Improved results of vascular reconstruction in pediatric and young adult patients with renovascular hypertension. *J Urol* 144:717, 1990.
10. New MI, et al. Evidence for an unidentified ACTH induced steroid hormone causing hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 44:924, 1977.

11. New MI, et al. A genetic defect in cortisol metabolism as the basis for the syndrome of apparent mineralocorticoid excess. In F Mantero, EG Biglieri, CRW Edwards (eds), *Endocrinology of Hypertension*. Serono Symposia No 50. New York: Academic, 1982. Pp. 85—101.
12. New MI. Male pseudohermaphroditism due to 17 alpha hydroxylase deficiency. *J Clin Invest* 49:1930, 1970.
13. New MI, Peterson RE. A new form of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 27:300, 1967.
14. Pascoe L, et al. Mutation in the human CYP11B2 (aldosterone synthase) causing corticosterone methyloxidase II deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:4996, 1992.
15. Rauh W, et al. Mineralocorticoids, salt balance and blood pressure after prolonged ACTH administration in juvenile hypertension. *Klin Wochenschr (Suppl I)* 56:161, 1978.
16. Shear CL, et al. Value of childhood blood pressure measurements and family history in predicting future blood pressure status: Results from 8 years of follow up in the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 77:862, 1986.
17. Stewart PM, et al. Mineralocorticoid activity of liquorice: 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency comes of age. *Lancet* 2:821, 1987.
18. Sutherland DJA, Ruse JL, Laidlaw JC. Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone. *Can Med Assoc J* 95:1109, 1966.
19. Uchiyama M, et al. Is childhood hypertension a predictor of adult hypertension? *Lancet* 1:1247, 1984.
20. Ulick S, et al. An abnormality in steroid reductive metabolism in a hypertensive syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 49:799, 1977.
21. White PC. Defects in cortisol metabolism causing low renin hypertension. *Endocr Res* 17:85, 1991.
22. Yanase T, et al. 17 alpha Hydroxylase/17,20 lyase deficiency: From clinical investigation to molecular definition. *Endocrine Rev* 12:91, 1991.

Глава 17. Избыток кортикостероидов у детей

Т. Уилсон, Р. Близард

I. Общие сведения

А. Строение коры надпочечников. Кора надпочечников включает три зоны, различающиеся гистологически и функционально (см. также рис. 15.1).

1. Клубочковая зона секретирует альдостерон. Секреция альдостерона регулируется ренин-ангиотензиновой системой, АКТГ и дофамином и зависит от концентрации калия в сыворотке.

2. Пучковая зона секретирует главным образом глюкокортикоиды; ее активность регулируется только АКТГ.

3. Сетчатая зона секретирует глюкокортикоиды и андрогены. Она находится под контролем АКТГ и, возможно, еще какого-то фактора, стимулирующего продукцию андрогенов в пубертатном периоде.

Б. Кортикостероиды. Примерно 95% кортизола плазмы связано с транспортным белком — транскортином, но гормональной активностью обладает только несвязанный кортизол. Секреция кортизола подчиняется суточному ритму: у детей в отсутствие стресса концентрация кортизола в сыворотке в 8:00 составляет обычно $11 \pm 2,5$ мкг%, а в 23:00 — $3,5 \pm 0,15$ мкг%. Суточный ритм секреции кортизола устанавливается к концу первого года жизни, поэтому у грудных детей он проявляется не столь четко. Для приблизительной оценки секреции глюкокортикоидов и их метаболитов (в том числе — прегнантриола, основного производного 17-гидроксипрогестерона) можно измерять содержание 17-кетогенных стероидов в моче. К 17-кетогенным стероидам относятся 17-ГКС, кортолы, кортолоны и прегнантриол, превращающиеся в 17-кетостероиды после обработки мочи сильными окислителями. Более точный метод оценки секреции кортизола — определение содержания 17-ГКС в моче (так как оно соответствует общему содержанию кортизола и его непосредственного предшественника — 11-дезоксикортизола в сыворотке). Самый лучший способ оценки секреции кортизола — определение содержания свободного кортизола в моче, поскольку оно точно отражает уровень несвязанного гормона в крови. Метаболиты надпочечниковых андрогенов определяют в моче в виде 17-кетостероидов. При этом учитывают, что только 30% тестостерона экскретируется с мочой в виде 17-кетостероидов.

В. Гиперсекреция кортикостероидов может быть обусловлена:

1. Избыточной секрецией АКТГ аденогипофизом.

2. Эктопической секрецией АКТГ негипофизарными опухолями.

3. Мелкоузелковой или узловой гиперплазией коры надпочечников.

4. Аденомой или злокачественным новообразованием надпочечников. В этих случаях имеет место либо изолированная гиперсекреция кортизола, альдостерона, надпочечниковых андрогенов или эстрогенов, либо одновременная гиперсекреция нескольких гормонов.

Клиническая картина, гормонально-метаболические сдвиги и тактика лечения зависят от того, какие именно кортикостероиды секретируются в избытке. Самая распространенная причина избытка кортикостероидов у детей — врожденная гиперплазия коры надпочечников (см. гл. 15). Опухоли коры надпочечников чаще встречаются у девочек и иногда сопровождаются гемигипертрофией, аномалиями мочевых путей и опухолями головного мозга. Избыток кортикостероидов может быть вызван и аутоиммунным заболеванием, например первичной мелкоузелковой дисплазией коры надпочечников

(синдром Керни). Этот синдром наследуется аутосомно-доминантно и включает гиперпигментацию, множественные веснушки, миксому предсердий, шванномы.

II. Избыток глюкокортикоидов

А. Синдром Кушинга. Под этим названием объединяют болезни, обусловленные повышением уровня глюкокортикоидов в крови. Клинические проявления синдрома Кушинга у детей: задержка роста, слабость, гипотрофия мышц, ожирение туловища, отложения жира над ключицами, на шее и затылке, лунообразное лицо, стрии на животе, груди и внутренней поверхности бедер, петехии, кровоподтеки, вирилизация, артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе. У некоторых детей синдром проявляется только задержкой роста. **Гипофизарный синдром Кушинга** (болезнь Кушинга) чаще всего обусловлен гиперсекрецией АКТГ микроаденомой гипофиза. **Эктопический синдром Кушинга** у детей встречается очень редко. Возможные причины эктопического синдрома: опухоль из клеток нервного гребня, тимома, нефробластома, опухоль из островковых клеток.

Нередко диагноз синдрома Кушинга ошибочно устанавливают при обследовании детей с экзогенным ожирением, поскольку при ожирении содержание 17-ГКС в суточной моче несколько повышено (при этом содержание свободного кортизола остается нормальным). Отличительный клинический признак синдрома Кушинга у детей — снижение скорости роста. При экзогенном ожирении скорость роста нормальная или повышена. Для дифференциальной диагностики синдрома Кушинга и экзогенного ожирения у детей применяют биохимические исследования.

У грудных детей и детей младшего возраста синдром Кушинга часто бывает вызван опухолью надпочечников.

Б. Диагностика. Критерии диагноза — повышение уровней свободного кортизола и 17-ГКС и нарушение регуляции в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе (см. табл. 17.1).

1. Начальные исследования

а. Определение свободного кортизола в суточной моче — самый простой и доступный анализ. У ребенка в отсутствие стресса экскреция свободного кортизола > 85 мкг/сут с высокой вероятностью указывает на избыточную продукцию кортизола.

б. Суточный ритм секреции кортизола нарушен почти у всех больных с синдромом Кушинга.

в. Короткая проба с дексаметазоном. В 23:00 дают внутрь 0,3—0,5 мг/м² дексаметазона (максимальная доза — 1 мг); на следующее утро в 8:00 определяют концентрацию кортизола в сыворотке. Уровень кортизола ≥ 5 мкг% свидетельствует об избыточной продукции кортизола.

Если наличие гиперкортизолемии доказано, выясняют ее причину с помощью проб, описанных ниже. Окончательный диагноз устанавливают только на основании результатов нескольких проб.

2. Дифференциальная диагностика

а. Уровень АКТГ в плазме. Если на фоне гиперкортизолемии базальный уровень АКТГ повышен или находится на верхней границе нормы, болезнь обусловлена избыточной секрецией АКТГ. В этом случае диагностируют **гипофизарный или эктопический синдром Кушинга** (АКТГ-зависимые варианты синдрома). Если же уровень АКТГ на фоне гиперкортизолемии постоянно снижен или не поддается определению, диагностируют **надпочечниковый синдром Кушинга** (АКТГ-независимый вариант синдрома).

б. Пробы с дексаметазоном. Если высокие (90 мкг/кг/сут в 4 приема, максимум 8 мг/сут), но не низкие (30 мкг/кг/сут в 4 приема, максимум 2 мг/сут) дозы дексаметазона снижают суточную экскрецию 17-ГКС и свободного кортизола более чем на 50%, диагностируют гипофизарный синдром Кушинга. Иногда для подавления экскреции 17-ГКС у больных с гипофизарным синдромом Кушинга требуются дозы дексаметазона, превышающие 90 мкг/кг/сут. Если высокие дозы дексаметазона не подавляют экскрецию 17-ГКС и кортизола, диагностируют эктопический или надпочечниковый синдром Кушинга (см. табл. 17.2).

в. Проба с кортиколиберинем. Усиление секреции кортизола на фоне повышения уровня АКТГ после стимуляции синтетическим аналогом кортиколиберина — кортикорелина трифлутатом говорит о сохранности гипофизарной регуляции секреции кортикостероидов и позволяет диагностировать гипофизарный синдром Кушинга. Напротив, у больных с эктопическим или надпочечниковым синдромом Кушинга введение кортикорелина трифлутата не стимулирует или незначительно стимулирует секрецию АКТГ и кортизола.

3. Установление локализации патологического процесса. При подозрении на гипофизарный синдром Кушинга исследуют турецкое седло методами КТ или МРТ с гадолинием. Второй метод предпочтителен при выявлении макроаденом, но может оказаться неэффективным при выявлении микроаденом гипофиза. Для уточнения локализации микроаденомы гипофиза после стимуляции кортикорелином сравнивают концентрации АКТГ в крови из левого и правого нижнего каменистого синуса и в крови из периферической вены. При подозрении на надпочечниковый синдром Кушинга для визуализации аденомы, рака или гиперплазии коры надпочечников используют КТ, МРТ, УЗИ брюшной полости или сцинтиграфию надпочечников с ^{131}I -холестерином. Следует помнить, что при изотопной сцинтиграфии надпочечники подвергаются значительной лучевой нагрузке.

В. Лечение

1. Гипофизарный синдром Кушинга. Если макроаденома гипофиза по данным КТ или МРТ не распространяется за пределы турецкого седла, метод выбора — селективная трансфеноидальная аденомэктомия с сохранением остатка ткани гипофиза. Микроаденомы, не выявленные до хирургического вмешательства, часто удается обнаружить и удалить в ходе операции. Если с помощью катетеризации нижних каменистых синусов удалось установить сторону поражения, можно произвести гемигипофизэктомию. При неэффективности хирургического вмешательства следует пересмотреть диагноз и, если он остается в силе (гипофизарный синдром Кушинга), можно прибегнуть к облучению гипофиза. Облучение сочетают с назначением метирапона (0,5—2 г/м²/сут внутрь, в 4—6 приемов). Цель лечения метирапоном — смягчить симптомы гиперкортизолемии, пока не проявится эффект облучения. К двусторонней адреналэктомии прибегают лишь в крайнем случае, так как она обрекает больного на надпочечниковую недостаточность и нередко приводит к развитию синдрома Нельсона (гиперпигментация кожи с увеличением турецкого седла за счет роста АКТГ-секретирующей аденомы гипофиза). Новейшие методы медикаментозного лечения гипофизарного синдрома Кушинга (например, лечение ципрогептадином) проходят испытания.

2. Аденому и рак надпочечников по возможности удаляют хирургическим путем. При узловой и мелкоузелковой гиперплазии коры надпочечников прибегают к двусторонней адреналэктомии.

3. Независимо от причины заболевания больным с синдромом Кушинга **до операции, во время и после нее необходимо вводить высокие дозы глюкокортикоидов** (гидрокортизон или кортизона ацетат в/м в дозе 40 мг/м²/сут либо эквивалентные по эффективности препараты). Дело в том, что гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система у таких больных обычно угнетена и после удаления аденомы гипофиза или опухоли надпочечника часто развивается надпочечниковая недостаточность.
4. При **неоперабельных опухолях надпочечников** для устранения или смягчения симптомов гиперкортизолемии длительно применяют метирапон, аминоклутетимид, митотан или кетоконазол. В будущем, возможно, будут применять блокатор рецепторов глюкокортикоидов — RU 486.

III. Избыток надпочечниковых андрогенов и эстрогенов

А. Вирилизующие и феминизирующие опухоли надпочечников у детей нарушают половое развитие и вызывают ускорение роста. У девочек такие опухоли встречаются чаще, чем у мальчиков, и обычно секретируют андрогены или андрогены и кортизол.

Вирилизующую опухоль надпочечников или врожденную гиперплазию коры надпочечников у мальчиков следует заподозрить в тех случаях, когда появление вторичных половых признаков не сопровождается увеличением яичек. У девочек наблюдаются гипертрофия клитора, гирсутизм и задержка менархе. Одни и те же симптомы наблюдаются при разных формах врожденной гиперплазии коры надпочечников, приводящих к увеличению продукции промежуточных метаболитов разных кортикостероидов. При врожденной гиперплазии коры надпочечников избыточная продукция этих метаболитов снижается под действием дексаметазона (см. гл. 15).

Феминизирующие опухоли надпочечников у мальчиков сопровождаются гинекомастией, а у девочек — ложным преждевременным половым развитием. Опухоли надпочечников, проявляющие чисто феминизирующий эффект, у детей встречаются крайне редко.

Б. Диагностика. Биохимические признаки опухоли надпочечников, секретирующей половые гормоны: повышение уровня половых гормонов в сыворотке и усиление экскреции 17-кетостероидов с мочой на фоне сниженного содержания ЛГ и ФСГ. При аденокарциномах надпочечников обычно наблюдаются очень резкое повышение уровня 17-кетостероидов в моче и усиление секреции надпочечниковых андрогенов и эстрогенов. Лечение дексаметазоном в дозе 30 мкг/кг/сут в 3 приема на протяжении 7 сут не нормализует уровни половых гормонов в сыворотке и 17-кетостероидов в моче, как это происходит у больных с врожденной гиперплазией коры надпочечников. Для выявления опухоли используют КТ, МРТ, УЗИ или внутривенную пиелографию. Наиболее чувствительны два первых метода.

В. Лечение. Метод выбора — удаление аденомы или аденокарциномы. Когда опухоль имеет небольшие размеры и хорошо выраженную капсулу и может быть удалена полностью, прогноз благоприятный. Гистологическое строение опухоли не имеет большого прогностического значения. При неоперабельных опухолях продукцию половых гормонов можно уменьшить с помощью митотана (6—10 г/м²/сут); для предупреждения надпочечниковой недостаточности одновременно назначают глюкокортикоиды. Прием митотана часто сопровождается желудочно-кишечными нарушениями, дерматитом, сонливостью и атаксией.

IV. Гиперальдостеронизм (см. табл. 17.3)

- А.** Гиперальдостеронизм у детей встречается редко. Поскольку альдостерон действует на дистальные почечные каналцы, вызывая задержку Na^+ и усиливая экскрецию K^+ и H^+ , гиперальдостеронизм сопровождается гипокалиемией, метаболическим алкалозом и артериальной гипертонией. Частые симптомы гипокалиемии — слабость и полиурия. Первичный гиперальдостеронизм у детей, как правило, бывает обусловлен двусторонней гиперплазией клубочковой зоны коры надпочечников и реже — аденомой. В редких случаях гиперальдостеронизм поддается лечению дексаметазоном, что указывает на зависимость секреции альдостерона от АКТГ.
- Встречаются формы гиперальдостеронизма, обусловленные заболеваниями почек и печени, сопровождающимися повышением АРП (см. табл. 17.3). Например, **синдром Бартера** представляет собой нарушение реабсорбции хлорида в почечных каналцах и характеризуется задержкой развития, гипокалиемией, метаболическим алкалозом, а также повышением АРП, концентрации альдостерона в сыворотке и экскреции простагландинов с мочой. **Псевдогипоальдостеронизм** — это заболевание, при котором нарушена реакция дистальных почечных каналцев на альдостерон, вследствие чего, несмотря на повышенную концентрацию альдостерона в сыворотке, развивается гиперкалиемия. Ни синдром Бартера, ни псевдогипоальдостеронизм не сопровождаются артериальной гипертонией.
- Б. Синдром Лиддла** — это первичное заболевание почек, которое можно спутать с гиперальдостеронизмом, так как у больных с синдромом Лиддла имеется и артериальная гипертония, и гипокалиемический метаболический алкалоз. Однако при синдроме Лиддла концентрация альдостерона в сыворотке снижена.
- В.** У больных с **синдромом мнимого избытка минералокортикоидов** также наблюдаются признаки избытка минералокортикоидов без явного повышения уровня альдостерона или дезоксикортикостерона в сыворотке. Показано, что этот синдром обусловлен недостаточностью 11β-гидроксистероиддегидрогеназы, превращающей кортизол в кортизон в клетках-мишенях. Избыток кортизола приводит к активации минералокортикоидных рецепторов (подробно см. гл. 16, п. VII).
- Г. Диагностика.** Биохимические критерии диагноза первичного гиперальдостеронизма: гипокалиемия и значительное повышение концентрации калия в моче (> 20 мэкв/л) в отсутствие лечения диуретиками, повышение уровня альдостерона в сыворотке и усиление его экскреции с мочой, снижение АРП. При оценке результатов определения уровня альдостерона в сыворотке и его суточной экскреции необходимо учитывать положение тела и физическую активность больного, а также суточное потребление натрия. Если АРП не снижена, следует заподозрить одно из заболеваний с повышенной АРП (см. табл. 17.3). Для выявления аденомы клубочковой зоны коры надпочечников используют скинтиграфию с ^{131}I -холестерином в сочетании с приемом дексаметазона. Больной принимает дексаметазон на протяжении 7 сут до и 5 сут после введения метки для подавления секреции АКТГ и снижения поглощения метки сетчатой и пучковой зонами коры надпочечников.
- Д. Лечение.** Единственный метод лечения альдостеромы — ее удаление. При двусторонней гиперплазии клубочковой зоны предпочтительно медикаментозное лечение спиронолактоном (1—3 мкг/кг/сут в 3 приема внутрь), поскольку адреналэктомия обычно не устраняет артериальную гипертонию. Гиперальдостеронизм, поддающийся глюкокортикоидной терапии, лечат глюкокортикоидами в физиологических замещающих дозах (гидрокортизон или кортизона ацетат, 10—25 мг/м²/сут; или другие глюкокортикоиды в эквивалентных дозах).

Литература

1. Carstenan H, et al. Autoimmune involvement in Cushing's syndrome due to primary adrenocortical nodular dysplasia. *Eur J Pediatr* 149:84, 1989.
2. Case records. *N Engl J Med* 300:1322, 1979.
3. Chudler R, Kay R. Adrenocortical carcinoma in children. *Urol Clin North Am* 16:204, 1989.
4. Conch RM, Winter J. Cushing's disease in childhood. *J Pediatr Endocrinol* 1:191, 1985.
5. Gross M, et al. The scintigraphic imaging of endocrine organs. *Endocr Rev* 5:221, 1984.
6. Guillaume B, et al. Transsphenoidal pituitary surgery for the treatment of Cushing's disease: Results in 64 patients and long term follow-up studies. *J Clin Endocrinol Metab* 66:1056, 1988.
7. Hindmarsh D, Brook G. Single dose dexamethasone suppression test in children: Dose relationship to body size. *Clin Endocrinol* 25:67, 1985.
8. Howett T, et al. Megavoltage pituitary irradiation in the management of Cushing disease and Nelson syndrome: Long term follow-up. *Clin Endocrinol* 31:309, 1989.
9. Jennings A, et al. Results of treating childhood Cushing's disease with pituitary irradiation. *N Engl J Med* 297:957, 1977.
10. Kaye T, Crapo L. The Cushing syndrome: An update on diagnostic tests. *Ann Int Med* 112:434, 1990.
11. McArthur R, et al. Childhood Cushing disease: Results of bilateral adrenalectomy. *J Pediatr* 95:214, 1979.
12. Migeon C. Physiology and pathology of adrenocortical function in infancy and childhood. In R Collu, et al (eds), *Pediatric Endocrinology*. New York: Raven, 1981. Pp. 465.
13. New M, et al. Nanograms relating aldosterone excretion to urinary sodium and potassium excretions in the pediatric population. *Am J Cardiol* 37:658, 1976.
14. Nieman L, et al. Successful treatment of Cushing's syndrome with the glucocorticoid antagonist RU 486. *J Clin Endocrinol Metab* 61:536, 1985.
15. Oberfield S, et al. Adrenal glomerulosa function in patients with dexamethasone-suppressible hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 53:158, 1981.
16. Sklar C, et al. Evidence for dissociation between adrenarche and gonadarche: Studies in patients with idiopathic precocious puberty, gonadal dysgenesis, isolated gonadotropin deficiency and constitutionally delayed growth and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 51:548, 1980.
17. Streeten D, et al. Hypercortisolism in childhood: Shortcomings of conventional diagnostic criteria. *Pediatrics* 56:797, 1975.
18. Styne D, et al. Treatment of Cushing's disease in childhood and adolescence by transsphenoidal micro adenectomy. *N Engl J Med* 310:889, 1984.
19. Suda T, et al. Effects of cyproheptadine, reserpine and synthetic corticotropin-releasing factor on pituitary function in patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 56:1094, 1983.
20. Tindall G, et al. Cushing's disease: Results of transsphenoidal microsurgery with emphasis on surgical failures. *J Neurosurg* 72:363, 1990.
21. Ulick S, et al. Pathogenesis of the type 2 variant of the syndrome of apparent mineralocorticoid excess. *J Clin Endocrinol Metab* 70:200, 1990.
22. Young WF, et al. Familial Cushing's syndrome due to a primary pigmented nodular adrenocortical disease: Reinvestigation 50 years later. *N Engl J Med* 21:1659, 1989.

Глава 18. Надпочечниковая недостаточность у детей

Т. Уилсон, Р. Близард

I. Общие сведения. Надпочечниковая недостаточность у детей бывает врожденной и приобретенной и может быть вызвана как первичным заболеванием надпочечников, так и дефицитом АКТГ или кортиколиберина. Вторичная надпочечниковая недостаточность обычно сопровождается дефицитом других гормонов аденогипофиза и гипоталамуса. Наиболее частые симптомы надпочечниковой недостаточности: недомогание, слабость, задержка развития, потеря веса, анорексия, гипогликемия, боли в животе, рвота, артериальная гипотония. Для первичной надпочечниковой недостаточности характерны гиперпигментация кожи и слизистых вследствие усиленной секреции АКТГ, повышенное потребление соли, гипонатриемия и гиперкалиемия из-за дефицита альдостерона. Напротив, у больных со вторичной надпочечниковой недостаточностью функция ренин-ангиотензиновой системы не нарушена. Поэтому концентрация альдостерона в сыворотке находится в пределах нормы, а уровни электролитов, как правило, не изменяются. Исключение составляет гипонатриемия разведения, которая может развиваться при любой форме дефицита кортизола из-за нарушения выведения воды почками.

II. Этиология (см. табл. 18.1)

А. Врожденная надпочечниковая недостаточность

1. Первичная врожденная надпочечниковая недостаточность чаще всего обусловлена дефектами ферментов стероидогенеза (см. гл. 15), реже — гипоплазией коры надпочечников. Еще более редкая причина первичной врожденной надпочечниковой недостаточности — резистентность клеток пучковой зоны к АКТГ (см. гл. 2, п. III.Г). При **изолированной резистентности к АКТГ** наблюдаются глюкокортикоидная недостаточность, гиперпигментация, гипогликемия, гипонатриемия без гиперкалиемии. При **синдроме Оллгрова** к этим признакам присоединяются ахалазия кардии и нарушение слезоотделения.

2. Вторичная врожденная надпочечниковая недостаточность может быть обусловлена дисфункцией аденогипофиза (например, при врожденном гипопитуитаризме) или гипоталамуса.

Б. Приобретенная надпочечниковая недостаточность

1. Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность, или болезнь Аддисона, обусловлена разрушением коры надпочечников. В прошлом главной причиной этой болезни был туберкулез. В настоящее время первичная надпочечниковая недостаточность чаще является результатом аутоиммунного процесса, приводящего к лимфоцитарной инфильтрации и разрушению коры надпочечников. В сыворотке могут выявляться аутоантитела к антигенам надпочечников, но их роль в деструкции коры надпочечников остается неясной. Первичная надпочечниковая недостаточность может быть компонентом аутоиммунного полигландулярного синдрома. При **аутоиммунном полигландулярном синдроме типа I** первичная надпочечниковая недостаточность сочетается с гипопаратиреозом, первичным гипогонадизмом, хроническим генерализованным гранулематозным кандидозом (кандидозом кожи и слизистых), кератопатией, витилиго, алопецией, аутоиммунным гастритом, дистрофией ногтей и зубной эмали, а также хроническим активным гепатитом. Этот синдром наследуется аутосомно-рецессивно; у многих больных выявляется аллель HLA-A28. **Аутоиммунный полигландулярный синдром типа II** включает первичную надпочечниковую недостаточность, хронический лимфоцитарный

тиреоидит и инсулинозависимый сахарный диабет; предрасполагающие аллели — HLA-DR3 и HLA-DR4.

Редкие причины первичной надпочечниковой недостаточности: кровоизлияние в надпочечники, молниеносный сепсис с кровоизлиянием в надпочечники (синдром Уотерхауса—Фридериксена), болезнь Волмана (наследственная болезнь накопления липидов; приводит к гепатоспленомегалии, нарушению всасывания в кишечнике и обызвествлению надпочечников), адренолейкодистрофия (наследственная болезнь, обусловленная нарушением окисления длинноцепочечных жирных кислот в пероксисомах; проявляется прогрессирующими неврологическими нарушениями и надпочечниковой недостаточностью). Описаны две формы адренолейкодистрофии. Первая развивается у грудных детей и наследуется аутосомно-рецессивно; вторая более характерна для детей старшего возраста и подростков и наследуется рецессивно, сцепленно с X-хромосомой.

2. Вторичная надпочечниковая недостаточность обусловлена дефицитом кортиколиберина или АКТГ. Чаще всего встречается ятрогенная надпочечниковая недостаточность: длительное (> 2 нед) лечение глюкокортикоидами угнетает гипоталамо-гипофизарную систему. Для полного восстановления активности этой системы требуется несколько месяцев (иногда до года). Приобретенная вторичная надпочечниковая недостаточность встречается также при интраселлярных и супраселлярных опухолях гипофиза, воспалительных процессах, после операций на гипоталамо-гипофизарной области и после облучения головы.

В. Гипоальдостеронизм. Гипоальдостеронизм иногда встречается у больных с первичной надпочечниковой недостаточностью и при некоторых формах врожденной гиперплазии коры надпочечников, но может развиваться и как самостоятельное заболевание. У детей с недостаточностью 18-гидроксилазы, превращающей кортикостерон в альдостерон, наблюдаются задержка роста и физического развития, усиленное потребление соли, гипонатриемия, гиперкалиемия и повышенная АРП (сольтеряющая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников). Сходная клиническая картина характерна для детей с псевдогипоальдостеронизмом. Это заболевание обусловлено отсутствием или значительным снижением числа рецепторов минералокортикоидов в клетках почечных канальцев и, вследствие этого, резистентностью к альдостерону. В отличие от врожденной гиперплазии коры надпочечников, обусловленной недостаточностью 18-гидроксилазы, при псевдогипоальдостеронизме уровень альдостерона в сыворотке резко повышен.

III. Диагностика. Врач должен быть особенно внимателен при обследовании ребенка с подозрением на надпочечниковую недостаточность, так как симптомы этого заболевания часто слабо выражены, а ранний диагноз может спасти жизнь. Прежде всего выясняют, подвергался ли больной лечению кортикостероидами; обращают внимание на семейный анамнез и наличие других аутоиммунных эндокринных заболеваний (особенно гипопаратиреоза). Результаты случайных определений концентрации кортикостероидов в сыворотке имеют небольшую диагностическую ценность. Точный диагноз устанавливают с помощью пробы с АКТГ и пробы с метирапоном. Перед проведением проб проводят лечение кортикостероидами и инфузионную терапию.

Диагностика надпочечниковой недостаточности включает оценку состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в целом (см. табл. 18.2) и собственно оценку функции коры надпочечников (см. табл. 18.3). Усиленная секреция АКТГ на фоне непропорционально низкой концентрации кортизола в сыворотке указывает на первичную надпочечниковую недостаточность или на резистентность коры надпочечников к АКТГ.

А. Оценка состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы

1. Гипогликемическая проба с инсулином. В норме гипогликемия, вызванная введением инсулина, стимулирует секрецию кортиколиберина и АКТГ, что должно приводить к увеличению концентрации кортизола в сыворотке до уровня > 18 мкг%. Во время исследования **необходимо непрерывно наблюдать за больным:** при потере сознания или судорогах, вызванных гипогликемией, немедленно вводят глюкозу в/в.

2. Пробы с метирапоном. Метирапон ингибирует 11-бета-гидроксилазу, катализирующую превращение 11-дезоксикортизола в кортизол. У здоровых людей подавление секреции кортизола вызывает повышение уровня АКТГ в плазме и 11-дезоксикортизола в сыворотке и усиление экскреции тетрагидро-11-дезоксикортизола с мочой. Обычно используют **длинную пробу с метирапоном.** В норме после приема метирапона содержание 17-ГКС в суточной моче в 2—3 раза превышает базальный уровень, который составляет 3 ± 1 мг/м²/сут. Определение 17-ГКС в моче более информативно, чем определение 17-кетогенных стероидов. У здоровых людей через 4 ч после приема последней дозы метирапона концентрация 11-дезоксикортизола в сыворотке должна превышать 10,5 мкг%, а концентрация кортизола в сыворотке должна быть ниже 5 мкг%.

Б. Оценка функции коры надпочечников. Недостаточное возрастание уровня кортизола в сыворотке в ответ на введение инсулина или слабое повышение уровня 11-дезоксикортизола в сыворотке после приема метирапона подтверждает диагноз надпочечниковой недостаточности, но не позволяет дифференцировать первичную и вторичную надпочечниковую недостаточность. Поэтому необходимо оценить реакцию коры надпочечников на АКТГ либо прямым способом — путем введения АКТГ, либо косвенно — путем определения концентрации АКТГ в плазме. Обычно используют **короткую пробу с АКТГ**, но это исследование не позволяет уверенно исключить вторичную надпочечниковую недостаточность. Если данные, полученные в короткой пробе с АКТГ, ненадежны, проводят 6-часовую пробу с АКТГ или **длинную пробу с АКТГ** (см. табл. 18.3). Критерий диагноза первичной надпочечниковой недостаточности — недостаточное возрастание уровня кортизола в сыворотке или содержания 17-ГКС и свободного кортизола в моче после введения АКТГ.

IV. Лечение

А. Острая надпочечниковая недостаточность (гипоадреналовый криз).

Незамедлительно начинают инфузию жидкости и лечение глюкокортикоидами. Вводят 5% глюкозу в 0,9% NaCl; 450 мл/м² в течение 30—60 мин, чтобы вывести больного из гипоадреналового криза; затем по 3200 мл/м²/сут. При гипогликемии назначают глюкозу в больших количествах. Пока состояние больного не стабилизируется, каждые 4 ч вводят гидрокортизон (2—5 мг/кг в/в) или эквивалентные дозы других глюкокортикоидов. При гипонатриемии или гиперкалиемии можно вводить и более высокие дозы гидрокортизона (5—10 мг/кг каждые 6 ч) с целью добиться минералокортикоидного эффекта. Можно также назначить флудрокортизон внутрь. Сильным минералокортикоидным действием обладает дезоксикортон ацетат.

Б. Хроническая надпочечниковая недостаточность

1. Заместительная глюкокортикоидная терапия. При назначении глюкокортикоидов стараются имитировать нормальную скорость секреции кортизола (7—12 мг/м²/сут). Дозы подбирают индивидуально, чтобы, с одной стороны, обеспечить нормальный рост, а с другой — предотвратить утомляемость, недомогание и слабость. Избыток глюкокортикоидов тормозит рост ребенка. Дозы глюкокортикоидов для приема внутрь должны примерно вдвое превышать дозы для парентерального введения. Эквивалентные дозы различных глюкокортикоидов

указаны в табл. 18.4. Грудным детям и детям младшего возраста сильнодействующие препараты **не рекомендуются**, поскольку трудно точно подобрать дозы, не препятствующие нормальному росту и одновременно устраняющие симптомы надпочечниковой недостаточности. Для лечения грудных детей целесообразнее применять кортизона ацетат в/м, так как в этой возрастной группе трудно обеспечить равномерный прием препарата внутрь. В стрессовых ситуациях (например, при инфекционных заболеваниях, хирургических вмешательствах) дозы глюкокортикоидов необходимо увеличивать в 2—3 раза. Больные, получавшие обычные дозы глюкокортикоидов в течение более чем 2 нед на протяжении последних 6—12 мес, в периоды стрессов нуждаются в утроенных дозах глюкокортикоидов для предотвращения гипoadреналового криза.

2. **Заместительная минералокортикоидная терапия** необходима только больным с первичной надпочечниковой недостаточностью (см. табл. 18.5). Дозы минералокортикоидов не зависят от возраста и веса ребенка, поскольку секреция альдостерона на протяжении жизни меняется незначительно (у взрослых уровень альдостерона в сыворотке всего в 2 раза выше, чем у грудных детей). Передозировка минералокортикоидов может вызывать артериальную гипертонию и гипокалиемию.
3. **Добавки поваренной соли** обычно требуются грудным детям с первичной надпочечниковой недостаточностью. Доза, как правило, составляет 2—4 г/сут (4 г = 1 чайная ложка).

Литература

1. Ahonen P, et al. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med* 322:1829, 1990.
2. Ahonen P, et al. The expression of autoimmune polyglandular disease type 1 appears associated with several HLA-A antigens but not with HLA-DR. *J Clin Endocrinol Metab* 66:1152, 1988.
3. Borst G, et al. Discordant cortisol response to exogenous ACTH and insulin-induced hypoglycemia in patients with pituitary disease. *N Engl J Med* 306(24):1462, 1982.
4. Francke U, et al. Congenital adrenal hypoplasia, myopathy and glycerol kinase deficiency: Molecular genetic evidence for deletions. *Am J Hum Genet* 40:212, 1987.
5. Heazelwood N, et al. Plasma cortisol delivery from oral cortisol and cortisone acetate: Relative bioavailability. *Br J Clin Pharmacol* 17:55, 1984.
6. Kruse K, Sippell W, Schnakenburg. Hypogonadism in congenital adrenal hypoplasia: Evidence for a hypothalamic origin. *J Clin Endocrinol Metab* 58:12, 1984.
7. Linder B, et al. Cortisol production rate in childhood and adolescence. *J Pediatr* 117:892, 1990.
8. McLaren N, Riley W. Inherited susceptibility to autoimmune Addison's disease is linked to human leukocyte antigens-DR3 and/or DR4, except when associated with type 1 autoimmune polyglandular syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 62:455, 1986.
9. Moser H, et al. The adrenoleukodystrophies. *Crit Rev Neurobiol* 3:29, 1987.
10. Oelkers W. Hyponatremia and inappropriate secretion of vasopressin (antidiuretic hormone) in patients with hypopituitarism. *N Engl J Med* 321:492, 1989.
11. Smith E, et al. An ACTH receptor on human mononuclear leukocytes. *N Engl J Med* 317:1266, 1987.
12. Wheldon V, et al. Aldosterone secretion rates in normal subjects from infancy to adulthood. *Pediatrics* 39:713, 1967.

IV. Болезни половой системы

Глава 19. Нарушения половой дифференцировки

Б. Липпе

Главный признак нарушений половой дифференцировки — наружные половые органы промежуточного типа у новорожденных. Такие новорожденные нуждаются в срочном обследовании и постоянном наблюдении, так как у них могут развиваться криз потери соли и шок. Необходимо как можно быстрее выяснить причину аномалии половых органов, успокоить и обнадежить родителей и вместе с ними выбрать для ребенка тот пол воспитания, которому лучше всего соответствуют строение и функция половых органов.

I. Этапы и механизмы половой дифференцировки. В момент оплодотворения определяется **генетический пол** зародыша (набор половых хромосом в зиготе). Генетический пол предопределяет становление **гонадного пола** (формирование мужских либо женских половых желез). В свою очередь, гонадный пол обуславливает становление **фенотипического пола** (формирование половых протоков и наружных половых органов по мужскому либо по женскому типу). Половая дифференцировка может нарушаться на любом этапе. Нарушения могут быть вызваны абберрациями половых хромосом, мутациями генов, участвующих в становлении гонадного и фенотипического пола, а также негенетическими причинами (например, приемом вирилизующих лекарственных средств во время беременности).

A. Генетический пол зависит от кариотипа зиготы. Кариотип 46,XX соответствует женскому полу, а 46,XY — мужскому. Причины нарушений генетического пола:

1. Изменения числа или структуры половых хромосом. Например, классические варианты синдрома Клайнфельтера (кариотип 47,XXY) и синдрома Тернера (кариотип 45,X) обусловлены нерасхождением половых хромосом в мейозе при гаметогенезе. Синдром Тернера также может быть обусловлен делецией одной из X-хромосом (например, 46,X[delXp⁻]).
2. Мозаицизм по половым хромосомам (XX/XY). Такой мозаицизм обнаруживается у трети больных с истинным гермафродитизмом.
3. Точечные мутации генов на половых хромосомах, например — мутации гена SRY на Y-хромосоме (см. гл. 19, п. I.B).

Численные изменения и абберрации половых хромосом и мозаицизм выявляются цитогенетическими методами, а точечные мутации — методами молекулярной генетики.

Б. Дифференцировка половых желез (становление гонадного пола). На 3-й неделе эмбриогенеза в стенке желточного мешка возникают **первичные половые клетки** — предшественники оогониев и сперматогониев. На 4-й неделе на медиальных поверхностях первичных почек появляются утолщения — **половые тяжи**. Это зачатки половых желез, состоящие из мезенхимных клеток первичной почки и покрытые целомическим эпителием. Первоначально половые тяжи у эмбрионов мужского и женского пола не различаются (индифферентные половые железы). На 5—6-й неделе эмбриогенеза первичные половые клетки перемещаются из желточного мешка в половые тяжи. Они мигрируют по кровеносным сосудам и мезенхиме брыжейки задней кишки. **С этого момента начинается становление гонадного пола.** Первичные половые клетки стимулируют пролиферацию и дифференцировку мезенхимных клеток и клеток целомического эпителия в половых тяжах. В результате индифферентные половые железы превращаются в яички или яичники и отшнуровываются от первичных

почек. В норме половые тяжи дифференцируются в яичники, если они заселяются первичными половыми клетками с кариотипом 46,XX, и в яички — если они заселяются клетками с кариотипом 46,XY. Превращение половых тяжей в яички определяется геном SRY (sex-determining region Y), локализованным на Y-хромосоме. Ген SRY кодирует **фактор развития яичка**. Этот ДНК-связывающий белок индуцирует транскрипцию других генов, направляющих дифференцировку яичек.

1. Развитие яичек. На 6—7-й неделе эмбриогенеза из целомического эпителия полового тяжа формируется корковое вещество яичка. Впоследствии поверхностный слой клеток коркового вещества превращается в белочную оболочку яичка. От внутреннего слоя коркового вещества в мезенхимную строму железы вырастают **половые шнуры**. Они состоят преимущественно из эпителиальных (соматических) клеток, между которыми залегают первичные половые клетки. Половые шнуры вместе с мезенхимной стромой образуют мозговое вещество яичка. Почти с самого начала роста половых шнуров в эпителиальных клетках усиливается экспрессия гена SRY. В результате корковое вещество дегенерирует (остается только белочная оболочка), а половые шнуры превращаются в извитые семенные канальцы. Эпителиальные клетки половых шнуров дифференцируются в **клетки Сертоли**, а мезенхимные клетки мозгового вещества — в **клетки Лейдига**. К 9-й неделе эмбриогенеза клетки Сертоли начинают секретировать фактор регрессии мюллеровых протоков, а клетки Лейдига — тестостерон. Под влиянием тестостерона первичные половые клетки в извитых семенных канальцах дифференцируются в **сперматогонии** (это происходит после 22-й недели).

2. Развитие яичников. На 7-й неделе эмбриогенеза яичники отделяются от первичных почек. Из целомического эпителия полового тяжа вглубь мезенхимной стромы вырастают короткие половые шнуры, содержащие первичные половые клетки. Первичные половые клетки размножаются и превращаются в оогонии. К 5—6-му месяцу эмбриогенеза образуется около 7 млн оогониев. Около 15% оогониев превращается (без деления) в ооциты I порядка, а остальные дегенерируют. Ооциты I порядка вступают в 1-е деление мейоза, которое блокируется на стадии профазы. Одновременно происходит расщепление половых шнуров и образуются **примордиальные фолликулы**. Каждый примордиальный фолликул содержит ооцит I порядка, покрытый одним слоем эпителиальных клеток. Затем начинается созревание фолликулов: вокруг ооцита образуется прозрачная оболочка (zona pellucida); эпителиальные клетки разрастаются и формируют многослойный эпителий — гранулярный слой (zona granulosa). В дальнейшем у фолликула появляется внешняя оболочка (theca folliculi), образованная мезенхимными клетками и плотной соединительной тканью. Мейотическое деление ооцита I порядка возобновляется только в зрелых (преовуляторных) фолликулах под влиянием ЛГ. На 17—20-й неделе эмбриогенеза окончательно формируется структура яичников. Фолликулы на разных стадиях созревания образуют корковое вещество яичника. У новорожденной девочки имеется около 1 млн фолликулов. Часть фолликулов подвергается атрезии, так что к моменту наступления менархе в яичниках остается 400 000 фолликулов. Мозговое вещество состоит из соединительной ткани, в которой проходят кровеносные сосуды и нервы.

В. Нарушения гонадного пола

1. Дифференцировка половых желез справа и слева происходит независимо. Поэтому их гистологическое строение может различаться. Более того, в одном половом тяже могут одновременно формироваться разные половые железы. Например, истинные гермафродиты имеют с обеих сторон яичко и яичник в виде единого образования (овотестис), либо на одной стороне располагается яичко, а на другой — яичник.

2. В норме развитие яичек определяется геном SRY, локализованным на Y-хромосоме. Однако этот ген обнаруживают у некоторых больных с гонадным и фенотипическим мужским полом, **не имеющих Y-хромосомы**. Вероятно, в таких случаях ген SRY переносится на X-хромосому или на аутосому в результате транслокации. Яички могут формироваться и у больных с кариотипом 46,XX, **не имеющих гена SRY**. Предполагают, что у таких больных имеются мутантные гены, направляющие дифференцировку половых тяжей в яички, а не в яичники.
 3. На этапе миграции первичных половых клеток в половые тяжи могут возникать следующие аномалии:
 - а. Кариотипы первичных половых клеток и соматических клеток половых тяжей не совпадают (например, клетка 46,XX мигрирует в половой тяж, образованный клетками 46,XY). Первичные половые клетки обычно погибают, и формируется «стерильное» яичко, не содержащее половых клеток. Однако бывают случаи, когда первичные половые клетки выживают. Тогда яичко содержит только половые клетки с кариотипом 46,XX.
 - б. Возможен и обратный вариант. Первичные половые клетки 46,XY могут индуцировать гены, которые направляют дифференцировку соматических клеток 46,XX в половых тяжах по пути формирования яичка.
 4. В отличие от яичка, яичники могут дедифференцироваться и превращаться в соединительнотканное тяжевидное образование. Возможные причины дедифференцировки яичников:
 - а. Из оогониев не образуются ооциты I порядка.
 - б. Ооциты I порядка не способны к мейотическому делению (например, при анеуплоидии или хромосомных aberrациях). Вероятно, именно так развиваются тяжевидные гонады у девочек с синдромом Тернера (кариотипы 45,X или 46,X[delXp⁻]).
 - в. Вокруг ооцитов не формируются фолликулы.
Таким образом, для развития яичника необходимо не только наличие нормальных X-хромосом в клетках половых тяжей, но и наличие нормальных ооцитов I порядка.
 5. Вероятно, на дифференцировку половых желез влияют и другие, пока не известные факторы.
- Г. Развитие половых протоков.** К 4-й неделе эмбриогенеза рядом с половыми тяжами из мезодермы образуются парные вольфовы (мезонефральные) протоки, а к 5-й неделе латерально от них формируются мюллеровы (парамезонефральные) протоки.
1. **Дифференцировка вольфовых протоков.** Если рядом с вольфовым протоком находится нормальное яичко, то между 9-й и 14-й неделями из этого протока формируются придаток яичка, семявыносящий проток, семенной пузырек и семявыбрасывающий проток. Дифференцировку вольфова протока стимулирует **тестостерон**, секретируемый клетками Лейдига. Тестостерон не диффундирует на противоположную сторону зародыша и потому действует только на ближний к яичку вольфов проток. Если же рядом с вольфовым протоком находится яичник или если яичко не секретирует тестостерон, этот проток дегенерирует.
 2. **Дифференцировка мюллеровых протоков.** Если рядом с мюллеровым протоком находится нормальное яичко, то этот проток на 9—10-й неделе эмбриогенеза дегенерирует. Дегенерация обусловлена **фактором регрессии мюллеровых протоков** — гликопротеидом, который секретируют клетки Сертоли. Если продукция или действие фактора регрессии мюллеровых протоков нарушены или если рядом с мюллеровым протоком находится яичник, то из этого протока формируются маточная труба, половина тела матки (которая позже

срастается с противоположной половиной) и верхние две трети влагалища. Яичники не участвуют в дифференцировке мюллеровых протоков, поэтому при дисгенезии яичников формирование производных этих протоков не нарушается.

Д. Развитие наружных половых органов. Фенотипический пол новорожденного определяют именно по наружным половым органам. Их развитие происходит одновременно с развитием мочевых путей и дистальных отделов ЖКТ.

1. К 3-й неделе эмбриогенеза формируется клоакальная мембрана, перекрывающая заднюю кишку. Спереди от нее образуется непарный половой бугорок, латерально — две половые складки. К 6-й неделе клоакальная мембрана разделяется на мочеполовую и заднепроходную мембраны, а к 8-й неделе превращается в мочеполовую бороздку спереди и заднепроходно-прямокишечный канал сзади. Половые складки разделяются на 2 пары складок: мочеполовые складки, расположенные медиально и окружающие мочеполовую бороздку, и губно-мошоночные складки, расположенные латерально. Все эти события происходят до формирования половых желез и не регулируются гормонами. Нарушения на этом этапе развития приводят к атрезии заднего прохода, экстрофии мочевого пузыря или формированию врожденной клоаки, транспозиции полового члена и мошонки (когда половой бугорок формируется каудальнее половых складок) и агенезии полового члена. Такие аномалии обычно обусловлены нарушениями ранних этапов эмбриогенеза, а не нарушениями генетического и гонадного пола или секреции половых гормонов.

2. Различия мужских и женских наружных половых органов появляются после 8-й недели эмбриогенеза. Направление развития наружных половых органов определяется половыми гормонами, прежде всего — тестостероном.

а. У плода мужского пола тестостерон, образующийся в яичках, с кровью достигает полового бугорка, где превращается ферментом 5альфа-редуктазой в **дигидротестостерон**. Этот гормон действует на рецепторы андрогенов и вызывает быстрый рост полового бугорка. Мочеполовая бороздка смещается вперед, ее края (мочеполовые складки) срастаются и к 12-й неделе формируется губчатая часть мочеиспускательного канала. Губно-мошоночные складки срастаются в каудальном направлении, образуя мошонку. Формирование губчатой части мочеиспускательного канала заканчивается к 4-му месяцу эмбриогенеза, когда эктодерма полового члена инвагинирует в просвет мочеиспускательного канала. Этот процесс нарушается при недостаточности тестостерона и дигидротестостерона или избытке антагонистов андрогенов (прогестерона).

б. У плода женского пола уровни тестостерона в крови в норме очень низкие. Поэтому индифферентные наружные половые органы, сформировавшиеся к 8-й неделе эмбриогенеза, в дальнейшем подвергаются лишь незначительным изменениям. Половой бугорок превращается в клитор, который может увеличиваться под действием андрогенов не только во внутриутробном периоде, но и после рождения. Мочеполовые складки остаются на прежнем месте и образуют малые половые губы. Губно-мошоночные складки увеличиваются, не смещаясь, и превращаются в большие половые губы, а мочеполовая бороздка остается открытой, образуя преддверие влагалища. Положение наружного отверстия мочеиспускательного канала определяется к 14-й неделе эмбриогенеза. На более поздних сроках эмбриогенеза андрогены уже не способны вызывать срастание губно-мошоночных складок и смещение мочеполовых складок вперед. Таким образом, избыток андрогенов на разных сроках эмбриогенеза приводит к разным аномалиям: до 14-й недели он вызывает гипертрофию клитора, увеличение

больших половых губ и их срастание (тогда они напоминают мошонку) и атрезию влагалища; после 14-й недели — только гипертрофию клитора.

II. Дифференциальный диагноз. Строение наружных половых органов уточняют при физикальном исследовании и с помощью инструментальных методов. Вид наружных половых органов может измениться со временем, что требует повторного осмотра. Проводят экскреторную урографию, УЗИ, фистулографию и при необходимости цистоскопию и цистографию (целесообразность применения МРТ пока не подтверждена из-за малочисленности наблюдений). Затем проводят цитогенетическое исследование, определяют уровни гормонов гипофиза, надпочечников и половых желез и при необходимости проводят стимуляционные или супрессивные пробы. В некоторых случаях показаны диагностическая лапаротомия и биопсия половых желез. Для окончательного выбора пола может потребоваться пробное лечение андрогенами. Схема дифференциального диагноза приведена на рис. 19.1; методики перечислены в табл. 19.1. Некоторые ключевые этапы диагноза обсуждаются ниже. Особенно важно пальпаторное исследование половых желез. Если у новорожденного с неясным фенотипическим полом в паховых каналах или губно-мошоночных складках определяются половые железы, следует заподозрить неполную вирилизацию плода мужского пола. У вирилизированных девочек такая аномалия не встречается.

А. Половые железы в наружных половых органах не определяются. Следует заподозрить вирилизацию плода женского пола, вызванную врожденной гиперплазией коры надпочечников.

1. С первого же дня следят за **водно-электролитным балансом**, так как при некоторых формах врожденной гиперплазии коры надпочечников развивается криз потери соли. При синдроме потери соли определяют базальные уровни стероидных гормонов (см. гл. 19, п. II.A.5) и назначают минералокортикоиды (флудрокортизон внутрь, по 0,1—0,3 мг/сут) и глюкокортикоиды (гидрокортизон в/в, в/м или внутрь, по 100—150 мг/м²/сут в течение 48 ч с постепенным снижением дозы до 24 мг/м²/сут). Для устранения гиперкалиемии назначают полистиролсульфонат натрия внутрь или ректально, по 1 г/кг каждые 6 ч. Дезоксикортикостерон для парентерального введения больше не выпускают.
2. Проводят **рентгеноконтрастное исследование половых органов и УЗИ малого таза** для визуализации верхнего отдела влагалища, шейки и тела матки. У новорожденных яичники или яички в брюшной полости не всегда видны при УЗИ, поэтому результаты УЗИ ненадежны.
3. Одновременно проводят **УЗИ почек**, так как их аномалии часто встречаются у не полностью вирилизированных мальчиков и у новорожденных с множественными анатомическими аномалиями.
4. Проводят **цитогенетическое исследование** (определяют кариотип лейкоцитов).
5. У новорожденных с нормальными внутренними женскими половыми органами на 2-е сутки определяют **уровни стероидов** и продолжают следить за водно-электролитным балансом. Наиболее вероятный диагноз — вирилизирующая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников с недостаточностью 21-гидроксилазы (с синдромом потери соли или без него). Чтобы подтвердить этот диагноз, определяют уровень 17альфа-гидроксипрогестерона в сыворотке через 24 ч после рождения или позже. Врожденная гиперплазия коры надпочечников, обусловленная недостаточностью 11бета-гидроксилазы, встречается реже. Признак недостаточности 11бета-гидроксилазы — повышение уровня 11-дезоксикортизола в сыворотке. Еще более редкая причина вирилизирующей формы врожденной гиперплазии коры надпочечников — недостаточность 3бета-гидроксистероиддегидрогеназы. Ее

выявляют по повышению уровней дегидроэпиандростерона или дегидроэпиандростерона сульфата и андростендиона в сыворотке и моче. Кроме того, определяют уровень тестостерона в сыворотке.

6. Если инструментальное и цитогенетическое исследования и определение базальных уровней гормонов не выявили причину нарушений половой дифференцировки, проводят **стимуляционные пробы с ХГ или тетракозактидом**. Эти пробы позволяют:
 - а. Обнаружить блок синтеза кортикостероидов и половых гормонов (по избытку предшественника или недостатку продукта).
 - б. Удостовериться в том, что половые железы функционально полноценны. Возможно, что во время определения базальных уровней половых гормонов отсутствовала физиологическая стимуляция половых желез.

Проведение и оценка результатов стимуляционных проб затруднены тем, что для новорожденных еще не разработаны стандартные протоколы проб и не установлены нормальные показатели. Поэтому **ХГ** обычно применяют в тех же дозах, что и для детей старшего возраста: на протяжении 3 сут **ХГ** вводят в/м в дозе 1000 ед/сут и определяют уровни стероидов в сыворотке на 4-е сутки либо однократно вводят **ХГ** в дозе 5000 ед/м² в/м и определяют уровни стероидов через 72 ч. **Тетракозактид** вводят в/в в дозе 0,25 мг и через 60 мин определяют уровни стероидов в сыворотке. Результаты сравнивают с нормальными показателями для детей старшего возраста, помня, что такая оценка имеет относительную точность. Если стимуляционные пробы не выявили причину аномалий, проводят диагностическую лапаротомию и биопсию половых желез.

7. Если при кариотипе 46,XY вирилизация выражена незначительно, следует заподозрить дисгенезию яичек и исследовать функцию почек, чтобы исключить синдром Дрэша (сочетание нефробластомы, аномалий половых органов и поражения почечных клубочков).
8. Если обнаружены ненормальные внутренние половые органы, то вирилизация у плода женского пола маловероятна. Надо искать другие причины заболевания (см. рис. 19.1).

Б. Половая железа определяется с одной стороны (асимметрия гонад).

Наиболее вероятны смешанная дисгенезия гонад либо истинный гермафродитизм. Нормальные яичники, как правило, не образуют грыж и не опускаются в губно-мошоночные складки. Яички же или овотестис вместе с проводником яичка могут располагаться на любом уровне нормального пути низведения яичек.

1. В первую очередь проводят рентгеноконтрастное исследование внутренних половых органов и УЗИ малого таза и брюшной полости.
2. Цитогенетический анализ может выявить мозаицизм (46,XX/46,XY или 46,XX/45,X). Однако надо помнить, что 80% **истинных гермафродитов**, у которых в одной или двух половых железах одновременно определяются фолликулы и семенные канальцы, имеют кариотип 46,XX.
3. Пол воспитания выбирают не по кариотипу, а по анатомическим критериям с учетом наиболее благоприятного прогноза. Для уточнения анатомического диагноза может потребоваться лапаротомия. Женский пол рекомендуется выбирать в следующих случаях:
 - а. У ребенка с кариотипом 46,XX/46,XY сформированы яичники, матка и половой член.
 - б. Обнаружено яичко, но есть сомнения в том, что половой член будет развиваться нормально.

Если у истинного гермафродита с кариотипом 46,XX и нормальным половым членом отсутствуют внутренние женские половые органы, следует выбрать мужской пол. И наоборот, в некоторых случаях для истинного гермафродита с кариотипом 46,XY лучше выбрать женский пол.

В. Симметричные половые железы в мошонке. Чаще всего это яички или овотестис. Наиболее вероятные диагнозы — синдром неполной маскулинизации, синдром Рейфенштейна, истинный гермафродитизм.

1. Причиной неполной маскулинизации может быть врожденная гиперплазия коры надпочечников, в том числе самая тяжелая сольтеряющая форма — недостаточность 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы. Чтобы избежать криза потери соли и шока, следят за уровнями электролитов.
2. При потере соли ведение больного как в гл. 19, п. II.A.1. Обязательно определяют уровни стероидов в сыворотке. Диагноз сольтеряющей формы врожденной гиперплазии коры надпочечников подтверждается, если:
 - а. Уровень андростендиона понижен на фоне повышенного уровня дегидроэпиандростерона.
 - б. Отношение 17-гидроксипрегненолон/17-гидроксипрогестерон повышено.

3. Проводят инструментальные исследования, в частности УЗИ.

Г. Изолированная микропения. При микропении, не сопровождающейся другими анатомическими аномалиями, следует заподозрить гипопитуитаризм или дефицит тестостерона.

1. У мальчиков с гипопитуитаризмом и микропенией нередко развивается гипогликемия, поэтому такие больные нуждаются в постоянном наблюдении. Для исключения вторичного гипотиреоза определяют уровни тиреоидных гормонов.
2. Дефицит тестостерона может быть обусловлен нарушениями его синтеза в яичках либо нарушениями его действия на ткани-мишени. Нарушение синтеза тестостерона в яичках может сочетаться с сольтеряющей формой врожденной гиперплазии коры надпочечников. Другие причины дефицита тестостерона приведены в табл. 19.2. Труднее всего диагностировать и лечить частичную резистентность к андрогенам. Для подтверждения этого диагноза берут биопсию крайней плоти и исследуют рецепторы андрогенов *in vitro*. Проводят пробное лечение тестостероном: если чувствительность к андрогенам не нарушена, половой член увеличивается.

Д. Аномалии наружных половых органов сочетаются с аномалиями заднего прохода. Следует заподозрить синдромы CHARGE или VACTERL либо транспозицию полового члена и мошонки. Все эти синдромы обусловлены нарушениями формирования клоаки и заднего прохода на ранних стадиях эмбриогенеза.

1. **Синдром CHARGE** обычно возникает спорадически. Компоненты синдрома: **C**oloboma — колобома, **H**eat defect — порок сердца, **A**tresia choanae — атрезия хоан, **R**etarded growth and development — задержка роста и развития, **G**enital anomalies — аномалии наружных половых органов, **E**ar anomalies — аномалии ушей. Иногда имеется гипопитуитаризм.
2. **Синдром VACTERL** чаще спорадический, но может быть обусловлен приемом половых гормонов на ранних сроках беременности. Компоненты синдрома: **V**ertebral anomalies — аномалии позвонков и других костей, **A**nal atresia — атрезия заднего прохода, **C**ardiac defects — пороки сердца, **T**racheo**E**sophageal fistula — трахеопищеводные свищи, **R**adial dysplasia and **R**enal anomalies — дисплазия лучевой кости и аномалии почек, **L**imb anomalies — пороки развития конечностей (например, полидактилия).

3. Транспозиция полового члена может быть изолированной или сочетаться с атрезией заднего прохода.

III. Лечение. Ведение ребенка с наружными половыми органами промежуточного типа — сложная работа, которую надо планировать на несколько лет вперед. Главные составляющие лечения: реконструктивные операции, медикаментозная терапия, психологическая помощь больному и его семье.

А. План реконструктивных операций

1. Девочкам проводят пластику или резекцию клитора. Мы рекомендуем выполнять эти операции между 1,5 и 2 годами. Другие авторы предпочитают более ранние сроки. Но всеми признано, что цель операции — восстановить нормальный вид половых органов до того, как ребенок начнет осознавать свое состояние. Операции по реконструкции влагалища следует отложить до подросткового возраста. Для этой операции требуются трансплантаты фиксированной формы, а в послеоперационном периоде применяют влагалищные расширители. Поэтому успешный исход зависит от сотрудничества больной и ее желания лечиться; в противном случае может возникнуть стеноз влагалища.
2. У мальчиков фаллопластику проводят обычно в несколько этапов, что зависит от степени гипоспадии и степени искривления полового члена. В отсутствие яичек их замещают трансплантатами, выкроенными из мошонки. Мы предпочитаем проводить подросткам одномоментную имплантацию полового члена с протезом взрослого размера после короткого курса андрогенов. Если же ребенок начинает страдать от своей аномалии в более раннем возрасте, операцию делают раньше и применяют протез детского размера.
3. Лечение ребенка с врожденными аномалиями должно быть комплексным.

Б. План комплексного лечения

1. Показания к медикаментозному и хирургическому лечению определяет специалист (обычно — детский эндокринолог). Длительное лечение должно включать регулярные беседы с родителями. Они позволяют родителям лучше понять, что происходит с ребенком, и укрепляют доверие к врачу.
2. Если причина аномалии — аутосомно-рецессивное или сцепленное с X-хромосомой заболевание, показано медико-генетическое консультирование. Может потребоваться обследование родственников (особенно при заболеваниях, обусловленных резистентностью к андрогенам).
3. Длительное лечение и повторные операции — тяжелое испытание для больных и их родственников. Поэтому к ним всегда надо относиться с теплотой и сочувствием.

Литература

1. Gubbay, J, et al. A gene mapping to the sex-determining region of the mouse Y chromosome is a member of a novel family of embryonically expressed genes. *Nature* 346:245, 1990.
2. Koopman P, et al. Male development of chromosomally female mice transgenic for Sry. *Nature* 351:117, 1991.
3. Styne DM. The testes: Disorders of sexual differentiation and puberty. SA Kaplan (ed), *Clinical Pediatric Endocrinology*. Philadelphia: Saunders, 1990. Pp. 367.
4. White PC, et al. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 316:1519, 1580, 1987.
5. Wilson JD. Sexual Differentiation of the gonads and of the reproductive tract. *Biol Neonate* 55:322, 1989.
6. Wolf U. The serologically detected H-Y antigen revisited. *Cytogenet Cell Genet* 80:232, 1998.

Преждевременное половое развитие

I. Общие сведения

А. Определение. Преждевременное половое развитие — это появление всех или некоторых вторичных половых признаков (а в некоторых случаях — и менархе) у девочек младше 8 лет.

Б. Классификация и краткая характеристика (см. табл. 20.1)

1. Истинное преждевременное половое развитие обусловлено ранней активацией гипоталамуса или аденогипофиза, что приводит к избыточной секреции ЛГ и ФСГ. Важнейшие особенности истинного преждевременного полового развития:

а. Всегда **изосексуальное** (соответствует генетическому и гонадному женскому полу).

б. Всегда **полное**, т. е. включает **телархе** (увеличение молочных желез), **адренархе** (лобковое и подмышечное оволосение) и **ускорение роста**.

в. Всегда **завершенное** (преждевременно наступает **менархе**).

2. Ложное преждевременное половое развитие обусловлено автономной избыточной секрецией эстрогенов в надпочечниках или яичниках либо приемом эстрогенов или гонадотропных гормонов. Ложное преждевременное половое развитие, так же как и истинное, сопровождается ускорением роста. В отличие от истинного преждевременного полового развития, ложное преждевременное половое развитие всегда **незавершенное** (преждевременно менархе не наступает) и может быть как изосексуальным, так и гетеросексуальным.

3. Неполное преждевременное половое развитие

а. Изолированное преждевременное телархе.

б. Изолированное преждевременное адренархе.

Неполное преждевременное половое развитие может быть обусловлено как избытком гонадотропных гормонов, так и избытком половых гормонов и **обычно не сопровождается** ускорением роста.

4. Заболевания, сопровождающиеся преждевременным половым развитием: кисты яичников, первичный гипотиреоз, синдромы Мак-Кьюна—Олбрайта и Рассела—Сильвера.

В. Трудности диагноза. Если у девочки младше 8 лет одновременно выявлены телархе, адренархе и ускорение роста, диагноз преждевременного полового развития не вызывает сомнений. В таких случаях остается только выяснить причину заболевания с помощью лабораторных исследований. Однако гораздо чаще врачу приходится сталкиваться всего с одним или двумя симптомами, поскольку они обычно появляются последовательно. Кроме того, каждый из симптомов может быть проявлением полной формы преждевременного полового развития (истинного или ложного), неполного преждевременного полового развития либо других заболеваний. Примеры:

1. При раннем увеличении молочных желез необходимо дифференцировать истинное преждевременное половое развитие, ложное преждевременное половое развитие и изолированное преждевременное телархе.

2. Раннее лобковое оволосение может быть проявлением преждевременного полового развития или изолированного преждевременного адренархе, но встречается и при неклассических формах врожденной гиперплазии коры надпочечников.
3. Ускорение роста наблюдается не только при преждевременном половом развитии, но и при изолированной гиперсекреции СТГ.

При дифференциальной диагностике надо помнить, что полные формы преждевременного полового развития **всегда сопровождаются ускорением роста** (см. рис. 20.1). У девочек с кровянистыми выделениями из влагалища или маточным кровотечением исключают инородное тело и опухоли.

II. Истинное преждевременное половое развитие

А. Этиология и патогенез. Истинное преждевременное половое развитие всегда обусловлено ранней активацией гипоталамо-гипофизарной системы. Причины:

1. Спонтанное усиление секреции гонадолиберина или ЛГ и ФСГ, не связанное с врожденными аномалиями или заболеваниями ЦНС.
2. Гипертрофия или гамартома гипоталамуса.
3. Опухоли и другие заболевания ЦНС, нарушающие равновесие между стимуляцией и торможением секреции гонадотропных гормонов, свойственное препубертатному периоду.
4. Поздно начатое лечение вирилизирующих форм врожденной гиперплазии коры надпочечников. Высокий уровень надпочечниковых андрогенов до лечения стимулирует преждевременное созревание гипоталамо-гипофизарной системы. В то же время избыток андрогенов подавляет секрецию гонадолиберина и гонадотропных гормонов по принципу отрицательной обратной связи. Когда начинают лечение глюкокортикоидами, уровень андрогенов падает и в результате резко усиливается секреция гонадолиберина и гонадотропных гормонов.
5. Лучевая терапия злокачественных новообразований головного мозга. У таких больных избыток гонадотропных гормонов может сопровождаться дефицитом других гормонов аденогипофиза, например СТГ.

Более чем в 90% случаев преждевременное половое развитие у девочек — истинное. Почти во всех этих случаях причину обнаружить не удастся и заболевание считают идиопатическим. Однако современные инструментальные методы (КТ и МРТ) позволяют выявить малейшие аномалии ЦНС, например гамартomu гипоталамуса. Поэтому число диагнозов «идиопатическое преждевременное половое развитие» постепенно уменьшается.

Б. Клиническая картина

1. При истинном преждевременном половом развитии последовательность событий обычно такая же, как в норме: сначала наступает телархе, затем адренархе, затем ускорение роста и, наконец, менархе (см. табл. 20.2). Однако у некоторых больных телархе и менархе могут наступить задолго до адренархе. Это объясняется тем, что секреция эстрогенов в яичниках и секреция андрогенов в надпочечниках регулируются независимо.
2. В норме менархе обычно наступает не раньше чем через 2 года после начала полового развития. При истинном преждевременном половом развитии менархе может наступить гораздо раньше: через 0,5—1 год после начала заболевания.

III. Ложное преждевременное половое развитие

А. Изосексуальное ложное преждевременное половое развитие

1. **Этиология.** Ложное преждевременное половое развитие обусловлено автономной гиперсекрецией эстрогенов в яичниках и надпочечниках либо приемом эстрогенов

или гонадотропных гормонов. Чаще всего источником эндогенных эстрогенов бывают опухоли. Другие причины: первичный гипотиреоз, постоянная активация яичников при синдроме Мак-Кьюна—Олбрайта, синдром Рассела—Сильвера (см. гл. 20, п. V.Б—Г).

2. Клиническая картина. Симптомы такие же, как при истинном преждевременном половом развитии: телархе, ускорение роста, адренархе. Несмотря на отсутствие овуляторных циклов, у некоторых больных появляются маточные кровотечения, часто нерегулярные. Причина отторжения эндометрия — колебания или резкое падение уровня эстрогенов. Последовательность появления симптомов и их выраженность зависят от причины заболевания. Чем больше избыток эстрогенов, тем быстрее и ярче проявляются симптомы.

Б. Гетеросексуальное ложное преждевременное половое развитие. Эта форма преждевременного полового развития характеризуется появлением мужских вторичных половых признаков у девочек из-за избытка андрогенов.

1. Этиология. Самая распространенная причина — легкая вирилизующая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников, в частности — недостаточность 21-гидроксилазы. Другие причины очень редки и включают андрогенсекретирующие опухоли (см. табл. 20.1).

2. Клиническая картина: адренархе, гирсутизм, угри, гипертрофия клитора, изменение голоса, ускорение роста или высокорослость, мужское телосложение. При обследовании следует помнить следующее.

а. Наружные половые органы промежуточного типа у ребенка младшего возраста и гетеросексуальное развитие в препубертатном периоде (истинный гермафродитизм или мужской псевдогермафродитизм) могут быть обусловлены нарушениями половой дифференцировки (см. гл. 19).

б. Гипертрофия клитора может быть вызвана не только вирилизацией, но и новообразованием, например нейрофибромой.

3. Лабораторная диагностика. Уровни тестостерона и дегидроэпиандростерона в сыворотке и 17-кетостероидов в моче, как правило, превышают возрастную норму. Костный возраст значительно опережает паспортный.

IV. Неполное преждевременное половое развитие

А. Изолированное преждевременное телархе. Преждевременное телархе чаще всего встречается у девочек младше 2 лет, но может возникать и позже, особенно после 6 лет. При осмотре и пальпации определяются увеличенные молочные железы (даже у новорожденных). Главная причина преждевременного телархе — постоянно повышенная секреторная активность яичников. Другие причины: периодические выбросы эстрогенов либо повышенная чувствительность молочных желез к эстрогенам. Обычно молочные железы уменьшаются до нормальных размеров в течение года, но в некоторых случаях остаются увеличенными вплоть до пубертатного периода.

Прогноз при изолированном преждевременном телархе благоприятный, лечение не требуется. Родителям объясняют, что это преходящее состояние и вариант нормы, поэтому причин для беспокойства нет. В то же время телархе может оказаться первым симптомом истинного или ложного преждевременного полового развития. Поэтому всех девочек с преждевременным телархе необходимо повторно обследовать два раза в год.

Б. Изолированное преждевременное адренархе. Раннее лобковое и подмышечное оволосение у девочек обусловлено повышенной секрецией надпочечниковых андрогенов в препубертатном периоде. При изолированном преждевременном адренархе гиперсекреция андрогенов имеет преходящий характер, поэтому прогноз благоприятный. Лечение обычно не требуется.

Адренархе может быть первым симптомом изосексуального преждевременного полового развития (вызванного избытком гонадотропных гормонов либо эстрогенов) или гетеросексуального преждевременного полового развития (вызванного вирилизирующим заболеванием, например врожденной гиперплазией коры надпочечников). Чтобы отличить изолированное преждевременное адренархе от истинного или ложного преждевременного полового развития, надо оценить скорость роста ребенка и костный возраст. При преждевременном половом развитии рост значительно ускорен, а костный возраст опережает паспортный. При изолированном преждевременном адренархе костный возраст почти всегда соответствует паспортному. Характерные признаки вирилизирующего заболевания: угри, жирная кожа, гипертрофия клитора, чрезмерное развитие мускулатуры. Без лечения все эти симптомы сохраняются, а в пубертатном периоде к ним присоединяются гирсутизм и аменорея.

V. Заболевания, сопровождающиеся преждевременным половым развитием

А. Кисты яичников могут быть причиной истинного преждевременного полового развития и преждевременного телархе. Кисты яичников нередко обнаруживают и у здоровых девочек препубертатного возраста.

1. Этиология. Киста развивается из незрелого фолликула. В норме фолликул сначала увеличивается в размерах, а затем атрофируется. Если фолликул продолжает расти, формируется киста. Ненормальный рост фолликула обусловлен выбросами гонадотропных гормонов. Эти выбросы происходят как в норме, так и при нарушениях полового развития. Поэтому наличие кисты яичника само по себе не является признаком патологии и не указывает на ее причину.

2. Диагностика и лечение. Кисты яичника обнаруживают при УЗИ малого таза. В большинстве случаев кисты самопроизвольно регрессируют, даже при истинном преждевременном половом развитии. Обычно при повторном УЗИ (через 2—3 мес) выясняется, что киста уменьшилась и не требует лечения. Поэтому кисту удаляют только при разрыве или перекруте ножки.

Б. Первичный гипотиреоз. Согласно нашим наблюдениям, первичный гипотиреоз и преждевременное половое развитие сочетаются очень редко. Другие авторы, напротив, полагают, что это достаточно распространенное сочетание.

1. Этиология и патогенез неясны. Предполагают, что при дефиците тиреоидных гормонов стимулируется секреция не только тиролиберина, но и гонадолиберина. Поэтому усиление секреции ТТГ сопровождается усилением секреции гонадотропных гормонов. Действительно, у больных повышено содержание ЛГ, ФСГ, пролактина и альфа-субъединиц ЛГ, ФСГ и ТТГ.

2. Клиническая картина. При первичном гипотиреозе преждевременное половое развитие проявляется только увеличением молочных желез и изредка — галактореей. Преждевременное адренархе и ускорение роста отсутствуют. Часто выявляют поликистозные яичники.

3. Лечение гипотиреоза тиреоидными гормонами нормализует уровень ТТГ и половое развитие. Если кисты яичников не рассасываются самопроизвольно, показано лечение медроксипрогестероном.

В. Синдром Мак-Кьюна—Олбрайта

1. Клиническая картина. Главные компоненты синдрома: преждевременное половое развитие; светло-коричневая пятнистая пигментация кожи, напоминающая географическую карту; полиоссальная фиброзная остеодисплазия. Могут встречаться и другие эндокринные заболевания: тиреотоксикоз, синдром Кушинга, акромегалия. Преждевременное половое развитие при синдроме Мак-Кьюна—Олбрайта начинается позже и протекает медленнее, чем другие формы преждевременного

полового развития. Как правило, первым проявлением оказываются **маточные кровотечения**. Они появляются задолго до наступления телархе и адренархе. Маточные кровотечения вызваны кратковременным повышением уровней эстрогенов. У некоторых больных повышены уровни гонадотропных гормонов. В таких случаях наблюдается истинное преждевременное половое развитие.

2. Этиология. Эндокринные нарушения при синдроме Мак-Кьюна—Олбрайта вызваны мутациями белка $G_{\text{сальфа}}$, сопрягающего рецепторы ЛГ и ФСГ с аденилатциклазой в клетках яичников. Мутантный белок постоянно активирует аденилатциклазу, внутриклеточный уровень цАМФ повышается, и секреция эстрогенов усиливается в отсутствие гонадотропных гормонов. Предполагают, что мутации $G_{\text{сальфа}}$ происходят на ранних стадиях эмбриогенеза. В результате образуются клоны клеток, несущих мутантные белки.

3. Лечение. Этиологические методы терапии не разработаны. Применение аналогов гонадолиберина бессмысленно, поскольку секреция эстрогенов не связана с избытком гонадотропных гормонов. Поэтому для лечения преждевременного полового развития используют медроксипрогестерона ацетат. При тяжелом поражении костей этот препарат применяют с осторожностью, так как он вызывает гипокальцемию.

Г. Синдром Рассела—Сильвера. Это врожденное заболевание, характеризующееся внутриутробной задержкой развития, поздним закрытием большого родничка и нарушениями формирования скелета в раннем детском возрасте. Причина преждевременного полового развития — избыток гонадотропных гормонов. У больных своеобразное треугольное лицо, рост не превышает 155 см, нередко наблюдается асимметрия туловища и конечностей. Поскольку преждевременное половое развитие начинается относительно поздно (в 5—6 лет), лечение аналогами гонадолиберина нецелесообразно.

VI. Обследование. Начинают со сбора анамнеза и физикального исследования. При осмотре оценивают половое развитие и ищут внешние признаки, которые могут указать на причину заболевания. Важнейший элемент физикального исследования — оценка скорости роста. При каждом осмотре рост записывают в таблице или отмечают на диаграмме физического развития и сравнивают с предшествующими показателями. Объем и тактика обследования зависят в первую очередь от клинической картины.

А. Обнаружено только преждевременное увеличение молочных желез либо преждевременное лобковое или подмышечное оволосение. Следует заподозрить изолированное преждевременное телархе либо изолированное преждевременное адренархе и исключить преждевременное половое развитие.

1. При сборе анамнеза выясняют, когда родители впервые заметили увеличение молочных желез (например, сразу после рождения). Нужно узнать, не получала ли девочка или ее мать половые гормоны или гонадотропные гормоны.

2. Если ускорения роста нет (показатели роста сохраняются на уровне одного и того же перцентиля для данного возраста), дальнейшее обследование не требуется. Однако необходимо следить за развитием молочных желез и оволосения, появлением других признаков полового созревания и скоростью роста.

3. Если у девочки с ускоренным развитием молочных желез рост несколько превышает возрастную норму, а как она росла раньше — неизвестно, **определяют костный возраст** по рентгенограмме левой кисти и запястья. При изолированном преждевременном телархе и изолированном преждевременном адренархе костный возраст соответствует паспортному, а при преждевременном половом развитии опережает его.

4. Чтобы отличить изолированное преждевременное телархе от преждевременного полового развития, оценивают секрецию эстрогенов и их действие на слизистую влагалища. Для этого измеряют **уровень эстрадиола в сыворотке или плазме** (см. табл. 20.3) и исследуют **мазок из преддверия влагалища**. Мазок берут ватным тампоном либо промывают преддверие влагалища теплым физиологическим раствором и берут аспират. **Нельзя** брать мазок или аспират из влагалища. Мазок или аспират наносят на предметное стекло, подсушивают и фиксируют спиртом. Эффект эстрогенов оценивают по соотношению базальных, промежуточных и поверхностных эпителиальных клеток. Чем больше поверхностных и чем меньше базальных клеток, тем сильнее эффект эстрогенов.

При преждевременном телархе уровень эстрадиола соответствует препубертатному периоду или слегка повышен; в мазке преобладают базальные клетки. При преждевременном половом развитии уровень эстрадиола значительно повышен и соответствует пубертатному или зрелому возрасту; в мазке преобладают поверхностные клетки.

5. Чтобы подтвердить преждевременное адренархе у девочек с ранним оволосением, определяют **уровни дегидроэпиандростерона или дегидроэпиандростерона сульфата в сыворотке**. Дегидроэпиандростерон — это слабый андроген, а дегидроэпиандростерона сульфат почти не оказывает андрогенного действия. В норме уровни этих гормонов повышаются еще до появления лобкового и подмышечного оволосения (т. е. в самом начале пубертатного периода). Определение дегидроэпиандростерона сульфата более информативно, так как он циркулирует в крови дольше, чем дегидроэпиандростерон. Поэтому повышение концентрации дегидроэпиандростерона сульфата можно обнаружить до того, как концентрация дегидроэпиандростерона превысит уровень, характерный для препубертатного периода. При преждевременном адренархе уровни дегидроэпиандростерона и дегидроэпиандростерона сульфата повышаются и соответствуют раннему пубертатному периоду.

Б. Обнаружено преждевременное увеличение молочных желез либо преждевременное лобковое или подмышечное оволосение; имеется ускорение роста. Если костный возраст опережает паспортный либо обнаружено ускорение роста или другие симптомы, указывающие на более тяжелое нарушение, чем изолированное преждевременное телархе или адренархе, следует заподозрить преждевременное половое развитие. Диагноз уточняют с помощью **пробы с гонадолиберин**ом.

1. Методика. Устанавливают катетер в периферическую вену и берут кровь для определения уровней ЛГ и ФСГ. Струйно вводят гонадорелин в дозе 25—50 мкг/м² (обычно 100 мкг). На протяжении 60—120 мин с интервалами 15—20 мин берут кровь для определения уровней ЛГ и ФСГ.

2. Оценка результатов (см. рис. 20.2)

а. Норма. У здоровых девочек в препубертатном периоде уровень ЛГ после введения гонадолиберина возрастает в 2—4 раза, а в пубертатном периоде — в 8—10 раз. Секреция ФСГ также усиливается в ответ на гонадолиберин, однако разница между препубертатным и пубертатным периодами не так велика. Поэтому изменения уровня ФСГ — менее надежный показатель функциональной зрелости гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы.

б. Истинное преждевременное половое развитие. Секреторная реакция на гонадолиберин (особенно секреция ЛГ) резко усилена и соответствует

пубертатному периоду. Это означает, что гипоталамо-гипофизарно-гонадная система достигла функциональной зрелости.

в. Ложное преждевременное половое развитие. Секреторная реакция на гонадолиберин нормальная (соответствует препубертатному периоду).

В. Обнаружено преждевременное лобковое или подмышечное оволосение в сочетании с гипертрофией клитора или другими признаками вирилизации.

Следует заподозрить гетеросексуальное ложное преждевременное половое развитие. Оно обусловлено избытком надпочечниковых и яичниковых эстрогенов и андрогенов. Главный биохимический признак гетеросексуального ложного преждевременного полового развития — **повышение уровней дегидроэпиандростерона, дегидроэпиандростерона сульфата, андростендиона и тестостерона** в сыворотке. Возможные причины: вирилизирующие формы врожденной гиперплазии коры надпочечников или опухоли надпочечников, опухоли яичников. При легких формах врожденной гиперплазии коры надпочечников вирилизация вначале незначительная, но впоследствии прогрессирует.

Г. Обнаружено преждевременное увеличение молочных желез, преждевременное лобковое или подмышечное оволосение и ускорение роста. Диагноз преждевременного полового развития не вызывает сомнений. Цель обследования — установить форму заболевания и выявить его причину.

1. Анамнез. Родителей спрашивают, когда у дочери началось ускорение роста и появились другие признаки преждевременного полового развития. Необходимо узнать, не страдала ли девочка заболеваниями ЦНС и не получала ли гормональную терапию. Выясняют также особенности роста и развития родителей. Наследственное преждевременное половое развитие характерно для мальчиков, но встречается и у девочек.

2. Физикальное исследование: антропометрия, офтальмологическое, дерматологическое и неврологическое обследования и оценка полового развития (см. табл. 20.2). Оценка полового развития включает осмотр наружных половых органов и слизистой влагалища, определение размеров клитора и молочных желез и УЗИ малого таза. Если нет возможности сделать УЗИ, проводят бимануальное ректальное исследование. Признаки избытка эстрогенов — бледно-розовый цвет преддверия влагалища, розовый цвет слизистой влагалища, увеличение малых половых губ. Все эти признаки обусловлены тем, что избыток эстрогенов стимулирует пролиферацию клеток слизистой. На коже могут быть угри или пятна. Выявляют также симптомы гипотиреоза.

3. Лабораторная и инструментальная диагностика

а. Определяют уровни гонадотропных гормонов, эстрогенов и андрогенов и сравнивают их с возрастными нормами (см. табл. 20.3). Уровни ЛГ, ФСГ и эстрадиола отражают состояние гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Уровни этих гормонов могут соответствовать препубертатному или пубертатному периоду, иметь промежуточные значения либо превышать физиологические нормы. Концентрация дегидроэпиандростерона и дегидроэпиандростерона сульфата в сыворотке и 17-кетостероидов в моче — это показатель секреторной активности надпочечников. Определение концентрации андростендиона менее информативно, так как этот гормон секретируется как в надпочечниках, так и в яичниках.

б. По рентгенограмме левой кисти и запястья определяют костный возраст и сравнивают его с паспортным.

- в. Цитологическое исследование** слизистой преддверия влагалища проводят как описано выше (см. гл. 20, п. VI.A.4). При избытке эстрогенов в препубертатном периоде увеличивается относительное число поверхностных клеток.
- г. Пробу с гонадолиберин** используют для подтверждения диагноза истинного преждевременного полового развития (см. гл. 20, п. VI.B и рис. 20.2). При истинном преждевременном половом развитии секреция ЛГ и ФСГ значительно усиливается после введения гонадолиберина.
- д. Рентгенография черепа** показана при подозрении на синдром Мак-Кьюна—Олбрайта, а также при наличии неврологических симптомов и нарушениях зрения.
- е. КТ и МРТ головы**, включая горизонтальное изображение турецкого седла и области гипоталамуса, проводят, когда причина преждевременного полового развития остается неясной. Некоторые аномалии ЦНС выявляются только этими методами.
- ж. При УЗИ малого таза и брюшной полости** оценивают форму, размеры и симметричность яичников, надпочечников и матки.
- з. ЭЭГ.** У большинства больных с идиопатическим истинным преждевременным половым развитием выявляются нарушения ЭЭГ, но они неспецифичны, поэтому не имеет смысла проводить это исследование.
- и. Дополнительные исследования** проводят по показаниям. При подозрении на гипотиреоз оценивают функцию щитовидной железы; при подозрении на синдром Мак-Кьюна—Олбрайта проводят рентгенографию трубчатых костей.

VII. Лечение

А. Изолированное преждевременное телархе или адренархе. Медикаментозное лечение не требуется. Необходимы только повторные осмотры на протяжении 1—2 лет. Периодичность осмотров — 4—8 мес. Ребенок и родители нуждаются в моральной и психологической поддержке. Родителям объясняют, что состояние их дочери — вариант нормы, что это состояние преходящее и не опасное для здоровья и будущей жизни.

Б. Изосексуальное преждевременное половое развитие

1. Общие цели лечения

- а.** Половое развитие больной резко опережает ее интеллектуальное развитие. В результате затрудняется общение со сверстниками, нарушается формирование личности. Если появляются овуляторные циклы, больная может забеременеть. Раннее развитие сексуальности повышает риск беременности. Поэтому необходимо задержать половое созревание, остановить менархе и добиться обратного развития вторичных половых признаков.
- б.** Избыток половых гормонов, особенно эстрадиола, вызывает не только ускорение роста длинных костей, но и преждевременное закрытие эпифизарных зон роста. В детстве больные выше своих сверстников, а в зрелом возрасте им угрожает низкорослость. Поэтому при лечении надо стремиться снизить скорость роста до возрастной нормы.

2. Психологическая помощь включает половое воспитание больной и беседы с родственниками о причинах и проявлениях болезни и о планах ее лечения.

3. Этиологическое лечение

- а.** Удаление гормонально-активных опухолей ЦНС, яичников или надпочечников, а также эктопических ЛГ- или ФСГ-секретирующих опухолей.
- б.** Если причина — прием гонадотропных или стероидных гормонов, их отменяют.

в. При первичном гипотиреозе заместительная терапия тиреоидными гормонами подавляет избыточную секрецию тиролиберина и ТТГ; одновременно замедляется половое развитие, а его симптомы исчезают.

4. Медикаментозное лечение истинного преждевременного полового развития должно быть направлено на подавление импульсной секреции гонадотропных гормонов. Ранее с этой целью использовали медроксипрогестерона ацетат, даназол и ципротерона ацетат. С помощью этих препаратов удавалось прекратить менструации, но не удавалось нормализовать рост и вызвать обратное развитие вторичных половых признаков. Поэтому в последнее время для лечения истинного преждевременного полового развития все шире применяют аналоги гонадолиберина.

а. Если единственная цель лечения — прекращение менструаций, назначают **медроксипрогестерона ацетат** внутрь в дозе 10—100 мг/сут (обычно 20—30 мг/сут) либо в/м в дозе 100—200 мг 1 раз в 2 нед. По мере необходимости дозы увеличивают. Побочные эффекты: экзогенный синдром Кушинга, угнетение секреции АКТГ и кортизола. Эти эффекты обусловлены глюкокортикоидными свойствами препарата.

б. Аналоги гонадолиберина

1) Механизм действия — см. гл. 50, п. IV.Г.2.а. Аналоги гонадолиберина подавляют импульсную секрецию ЛГ и ФСГ. В результате снижается секреция эстрогенов в яичниках, рост и половое развитие приостанавливаются. Скорость роста снижается до величины, характерной для препубертатного периода, т. е. приходит в соответствие с низкими уровнями половых гормонов. Менструации прекращаются, вторичные половые признаки не прогрессируют или подвергаются обратному развитию. В течение 1-го месяца лечения может возникнуть маточное кровотечение, вызванное резким прекращением секреции эстрогенов. Аналоги гонадолиберина не вызывают побочных эффектов. Изредка наблюдаются реакции на компоненты лекарственных форм. Вскоре после отмены лечения половое развитие возобновляется. Пока не установлено, как аналоги гонадолиберина влияют на окончательный рост.

2) Препараты

а) Лейпрорелина ацетат в суспензии: 300 мкг/кг, 1 раз в 28 сут, в/м.

б) Нафарелина ацетат: 1600 мкг/сут в 2 приема, интраназально.

в) Деслорелин: 4 мкг/кг, 1 раз в сутки, в одно и то же время, в/м.

г) Гистрелина ацетат: 10 мкг/кг, 1 раз в сутки, в одно и то же время, в/м.

Для полного подавления секреции гонадотропных гормонов дозы постепенно увеличивают.

5. Оценка эффективности лечения. Измеряют уровни гонадотропных и стероидных гормонов, проводят пробу с гонадолиберином. Оценивают скорость роста, костный возраст, первичные и вторичные половые признаки. Если лечение правильное, уровни ЛГ и ФСГ после стимуляции гонадолиберином не превышают нижней границы нормы, соответствующей препубертатному периоду. Уровень эстрадиола также должен снизиться до препубертатных значений.

В. Гетеросексуальное преждевременное половое развитие. После излечения врожденной гиперплазии коры надпочечников вирилизация исчезает. Если вирилизация вызвана опухолью надпочечника или яичника, показано хирургическое вмешательство.

Задержка полового развития

VIII. Общие сведения. Главные признаки **задержки полового развития** — это отсутствие телархе и адренархе к 13 годам и отсутствие менархе к 15 годам. Если половое развитие начинается своевременно, но в течение 5 лет менструации не наступают, говорят об **изолированной задержке менархе**. Кроме того, выделяют **неполное половое развитие**. Оно характеризуется своевременным появлением одних и отставанием других вторичных половых признаков и, как правило, задержкой менархе. Задержка полового развития, изолированная задержка менархе и неполное половое развитие обусловлены дефицитом половых гормонов — гипогонадизмом. Классификация и этиология форм задержки полового развития приведены в табл. 20.4.

IX. Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм

А. Этиология и патогенез. Первичный гипогонадизм вызван врожденными или приобретенными заболеваниями яичников (см. табл. 20.4). Отличительный признак первичного гипогонадизма — повышенный уровень ЛГ и ФСГ.

Б. Синдром Тернера — самая частая причина первичного гипогонадизма. Встречается только у девочек.

1. Генетика. В 60% случаев синдром обусловлен полной моносомией X-хромосомы (кариотип 45,X); в 20% случаев — мозаицизмом (например, 45,X/46,XX) и в остальных случаях — абберацией одной из X-хромосом. У больных с мозаицизмом встречаются клоны клеток, содержащих Y-хромосому (45,X/46,XY). Иногда наблюдаются транслокации между X-хромосомой и аутосомами (см. также гл. 4, п. V.Б.1).

2. Клиническая картина. Синдром характеризуется множественными пороками развития скелета и внутренних органов. Важнейшие признаки: низкорослость и дисгенезия или полное отсутствие яичников (на их месте находят недифференцированные тяжевидные зачатки, не содержащие фолликулов). Другие признаки: короткая шея с крыловидными складками; характерное «старушечье» лицо; микрогнатия; оттопыренные, низко расположенные уши; готическое небо; низкая линия роста волос на затылке; бочкообразная или плоская грудная клетка; широко расставленные, недоразвитые соски; непропорционально маленькие ноги, O-образное искривление рук (деформация локтевых суставов), X-образное искривление ног; лимфатические отеки кистей и стоп; множественные пигментные невусы; уплощенные ногти на руках.

3. Биохимические признаки. Уровни ЛГ и ФСГ значительно повышены в первые 3—4 года жизни, к 5—8 годам они снижаются до возрастной нормы, а позже вновь возрастают (сначала ФСГ, затем ЛГ). При обследовании по поводу задержки полового развития выявляется именно это повторное повышение.

4. Другие особенности синдрома. Тяжевидные гонады у больных с кариотипом 45,X или мозаицизмом 45,X/46,XX не подвержены злокачественному перерождению. У больных с мозаицизмом 45,X/46,XY в зачатках половых желез может присутствовать гормонально-активная ткань яичек, поэтому повышен риск гонадобластомы. В таких случаях зачатки половых желез надо удалять. Удаление половых желез показано также больным, у которых при цитогенетическом исследовании Y-хромосома не выявлена, но при молекулярно-генетическом исследовании обнаружен **ген SRY**, кодирующий фактор развития яичка (см. гл. 19, п. I.Б).

5. Дифференциальная диагностика. Синдром Тернера нужно отличать от смешанной дисгенезии гонад, чистой дисгенезии гонад 46,XX и 46,XY и синдрома Нуна.

- а. При смешанной дисгенезии гонад с одной стороны выявляется яичко, а с другой — тяжевидная гонада.
- б. При чистой дисгенезии гонад с двух сторон выявляются тяжевидные гонады, но кариотип нормальный: 46,XX либо 46,XY.
- в. Синдром Нунан по клинической картине очень близок к синдрому Тернера. В отличие от синдрома Тернера, синдром Нунан встречается у обоих полов. Это моногенное заболевание с аутосомно-доминантным наследованием; при цитогенетическом исследовании аномалии кариотипа не выявляются. У девочек с синдромом Нунан функция яичников, как правило, не нарушена; иногда снижены уровни гонадотропных гормонов.

Х. Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм. Различают преходящий и хронический дефицит гонадотропных гормонов (см. табл. 20.4). Преходящий дефицит наблюдается при конституциональной задержке полового развития, недоедании и после тяжелых заболеваний. Хронический дефицит обусловлен врожденными и приобретенными заболеваниями гипоталамо-гипофизарной системы.

А. Изолированный дефицит гонадотропных гормонов. Под этим названием объединяют группу заболеваний, которые характеризуются пониженными уровнями ЛГ и ФСГ в сыворотке и нормальными уровнями других гормонов аденогипофиза и проявляются гипогонадизмом. Почти всегда причиной изолированного дефицита гонадотропных гормонов является патология гипоталамуса и лишь в редких случаях — патология аденогипофиза. Врожденный изолированный дефицит гонадотропных гормонов гипоталамической природы может быть самостоятельным заболеванием, но чаще сочетается с другими аномалиями развития: голопрозэнцефалией, односторонней агенезией почки, нейросенсорной тугоухостью.

Б. Синдром Кальмана. Это самый распространенный вариант изолированного дефицита гонадотропных гормонов и самая частая причина врожденного вторичного гипогонадизма. Синдром Кальмана обусловлен пороками развития переднего мозга, в частности — нарушением миграции гонадолиберинсекретирующих нейронов в обонятельные луковицы и впоследствии в гипоталамус. Эти анатомические аномалии приводят к дефициту гонадолиберина или к нарушению ритма его секреции. В результате нарушается секреция эстрогенов. Наследование Х-сцепленное рецессивное или аутосомно-доминантное. Клинические проявления: задержка полового развития или изолированная задержка менархе, нарушения обоняния (аносмия или гипосмия). У некоторых больных наблюдаются тяжелые аномалии головного мозга и черепа по средней линии, например расщелины твердого неба. Биохимические признаки: сниженные уровни ЛГ и ФСГ. Синдром Кальмана чаще встречается у мальчиков.

XI. Изолированная задержка менархе (изолированная первичная аменорея)

А. Этиология. Изолированная задержка менархе может быть вызвана как первичным, так и вторичным гипогонадизмом (см. табл. 20.4). Распространенная причина изолированной задержки менархе — тестикулярная феминизация.

Б. Тестикулярная феминизация. Это заболевание, называемое также синдромом полной резистентности к андрогенам, обусловлено нарушением действия тестостерона. Причина — отсутствие или структурные дефекты рецепторов андрогенов в клетках-мишенях. Кариотип при тестикулярной феминизации мужской (46,XY), но фенотип женский, поскольку во внутриутробном периоде не развиваются наружные мужские половые органы, а в пубертатном периоде — вторичные мужские половые признаки. У взрослых больных лобковое и подмышечное оволосение скудное или отсутствует; молочные железы сформированы по женскому типу и обычно хорошо развиты, что обусловлено превращением андрогенов в эстрогены в периферических тканях. Как

правило, диагноз устанавливают в грудном или раннем детском возрасте, когда в паховой грыже у девочки обнаруживают яичко. Яички могут находиться и в паховых каналах или в половых губах. Иногда тестикулярную феминизацию выявляют у девочки пубертатного возраста при обследовании по поводу задержки менархе или у взрослой женщины с первичной аменореей. Влагалище оканчивается слепо, внутренние половые протоки (матка, маточные трубы, семявыносящий и семявыбрасывающий протоки) не развиваются. Отсутствие внутренних половых протоков объясняется тем, что в эмбриогенезе фактор регрессии мюллеровых протоков вырабатывается клетками Сертоли в нормальных количествах, но резистентность к андрогенам препятствует формированию вольфовых протоков.

В пубертатном возрасте уровни ЛГ и ФСГ в сыворотке нормальные или повышены, уровень тестостерона в сыворотке повышен. Уровни эстрогенов несколько выше, чем у здоровых мальчиков с нормальным кариотипом. В пубертатном периоде возможен рак яичка, поэтому показана профилактическая орхиэктомия.

XII. Неполное половое развитие. При неполном половом развитии появляются отдельные вторичные половые признаки, но затем их формирование замедляется. Удлиняется период между началом полового созревания и наступлением менархе. Неполное половое развитие чаще конституциональное (вариант нормы), но может быть вызвано первичным или вторичным гипогонадизмом. Неполное половое развитие следует отличать от позднего наступления менархе (вариант нормы). Даже у здоровых девочек менархе может наступить через 5 лет после начала полового развития и даже позже, причем фертильность в зрелом возрасте не нарушается. Вариантом нормы считаются и нерегулярные или редкие менструации и ановуляторные циклы в течение трех и более лет после наступления менархе.

XIII. Обследование

А. Анамнез. Собирают следующие сведения:

1. Скорость роста и прибавки в весе (см. рис. 20.1).
2. Перенесенные и сопутствующие хронические заболевания, в том числе заболевания ЖКТ (например, болезнь Крона) и эндокринных желез (вторичный гипотиреоз, вторичная надпочечниковая недостаточность, несахарный диабет).
3. Прием лекарственных средств, хирургические вмешательства, лучевая и химиотерапия.
4. Семейный анамнез (прежде всего — особенности роста и полового развития родителей).
5. Нарушения обоняния.

Б. Физикальное исследование. Жалобы девочки или ее родителей нередко бывают преувеличенными или необоснованными. Поэтому физикальное исследование проводят очень внимательно. Оценивают общее состояние, половое развитие, рост, соотношение длин верхней и нижней частей тела. Для оценки неврологического статуса осматривают глазное дно, исследуют поля зрения и обоняние. Отмечают признаки синдрома Тернера (см. гл. 20, п. II.Б) и других наследственных синдромов.

В. Лабораторная и инструментальная диагностика включает определение гонадотропных гормонов, кортикостероидов и яичниковых стероидов, стимуляционные гормональные пробы, определение костного возраста и цитогенетические исследования. Начинают с самого простого и дешевого исследования — измерения базальных уровней ЛГ и ФСГ.

1. **Базальные уровни ЛГ и ФСГ ниже возрастной нормы.** Это признак вторичного гипогонадизма. Однако уровни ЛГ и ФСГ могут временно снижаться и при чрезмерных физических нагрузках, стрессе, голодании и тяжелых

сопутствующих заболеваний. Если эти причины исключены, выясняют, чем вызван вторичный гипогонадизм: функциональной незрелостью гипоталамо-гипофизарной системы или заболеванием гипоталамуса или гипофиза.

а. Определение костного возраста по рентгенограммам левой кисти и запястья позволяет оценить зрелость гипоталамо-гипофизарной системы.

- 1) Костный возраст ≥ 13 лет (соответствует пубертатному периоду): снижение уровней ЛГ и ФСГ обусловлено заболеванием гипоталамуса или гипофиза. Показаны КТ или МРТ головы.
- 2) Костный возраст значительно отстает от паспортного (например, костный возраст — 12 лет; паспортный — 16 лет): снижение уровней ЛГ и ФСГ обусловлено заболеванием гипоталамуса или гипопитуитаризмом. Показано определение уровней СТГ, ТТГ, АКТГ, пролактина, АДГ, гормонов гипоталамуса.
- 3) Костный возраст < 10 —11 лет (соответствует препубертатному периоду): отличить незрелость гипоталамо-гипофизарной системы от заболевания гипоталамуса или гипофиза невозможно.
- 4) Костный возраст соответствует началу пубертатного периода, но анатомические аномалии гипоталамуса и гипофиза не выявлены: проводят дополнительные гормональные исследования (пробу с гонадолиберинном, оценку импульсной секреции ЛГ).

б. Проба с гонадолиберинном (см. рис. 20.2) далеко не всегда помогает выявить причину задержки полового развития. Методика пробы описана выше (см. гл. 20, п. VI.Б.1 и приложение А, п. V.Б).

- 1) Отсутствие повышения уровней ЛГ и ФСГ в ответ на введение гонадолиберина указывает на гипопитуитаризм или апитуитаризм. Гипопитуитаризм может быть обусловлен опухолью, например краниофарингиомой. Апитуитаризм чаще всего бывает следствием аплазии или разрушения гипофиза (при гипофизэктомии, облучении). Врожденный апитуитаризм встречается очень редко и проявляется настолько яркими симптомами, что специальные гормональные исследования не требуются.
- 2) Повышение уровней ЛГ и ФСГ в ответ на введение гонадолиберина свидетельствует о способности гипофиза реагировать на стимуляцию, но не позволяет различить функциональную незрелость и заболевания гипоталамуса.

в. Оценка импульсной секреции ЛГ. Перед сном устанавливают постоянный катетер в периферическую вену и каждые 10—20 мин берут кровь для определения ЛГ.

- 1) Периодические повышения уровня ЛГ свидетельствуют о функциональной зрелости гипоталамуса (об импульсной секреции гонадолиберина).
- 2) Отсутствие повышений уровня ЛГ — признак вторичного гипогонадизма. Следует помнить, что отсутствие выбросов ЛГ характерно для препубертатного периода.

Планируя это исследование, надо учитывать его высокую стоимость. Кроме того, оно не позволяет с полной уверенностью исключить вторичный гипогонадизм, потому что у некоторых больных происходят эпизодические выбросы ЛГ.

2. Базальные уровни ЛГ и ФСГ выше возрастной нормы. Повышение уровней ЛГ и ФСГ указывает на первичный гипогонадизм.

- а. Если причина первичного гипогонадизма известна (яичники удалены, лучевая терапия или химиотерапия опухоли яичника), дальнейшее обследование не требуется.
- б. **Проба с гонадолиберин** показана в тех случаях, когда уровни ЛГ и ФСГ незначительно превышают возрастную норму или находятся на ее верхней границе. Даже при легком избытке ЛГ и ФСГ секреторная реакция выражена гораздо сильнее, чем в норме.
- в. **Цитогенетическое исследование** проводят, чтобы исключить чистую дисгенезию гонад 46,XY и варианты синдрома Тернера с минимальными клиническими проявлениями.
- г. **Определение аутоантител к антигенам яичников** показано при подозрении на аутоиммунную природу яичниковой недостаточности. Выявляют сопутствующие аутоиммунные заболевания других эндокринных желез.
- д. **Уровни кортикостероидов** определяют у больных с симптомами врожденной гиперплазии коры надпочечников. При ней стероидогенез нарушен как в надпочечниках, так и в яичниках, однако дефицит кортикостероидов проявляется тяжелыми метаболическими нарушениями уже в грудном или младшем детском возрасте, а дефицит яичниковых эстрогенов проявляется задержкой полового развития только в пубертатном периоде. Чтобы установить, какой этап стероидогенеза блокирован, выясняют, какие гормоны находятся в недостатке, а какие — в избытке. Формы врожденной гиперплазии коры надпочечников, сопровождающиеся задержкой полового развития (см. также гл. 15):

1) Недостаточность 17альфа-гидроксилазы

- а) При нарушении **17-гидроксилазной активности** фермента уровни прегненолона и прогестерона в сыворотке повышены; уровни всех 17альфа-гидроксилированных стероидов понижены, а их секреция в ответ на тетракозактид или ХГ ослаблена или отсутствует. Могут быть повышены уровни 11-дезоксикортикостерона и 18-гидроксикортикостерона. У многих больных имеется артериальная гипертония.
- б) При нарушении **17,20-лиазной активности** уровень прегненолона нормальный или слегка повышен; уровни 17-гидроксипрогестерона, 17-гидроксипрегненолона и прогестерона повышены.

2) Недостаточность 20,22-десмолазы (врожденная липоидная гиперплазия надпочечников) приводит к дефициту всех кортикостероидов и гормонов половых желез. Характерный биохимический признак — снижение уровней всех промежуточных метаболитов стероидогенеза. Эта форма врожденной гиперплазии коры надпочечников обычно проявляется уже у новорожденного признаками надпочечниковой недостаточности.

- 3) Задержка или неполное половое развитие встречаются также при недостаточности 17бета-гидроксистероиддегидрогеназы, 3бета-гидроксистероиддегидрогеназы и ароматазы.

Г. Дополнительные исследования при изолированной задержке менархе

1. Проводят влагалищное или ректальное исследование и УЗИ для выявления аномалий влагалища, матки и яичников.
2. Если матка отсутствует, для исключения тестикулярной феминизации исследуют кариотип.
3. Если при высоком уровне ЛГ и нормальном или умеренно повышенном уровне ФСГ исключены беременность и тестикулярная феминизация, следует заподозрить

первичную яичниковую недостаточность (первичный гипогонадизм) или синдром поликистозных яичников.

4. Если обнаружена матка, уровни эстрогенов в сыворотке нормальные и при цитологическом исследовании слизистой влагалища подтвержден эффект эстрогенов (см. гл. 20, п. VI.A.4), показана **стимуляционная проба с прогестероном**.
 - а. Назначают медроксипрогестерона ацетат, 10 мг/сут внутрь в течение 10 сут.
 - б. Кровотечение через 3—10 сут после начала приема препарата свидетельствует о том, что эндометрий реагирует на эстрогены. Это означает, что уровень ЛГ и ФСГ достаточен для нормальной секреции эстрогенов и аменорея обусловлена нарушением овуляции и образования желтого тела.
 - в. Отсутствие кровотечения предполагает либо дефицит ЛГ и ФСГ, либо гипоплазию эндометрия. Чтобы исключить гипоплазию эндометрия, проводят **стимуляционную пробу с эстрогенами и прогестагенами**: после приема эстрогенов в комбинации с прогестагенами у девочек с нормальным эндометрием наступает кровотечение.

XIV. Лечение

- А. **Преходящий дефицит гонадотропных гормонов**, вызванный чрезмерной физической нагрузкой, стрессом или сопутствующими заболеваниями, не требует заместительной терапии. Необходимо устранить причину преходящего дефицита ЛГ и ФСГ.
- Б. **Первичный и вторичный гипогонадизм** лечат одинаково. Половое развитие индуцируют и поддерживают с помощью **половых гормонов**. При планировании медикаментозного лечения принимают во внимание сопутствующие эндокринные заболевания, учитывают все социальные и психологические трудности и прогнозируют окончательный рост больной. Врач должен обсудить план лечения с больной и ее родителями.
 1. **Начало лечения.** Этинилэстрадиол, 0,02—0,1 мг/сут, или конъюгированные эстрогены, 0,3—1,25 мг/сут, назначают внутрь либо используют пластыри с эстрадиолом (0,05—0,1 мг, 1 или 2 раза в неделю). Диэтилстильбэстрол не применяют. Лучше начинать с минимальных доз эстрогенов для приема внутрь или наклеивать пластырь 1 раз в неделю. Чем меньше начальная доза, тем медленнее наступает эффект и тем легче его регулировать. Правильность подбора доз эстрогенов контролируют по уровням ЛГ и ФСГ. Такой контроль невозможен у больных с первичным гипогонадизмом (так как у них нарушена регуляция секреции ЛГ и ФСГ по принципу отрицательной обратной связи).
 2. Не позднее чем через год переходят к заместительной **циклической терапии эстрогенами и прогестагенами**. Первоначальное лечение эстрогенами и последующее добавление прогестагенов имитируют естественную последовательность событий пубертатного периода. В результате ускоряется наступление вторичных половых признаков и менархе. Если на фоне ежедневного приема эстрогенов появляются маточные кровотечения, циклическую терапию начинают раньше чем через год.
 3. **Схема циклической терапии.** Эстрогены принимают ежедневно с 1-го по 21-е число каждого календарного месяца. С 12-го или с 15-го числа по 21-е число добавляют прогестагены (медроксипрогестерона ацетат, 5—10 мг/сут внутрь, или норэтистерон, 5 мг/сут внутрь). С 22-го числа до конца месяца прием всех препаратов прекращают, а с 1-го числа следующего календарного месяца цикл лечения повторяют. Вместо отдельных препаратов эстрогенов и прогестагенов можно применять пероральные контрацептивы с низким содержанием эстрогенов.

- 4. Поддерживающая терапия.** После наступления менархе для поддержания регулярных менструаций переходят на минимальные дозы эстрогенов.
- В.** Для индукции менархе и овуляций у больных с функционально зрелыми яичниками требуется другое лечение.
- Г.** При неполном половом развитии и при позднем наступлении менархе (см. гл. 20, п. XII) лечение половыми гормонами не показано. Однако по желанию девочки или ее родителей эти препараты можно назначить для ускорения развития вторичных половых признаков.
- Д.** Больные с функционально зрелыми яичниками и маткой способны к зачатию после индукции овуляции. Бесплодным больным с яичниковой недостаточностью, но с нормальной маткой рекомендуют экстракорпоральное оплодотворение.
- Е. Лечение низкорослости при синдроме Тернера**
- 1. Соматропин.** У большинства больных с синдромом Тернера уровень СТГ нормальный. Тем не менее назначение соматропина таким больным почти всегда ускоряет развитие скелета и увеличивает окончательный рост.
 - 2. Анаболические стероиды** со слабым анаболическим действием широко применяли в прошлом для ускорения роста (не только у больных с синдромом Тернера). Обычно использовали оксандролон в дозе 0,1 мг/кг/сут внутрь. Сейчас считается, что эти препараты показаны только при значительном отставании костного возраста от паспортного. Надо учитывать, что анаболические стероиды менее эффективны, чем соматропин.
 - 3.** Предполагают, что у больных препубертатного возраста очень низкие дозы эстрогенов в сочетании с соматропином могут стимулировать рост и ускорять половое развитие. Для подтверждения этой гипотезы проводятся клинические испытания.

Литература

1. Hung W. Ovaries and variants of female sexual development. In W Hung (ed), Clinical Pediatric Endocrinology. St. Louis: Mosby, 1992.
2. Kaplan SL, Grumbach MM. Clinical Review 14: Pathophysiology and treatment of sexual precocity. J Clin Endocrinol Metab 71:785, 1990.
3. Kelch RP. Sexual precocity and retardation. In KL Becker (ed), Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Philadelphia; Lippincott, 1990.
4. Lee PA. Disorders of puberty. In F Lifshitz (ed), Pediatric Endocrinology; A Clinical Guide. New York; Dekker, 1990.
5. Mazur T, Clopper RR. Pubertal disorders; Psychology and clinical management. Endocrinol Metab Clin North Am 20:211, 1991.
6. Rosenfield RL. Clinical Review 6: Diagnosis and management of delayed puberty. J Clin Endocrinol Metab 70:559, 1990.
7. Rosenfield RL. Puberty and its disorders in girls. Endocrinol Metab Clin North Am 20:15, 1991.
8. Siegel SF, et al. Premature pubarche: Etiological heterogeneity. J Clin Endocrinol Metab 74:239, 1992.
9. Wheeler MD, Styne DM. Diagnosis and management of precocious puberty. Pediatr Clin North Am 37:1225, 1990.

Глава 21. Нарушения половой функции у женщин

Д. Гивенс

Яичниковая недостаточность

Различают первичную и вторичную яичниковую недостаточность. Причина первичной яичниковой недостаточности — патология яичников, вторичной — снижение секреции гонадолиберина в гипоталамусе или гонадотропных гормонов в аденогипофизе. Вторичная яичниковая недостаточность чаще всего обусловлена врожденными или приобретенными заболеваниями гипоталамуса или аденогипофиза, но может быть вызвана и избыточной продукцией эстрогенов вне яичников. Отличительный признак первичной яичниковой недостаточности — повышение уровня ФСГ. Для вторичной яичниковой недостаточности характерно снижение уровней ЛГ и ФСГ. Несмотря на различия в этиологии и патогенезе, первичная и вторичная яичниковая недостаточность характеризуются сходными клиническими проявлениями: аменореей или опсоменореей и бесплодием.

I. Первичная яичниковая недостаточность

А. Дисгенезия гонад. Для развития яичников необходимы две нормальные X-хромосомы. При точечных мутациях генов на X-хромосомах нарушаются самые ранние этапы дифференцировки половых желез (см. гл. 19, п. I.Б.2). В отсутствие и при крупных абберациях одной из X-хромосом нарушаются как ранние, так и поздние этапы дифференцировки: ооциты I порядка не вступают в 1-е деление мейоза, не формируются примордиальные фолликулы. Таким образом, строение половых желез при X-хромосомных абберациях и мутациях генов на X-хромосомах может быть разным. Например, при кариотипе 45,X гонады представлены соединительнотканнми тяжами, не содержащими ооцитов I порядка и фолликулов. При других кариотипах яичники недоразвиты, с разным количеством примордиальных фолликулов.

1. Синдром Тернера

а. Этиология (см. также гл. 4, п. V.Б.1). Синдром Тернера в 60% случаев обусловлен моносомией X-хромосомы (кариотип 45,X), в 20% случаев — мозаицизмом и в 20% случаев — абберацией одной из X-хромосом. Кариотип 45,X вызван нерасхождением половых хромосом в 1-м делении мейоза. Яичники плода с кариотипом 45,X имеют нормальное гистологическое строение до 3-го месяца внутриутробного развития, после чего все или почти все ооциты I порядка и фолликулы дегенерируют. Частота синдрома Тернера с кариотипом 45,X у новорожденных девочек составляет 1:2500. Мозаицизм обусловлен нарушением дробления зиготы. У больных с мозаицизмом встречаются клоны клеток, содержащих две X-хромосомы (45,X/46,XX), X- и Y-хромосомы (45,X/46,XY), либо клоны с полисомией X-хромосомы (например, 45,X/47,XXX). Варианты аббераций X-хромосомы: делеция короткого или длинного плеча (46,X[delXp⁻] или 46,X[delXq⁻] соответственно); изохромосома по длинному [i(Xq)] или по короткому [i(Xp)] плечу; кольцевая X-хромосома [46X,r(X)].

б. Клиническая картина. Важнейшие признаки: первичная аменорея и низкорослость. Другие признаки — эпикант, низко расположенные уши, готическое небо, микрогнатия, короткая шея, крыловидные складки на шее, птоз, плоская грудная клетка, O-образное искривление рук (деформация локтевых суставов), лимфатические отеки тыльной поверхности кистей и стоп, укорочение IV и V пястных или предплюсневых костей, гипоплазия ногтей, остеопороз,

подковообразная почка, коарктация аорты и цветовая слепота (неспособность различать красный и зеленый цвета). Встречаются варианты синдрома Тернера без множественных аномалий развития.

2. Чистая дисгенезия гонад. У всех больных женский фенотип и нормальный кариотип 46,XX или 46,XY; множественных аномалий развития нет (отсюда слово «чистая» в названии синдрома). Гонады тяжевидные, не содержат ооцитов и фолликулов; матка и маточные трубы недоразвиты. Рост больных нормальный или даже превышает норму (> 170 см). Этот синдром обусловлен точечными мутациями генов на X-хромосоме (при кариотипе 46,XX) или мутацией гена SRY на Y-хромосоме (при кариотипе 46,XY). Распространенность среди женщин — 1:25 000. Чтобы отличить чистую дисгенезию гонад от синдрома Тернера с минимальными соматическими проявлениями, необходимо цитогенетическое исследование. У больных с кариотипом 46,XY может возникнуть дисгерминома или гонадобластома. Симптомы этих опухолей: вирилизация и объемное образование в малом тазу.

3. Смешанная дисгенезия гонад. У больных со смешанной дисгенезией гонад на одной стороне имеется яичко, а на другой — тяжевидная гонада. Кариотип, как правило, — 45,X/46,XY. Направление полового развития зависит от количества клеток с кариотипом 46,XY. Если во внутриутробном периоде яичко функционирует, то формируются наружные половые органы промежуточного типа. Среди причин появления наружных половых органов промежуточного типа смешанная дисгенезия гонад занимает второе место (на первом месте — врожденная гиперплазия коры надпочечников). Почти всегда имеются влагалище, матка и по крайней мере одна маточная труба. Для большинства новорожденных выбирают женский пол воспитания.

4. Обследование

а. Анамнез. Дисгенезию гонад следует заподозрить у любой женщины, обратившейся с жалобами на нарушения менструального цикла, если ее рост менее 150 см. В большинстве случаев при дисгенезии гонад наблюдается первичная аменорея; при легких формах болезни аменорея может быть вторичной.

б. Лабораторная диагностика. Уровни ФСГ и ЛГ в сыворотке повышены.

в. Цитогенетическое исследование необходимо для уточнения диагноза.

г. Если Y-хромосома не обнаружена, определяют антиген H-Y.

д. Аномалии почек и мочевых путей (подковообразная почка, тазовая дистопия почки или удвоение мочеточника) выявляют при экскреторной урографии.

е. Дисгенезия гонад может сочетаться с коарктацией аорты и другими пороками развития сердца и сосудов.

ж. Регулярно исследуют функцию щитовидной железы, поскольку больные с дисгенезией гонад предрасположены к хроническому лимфоцитарному тиреоидиту.

з. До и во время лечения определяют костный возраст по рентгенограммам левой кисти и запястья.

5. Лечение

а. Проводят заместительную терапию эстрогенами. Назначают этинилэстрадиол, 0,02—0,05 мг/сут, или конъюгированные эстрогены, 0,3 мг/сут через день. Считается, что для ускорения роста нужны гораздо меньшие дозы эстрогенов, чем для индукции развития вторичных половых признаков. Поэтому дозы эстрогенов повышают постепенно и подбирают индивидуально таким образом, чтобы имитировать нормальное половое развитие. Назначение минимальных доз эстрогенов в начале лечения позволяет каждой больной достичь максимально

возможного роста. Постепенное увеличение доз стимулирует развитие вторичных половых признаков. Впоследствии переходят на циклический режим лечения. Цикл продолжается 28 дней: первые 11 дней принимают только эстрогены; в последующие 10 дней дополнительно назначают медроксипрогестерона ацетат, 5—10 мг/сут; делают перерыв на 7 дней.

- б.** Эффективность лечения оценивают по скорости роста и развития вторичных половых признаков.
- в.** Важная часть лечения — психологическая помощь.
- г.** При пороках развития (наружные половые органы промежуточного типа, готическое небо, крыловидные складки на шее) может потребоваться хирургическое лечение.
- д.** При наличии Y-хромосомы или антигена H-Y высок риск злокачественного перерождения гонад, поэтому показано их удаление.
- е.** Длительное лечение эстрогенами требует постоянного наблюдения за больными. При кровянистых выделениях из влагалища, возникающих в промежутках между менструальноподобными кровотечениями, проводят биопсию эндометрия.

Б. Климактерический период

1. Клиническая картина

- а.** Климактерический период — это естественный период прекращения детородной функции. Он начинается еще до менопаузы — собственно прекращения менструаций. Средний возраст наступления менопаузы у американок — 50 лет.
- б.** У женщин в постменопаузе могут наблюдаться вазомоторные нарушения, тревожность, подавленное настроение, раздражительность, остеопороз. Вследствие атрофии слизистой половых органов и мочевых путей возникают диспареуния (боль при половом акте), зуд вульвы, а также учащенное и болезненное мочеиспускание.
- в.** Течение климактерического периода зависит от скорости снижения продукции эстрогенов, а также от отношения самой женщины и ее окружения к процессу старения. 25—40% женщин в постменопаузе нуждаются в лечении.

2. Обследование

- а.** Если у женщины детородного возраста отсутствуют менструации и имеются другие проявления, описанные в гл. 21, п. I.Б.1, следует заподозрить менопаузу.
- б.** При первичной яичниковой недостаточности уровень эстрадиола в сыворотке < 5 нг%, а уровень ФСГ > 40 ед/л.
- в. Преждевременная менопауза.** Менопаузу считают преждевременной, если она наступает до 40 лет. Самая частая причина преждевременной менопаузы — первичная яичниковая недостаточность вследствие эпидемического паротита, аутоиммунного оофорита, химио- или лучевой терапии или двусторонней овариэктомии. В редких случаях преждевременная менопауза обусловлена мутациями генов на X-хромосоме или аутосомными мутациями. При преждевременной менопаузе строение яичников такое же, как в постменопаузе: они уменьшены, фолликулов мало или они отсутствуют.
- г.** Повышенный уровень ФСГ в сыворотке не исключает овуляции: описаны случаи наступления беременности после преходящего повышения уровня ФСГ.

3. Лечение эстрогенами

- а. Показания:** сильные приливы, выраженная атрофия слизистой половых органов и мочевых путей, остеопороз, психические нарушения.

б. Абсолютные противопоказания: эстрогензависимые опухоли, особенно рак молочной железы, острая и хроническая печеночная недостаточность, ТЭЛА.

в. Относительные противопоказания: артериальная гипертония, мигрень, эндометриоз, мастопатия, тромбофлебит, желчнокаменная болезнь, гиперлипотеидемия.

г. Принципы лечения

1) В заместительной терапии эстрогенами нуждаются только те женщины, у которых климактерический период протекает с тяжелыми клиническими проявлениями (см. гл. 21, п. I.Б.3.а).

2) Риск побочных эффектов эстрогенов зависит от дозы и длительности применения, поэтому эти препараты назначают в минимальных дозах, а лечение продолжают не дольше 3 лет. Более длительное лечение показано только при остеопорозе.

3) За исключением случаев преждевременной менопаузы, лечение не должно приводить к возобновлению маточных кровотечений.

д. Схема лечения

1) Эстрогены принимают 21 день, затем делают перерыв на 7 дней. В последние 10 дней приема эстрогенов назначают медроксипрогестерона ацетат, 5—10 мг/сут.

2) Конъюгированные эстрогены назначают в дозе 0,3—1,25 мг/сут, этинилэстрадиол — в дозе 0,02—0,05 мг/сут.

3) Для профилактики гиперплазии эндометрия показаны прогестагены. Больным после экстирпации матки прогестагены можно не назначать.

е. Наблюдение

1) При кровянистых выделениях из половых путей показано гистологическое исследование эндометрия.

2) Обследование проводят каждые 6—12 мес.

В. Недостаточность желтого тела

1. Этиология и патогенез

а. Недостаточность желтого тела (нарушение лютеиновой фазы менструального цикла) — это состояние, когда желтое тело образует прогестерон в количествах, недостаточных для имплантации оплодотворенной яйцеклетки и ее развития в эндометрии. К недостаточности желтого тела может привести любое нарушение роста и развития фолликула.

б. Основные причины: аберрации X-хромосомы, низкий уровень ФСГ в фолликулярной фазе менструального цикла (синдром поликистозных яичников), низкий базальный уровень и овуляторный пик ЛГ, дефекты рецепторов ЛГ на клетках желтого тела.

в. Другие причины: тяжелые хронические заболевания, в том числе печеночная, сердечная и почечная недостаточность, гиперпролактинемия (в последнем случае укорачивается лютеиновая фаза и снижается продукция прогестерона желтым телом).

2. Клиническая картина. Недостаточность желтого тела почти всегда проявляется привычным самопроизвольным абортom на ранних сроках беременности и нарушениями менструального цикла, реже — первичным бесплодием. Однако больные впервые обращаются к врачу с другими жалобами, вызванными заболеванием, лежащим в основе недостаточности желтого тела. Например, при гиперандрогении яичникового происхождения (при синдроме поликистозных

яичников) больные жалуются на избыточное оволосение, при гиперпролактинемии — на галакторею.

3. Обследование

- а. Диагноз подтверждается, если доказано снижение продукции прогестерона и сокращение срока существования желтого тела. Поэтому недостаточность желтого тела следует заподозрить при отклонении **базальной температуры** от нормы. Однако надо помнить, что базальная температура может быть нормальной и при низком уровне прогестерона.
- б. Для подтверждения диагноза проводят биопсию эндометрия на 26-й день менструального цикла. При недостаточности желтого тела изменения эндометрия отстают от нормального цикла, отмечается асинхронность созревания стромы и желез эндометрия.
- в. В норме в лютеиновой фазе цикла уровень прогестерона в сыворотке ≥ 5 нг/мл. Если сумма концентраций прогестерона, определенных трижды в разные дни середины лютеиновой фазы, ≥ 15 нг/мл, то недостаточность желтого тела исключена.

4. Лечение

- а. Лечат основное заболевание. При гиперпролактинемии назначают бромкриптин (см. гл. 10). Для стимуляции роста фолликулов и индукции овуляции назначают кломифен или препараты ФСГ (например, урофоллитропин). **Дозы кломифена (50 мг/сут внутрь с 5-го по 9-й день менструального цикла, в отсутствие овуляции до 100—150 мг/сут) и препаратов ФСГ подбирают индивидуально.** При гиперандрогении, кроме случаев гормонсекретирующих опухолей надпочечников, применяют глюкокортикоиды в низких дозах, например дексаметазон, 0,25 мг/сут внутрь на ночь.
- б. Назначают влагалищные или ректальные свечи с прогестероном, 25 мг 2 раза в сутки. Это позволяет создать физиологический уровень прогестерона в сыворотке и примерно на 3 дня удлиняет менструальный цикл.
- в. Синтетические прогестагены, в отличие от прогестерона, противопоказаны, потому что обладают тератогенным действием.

Г. Синдром резистентных яичников

1. **Этиология и патогенез.** Яичниковая недостаточность при этом редком синдроме обусловлена нечувствительностью рецепторов на клетках яичников к гонадотропным гормонам. Предполагаемые причины: генетические дефекты рецепторов ЛГ и ФСГ либо появление аутоантител, блокирующих рецепторы.
2. **Клиническая картина.** Первичная или вторичная аменорея, первичное бесплодие, нормальное развитие внутренних и наружных половых органов. Яичники обычно уменьшены, в них обнаруживается множество примордиальных фолликулов. Уровень ФСГ в сыворотке повышен; уровни эстрогенов в сыворотке снижены незначительно. Часть эстрогенов синтезируется в яичниках, часть образуется из андрогенов в периферических тканях.
3. **Диагноз** подтверждается, если в биоптате яичников выявляются только примордиальные фолликулы.
4. **Лечение.** Если больная хочет иметь детей, применяют средства, стимулирующие овуляцию. Если восстановление фертильности не входит в план лечения, назначают эстрогены и прогестагены.

Д. Схема дифференциальной диагностики при первичной аменорее представлена на рис. 21.1.

II. Вторичная яичниковая недостаточность

А. Дефицит гонадотропных гормонов

1. Этиология и патогенез

а. Нарушения функции гипоталамо-гипофизарной системы. Самая частая причина — заболевания гипоталамуса, в том числе синдром Кальмана и иные пороки развития, опухоли, черепно-мозговая травма. Другие причины: синдром Шихана (послеродовой инфаркт гипофиза), изолированный дефицит гонадотропных гормонов (наследственные дефекты синтеза ФСГ и ЛГ), объемное образование в области турецкого седла. Преходящий или хронический дефицит ЛГ и ФСГ может быть вызван стрессом, быстрым похуданием, психическими нарушениями.

б. Избыток эстрогенов подавляет секрецию гонадолиберина в гипоталамусе либо ЛГ и ФСГ в аденогипофизе, что приводит к ановуляции. Причины избытка эстрогенов: фолликулярные кисты яичников, внеяичниковые эстрогенсекретирующие опухоли, прием пероральных контрацептивов.

2. Клиническая картина. Главные проявления дефицита ЛГ и ФСГ — нарушения менструального цикла и бесплодие.

3. Обследование

а. Анамнез и физикальное исследование. Выясняют, не перенесла ли больная черепно-мозговую травму или стресс, не страдает ли она психическими заболеваниями, не было ли быстрой потери в весе. Исключают синдром Кальмана, опухоли ЦНС и эстрогенсекретирующие опухоли. Собирают сведения о приеме пероральных контрацептивов.

б. Лабораторная диагностика

1) Уровни ЛГ и ФСГ. Важнейший биохимический признак вторичной яичниковой недостаточности, вызванной дефицитом гонадотропных гормонов: уровень ЛГ в сыворотке $< 0,5$ ед/л. Напротив, для первичной яичниковой недостаточности характерно повышение уровня ФСГ.

2) Уровни эстрогенов при дефиците гонадотропных гормонов могут быть сниженными, нормальными или даже повышенными. Низкие уровни эстрогенов характерны для заболеваний гипоталамуса или гипофиза. Высокие уровни эстрогенов наблюдаются при эстрогенсекретирующих опухолях или фолликулярных кистах яичников. В таких случаях избыток эстрогенов подавляет секрецию ЛГ и ФСГ, приводя к ановуляции.

в. При синдроме Кальмана вторичная яичниковая недостаточность обусловлена **дефицитом гонадолиберина** и сопровождается **нарушениями обоняния**. Последние вызваны агенезией обонятельных луковиц.

г. Вторичная яичниковая недостаточность после приема пероральных контрацептивов обычно имеет преходящий характер. Если менструации после отмены пероральных контрацептивов отсутствуют в течение 6 мес и более, исключают пролактиному. Возникновение пролактиномы не связано с приемом пероральных контрацептивов, однако нарушения менструального цикла, побуждающие назначить их женщине, могут быть первыми проявлениями этой опухоли. Именно поэтому при обследовании больных, получающих пероральные контрацептивы, в первую очередь исключают патологию гипофиза.

4. Лечение

а. При вторичной яичниковой недостаточности, вызванной похуданием, психическими нарушениями или стрессом, проводят соответствующее лечение.

б. Если эти меры неэффективны и больная не хочет в дальнейшем иметь детей, назначают эстрогены и прогестагены в циклическом режиме. Каждый год лечение прерывают на несколько месяцев, чтобы оценить функцию яичников. Если больная хочет иметь детей, необходимо индуцировать овуляции. Для этого применяют кломифена цитрат, менотропин, урофоллитропин или гонадорелин.

в. При наличии объемного образования в головном мозге показано хирургическое лечение.

Б. Гиперпролактинемия. Гиперпролактинемия всегда приводит к яичниковой недостаточности. Избыток пролактина подавляет секрецию гонадолиберина и, следовательно, гонадотропных гормонов. При устранении гиперпролактинемии функция яичников восстанавливается.

В. Заболевания надпочечников

1. Синдром Кушинга. Как при гипофизарном, так и при надпочечниковом синдроме Кушинга избыток кортизола снижает чувствительность гонадотропных клеток аденогипофиза к гонадолиберину. Это проявляется аменореей или опсоменореей.

2. Вирилизирующие формы врожденной гиперплазии коры надпочечников у взрослых женщин сопровождаются усиленной секрецией надпочечниковых андрогенов. Избыток андрогенов также изменяет чувствительность гонадотропных клеток к гонадолиберину. Поэтому при неклассических вирилизирующих формах врожденной гиперплазии коры надпочечников в большей степени усиливается продукция ФСГ, а не ЛГ. В результате у больных возникают аменорея и бесплодие (см. также гл. 15, п. IV.A).

Г. Заболевания щитовидной железы. Для **гипотиреоза** характерны гиперполименорея и маточные кровотечения, для **тиреотоксикоза** — опсоолигоменорея. И в том, и в другом случае возможна аменорея. Хронический лимфоцитарный тиреоидит может сочетаться с аутоиммунным оофоритом.

Д. Схема дифференциальной диагностики при вторичной аменорее представлена на рис. 21.2.

Гиперфункция яичников

III. Гиперандрогения. Этим термином обозначают состояния, обусловленные избыточной секрецией или усиленным действием андрогенов. Распространенность гиперандрогении среди женщин достигает 15%. Легкая гиперандрогения проявляется себореей, угрями, алопецией, гирсутизмом. Тяжелая гиперандрогения приводит к вирилизации, ожирению, олигоменорее или аменорее и бесплодию. Схема дифференциальной диагностики и принципы лечения при гиперандрогении представлены на рис. 21.3.

А. Гиперандрогения яичникового происхождения

1. Синдром поликистозных яичников (синдром Штейна—Левенталя)

а. Общие сведения. Этот синдром обнаруживают у 3—6% женщин детородного возраста. Причины синдрома многообразны, но во всех случаях главным звеном патогенеза является первичное или вторичное нарушение регуляции в гипоталамо-гипофизарной системе, которое приводит к усилению секреции ЛГ или к увеличению отношения ЛГ/ФСГ. Относительный или абсолютный избыток ЛГ вызывает гиперплазию внешней оболочки и гранулярного слоя фолликулов и гиперплазию стромы яичников. В результате усиливается секреция яичниковых андрогенов и появляются симптомы вирилизации. Из-за относительного дефицита ФСГ нарушается созревание фолликулов, что приводит к ановуляции.

б. Этиология

- 1) Предполагают, что относительный или абсолютный избыток ЛГ может быть обусловлен **первичным заболеванием гипоталамуса или аденогипофиза**, однако четких доказательств этой гипотезы нет.
 - 2) Пусковым фактором патогенеза может служить **избыток надпочечниковых андрогенов в период адrenaрхе**. В периферических тканях надпочечниковые андрогены превращаются в эстрон, который стимулирует секрецию ЛГ (по принципу положительной обратной связи) и подавляет секрецию ФСГ (по принципу отрицательной обратной связи). ЛГ вызывает гиперсекрецию андрогенов в яичниках, избыток яичниковых андрогенов превращается в периферических тканях в эстрон, и порочный круг замыкается. В дальнейшем надпочечниковые андрогены уже не играют существенной роли в стимуляции секреции ЛГ.
 - 3) **Ожирение** в период адrenaрхе считается главным фактором риска синдрома поликистозных яичников, поскольку периферическое превращение андрогенов в эстрогены происходит преимущественно в жировой ткани.
 - 4) Примерно у половины больных имеется **инсулинорезистентность и гиперинсулинемия**. Избыток инсулина стимулирует секрецию ЛГ в аденогипофизе и андрогенов в яичниках и надпочечниках.
 - 5) Избыток андрогенов может быть обусловлен нарушениями стероидогенеза в яичниках (см. рис. 21.4). Так, у некоторых больных **повышена активность 17альфа-гидроксилазы**. Этот фермент превращает 17-гидроксипрегненолон в дегидроэпиандростерон и 17-гидроксипрогестерон в андростендион. Другая причина заболевания — **недостаточность 17бета-гидроксистероиддегидрогеназы**, которая превращает андростендион в тестостерон и эстрон в эстрадиол.
 - 6) Нередко синдром поликистозных яичников развивается при **первичном гипотиреозе**. Снижение уровня Т₄ усиливает секрецию тиролиберина. Тиролиберин стимулирует синтез не только ТТГ, но и альфа-субъединиц ЛГ и ФСГ (структура альфа-субъединиц ТТГ, ЛГ и ФСГ идентична). Повышение концентрации альфа-субъединиц в гонадотропных клетках аденогипофиза стимулирует синтез соответствующих бета-субъединиц. В результате повышается уровень гормонально-активного ЛГ.
 - 7) Синдром поликистозных яичников может возникнуть при неклассических формах врожденной гиперплазии коры надпочечников (см. гл. 21, п. III.B).
2. **Другие причины гиперандрогении яичникового происхождения:** гипертекоз и андрогенсекретирующие опухоли яичников, в том числе гранулезоклеточные опухоли и лейдигома.
3. **Обследование**
- а. **Анамнез и физикальное исследование.** Исключают заболевания, сопровождающиеся гиперандрогенией: гипотиреоз, гиперпролактинемия, гипопизарный синдром Кушинга, акромегалию, заболевания печени, нарушения половой дифференцировки, андрогенсекретирующие опухоли надпочечников.
 - б. **Лабораторная диагностика**
 - 1) **Базальные уровни гормонов.** Определяют содержание общего и свободного тестостерона, андростендиона, дегидроэпиандростерона сульфата, ЛГ, ФСГ и пролактина в сыворотке. Кровь берут натощак. Поскольку уровни гормонов непостоянны (особенно у больных с яичниковой недостаточностью), берут 3 пробы с интервалом 30 мин и смешивают их. Определяют также содержание 17-кетостероидов в моче.

Уровни андростендиона и тестостерона, как правило, повышены. Отношение ЛГ/ФСГ > 3. Уровень дегидроэпиандростерона сульфата (андрогена, секретируемого преимущественно надпочечниками) нормальный. Содержание 17-кетостероидов в моче также в пределах нормы. Если содержание общего тестостерона > 200 нг%, следует заподозрить андрогенсекретирующую опухоль яичников или надпочечников. Уровень дегидроэпиандростерона сульфата, превышающий 800 мкг%, указывает на андрогенсекретирующую опухоль надпочечников.

2) Пробу с ХГ (см. гл. 19, п. II.A.6) проводят, если при наличии симптомов гиперандрогении не удалось выявить повышение базальных уровней андрогенов. При гиперандрогении яичникового происхождения секреторная реакция яичников на ХГ усилена.

в. Инструментальные исследования. Для визуализации опухолей надпочечников применяют КТ и МРТ, а для выявления опухолей яичников — УЗИ, лучше с влагалищным датчиком. Если опухоль не удалось локализовать этими методами, проводят чрескожную катетеризацию надпочечниковых и яичниковых вен и берут кровь для определения гормонов.

4. Лечение. Тактика зависит от пожеланий больной.

а. Если больная хочет иметь детей, назначают кломифен, дозы его указаны выше (см. гл. 21, п. I.B.4.а).

б. Если восстановление фертильности не входит в план лечения, то назначают какой-либо комбинированный пероральный контрацептив, содержащий не более 0,05 мг этинилэстрадиола. Если гиперандрогения вызвана избытком ЛГ, то через 1—2 мес приема комбинированных пероральных контрацептивов уровни тестостерона и андростендиона нормализуются. Противопоказания к назначению пероральных контрацептивов обычные.

в. Если комбинированные пероральные контрацептивы противопоказаны, назначают спиронолактон, 100 мг/сут внутрь до 1-го дня следующего менструального цикла, затем делают перерыв и возобновляют прием препарата на 8-й день менструального цикла. Лечение проводят в течение 3—6 мес. При необходимости дозу спиронолактона постепенно увеличивают до 400 мг/сут.

г. При андрогенсекретирующих опухолях яичников или надпочечников показано хирургическое лечение.

Б. Гиперандрогения смешанного (яичникового и надпочечникового) происхождения

1. Этиология и патогенез. Гиперандрогения смешанного происхождения может быть обусловлена генетическим дефектом **3бета-гидроксистероиддегидрогеназы** (см. рис. 21.4, а также гл. 15, п. III.Б). Этот ферментный комплекс имеется в яичниках, надпочечниках и периферических тканях и превращает дегидроэпиандростерон в андростендион, прегненолон — в прогестерон и 17-гидроксипрегненолон — в 17-гидроксипрогестерон. Клинические проявления недостаточности 3бета-гидроксистероиддегидрогеназы обусловлены накоплением дегидроэпиандростерона — слабого андрогена. Умеренное повышение уровня тестостерона в сыворотке обусловлено его образованием в периферических тканях (в этих тканях дефект 3бета-гидроксистероиддегидрогеназы не проявляется).

2. Лабораторная диагностика. Повышены уровни прегненолона, 17-гидроксипрегненолона и дегидроэпиандростерона сульфата, т. е. предшественников минералокортикоидов, глюкокортикоидов и андрогенов соответственно. Эффективность лечения оценивают по уровню дегидроэпиандростерона сульфата.

3. Лечение

- а. Цель лечения** — снизить уровень дегидроэпиандростерона сульфата в сыворотке до нормы (100—200 мкг%). Если женщина хочет иметь детей, назначают малые дозы дексаметазона. Он подавляет синтез дегидроэпиандростерона и дегидроэпиандростерона сульфата в надпочечниках. Начальная доза дексаметазона — 0,25 мг/сут на ночь. Обычно уровень дегидроэпиандростерона сульфата нормализуется через месяц.
- б.** Во время лечения уровень кортизола в сыворотке должен быть равен 3—5 мкг% (не выше). У некоторых больных даже при низких дозах дексаметазона быстро развивается синдром Кушинга, поэтому дозу подбирают индивидуально и проводят ежемесячные обследования. Некоторые эндокринологи назначают очень низкие дозы дексаметазона, например 0,125 мг 3 раза в неделю на ночь.
- в.** Через год дексаметазон отменяют и обследуют больную. Безуспешность лечения дексаметазоном говорит о том, что значительные количества андрогенов секретируются яичниками, а не надпочечниками. В таких случаях назначают комбинированные пероральные контрацептивы в малых дозах.

В. Первичная надпочечниковая и вторичная яичниковая гиперандрогения

- 1. Этиология и патогенез.** Первичная надпочечниковая андрогения наблюдается при неклассических формах врожденной гиперплазии коры надпочечников, в частности — при недостаточности 21-гидроксилазы или 11β-гидроксилазы. Надпочечники секретируют значительные количества андростендиона, который превращается в эстрон. Эстрон по принципу положительной обратной связи стимулирует секрецию ЛГ. В результате развивается синдром поликистозных яичников.
- 2. Лабораторная диагностика.** Повышены уровни тестостерона и андростендиона в сыворотке. Для подтверждения диагноза проводят короткую пробу с АКТГ. Синтетический аналог АКТГ тетракозактид вводят в/в или в/м в дозе 0,25 мг. Через 30 и 60 мин измеряют уровни 11-дезоксикортизола и 17-гидроксипрогестерона в сыворотке. Результаты сравнивают с показателями, полученными при обследовании больных с классическими и неклассическими формами недостаточности 21-гидроксилазы или 11β-гидроксилазы. При классических формах недостаточности 21-гидроксилазы и 11β-гидроксилазы обычно наблюдается значительное повышение концентрации 17-гидроксипрогестерона или 11-дезоксикортизола соответственно. При неклассических формах уровни этих метаболитов повышаются в меньшей степени.
- 3. Лечение.** Назначают дексаметазон в дозе 0,25 мг/сут на ночь (см. гл. 21, п. Ш.Б.3.а).

Г. Надпочечниковая гиперандрогения и яичниковая недостаточность

- 1. Этиология и патогенез.** Гиперандрогения в сочетании с вторичной яичниковой недостаточностью наблюдается при **гиперпролактинемии**. Нередкая причина гиперпролактинемии — аденома гипофиза. Причины гиперпролактинемии перечислены в табл. 6.6. Пролактин стимулирует секрецию андрогенов в надпочечниках и одновременно подавляет секрецию гонадотропных гормонов.
- 2. Диагностика.** При гиперпролактинемии снижены уровни тестостерона и дигидротестостерона. Уровень дегидроэпиандростерона сульфата повышен.
- 3. Лечение** гиперпролактинемии устраняет гиперандрогению и нормализует функцию яичников. Принципы лечения изложены в гл. 10.

IV. Гиперэстрогения

А. Этиология и патогенез

1. Гиперэстрогения чаще всего обусловлена повышенной продукцией эстрогенов в периферических тканях (коже, жировой ткани).
 2. Причины повышенной продукции эстрогенов:
 - а. Гиперандрогения яичникового, надпочечникового или смешанного происхождения (абсолютный избыток субстрата для образования эстрогенов).
 - б. Относительный избыток субстрата для образования эстрогенов (увеличение доли андрогенов, превращающихся в эстрогены).
 - в. Сочетание этих причин.
 3. Яичниковая гиперэстрогения может быть первичной (при опухолях и кистах яичников) и вторичной при ХГ-секретирующих опухолях любой локализации (хориокарцинома, пузырьный занос). Первичная яичниковая гиперэстрогения чаще всего наблюдается при фолликулярных кистах и гранулезоклеточных опухолях.
- Б. Обследование.** Характерны изосексуальное преждевременное половое развитие, ускоренное созревание скелета (костный возраст опережает паспортный) и нарушения менструального цикла. Уровни гонадотропных гормонов снижены, а уровни тироксинсвязывающего глобулина и глобулина, связывающего половые гормоны, повышены. В крови и моче повышены уровни эстрогенов. Возможно повышение уровня ХГ.
- В. Лечение**
1. Лечат основное заболевание.
 2. При новообразованиях яичников показано хирургическое лечение, при хориокарциноме — химиотерапия.
 3. Устраняют гиперандрогению.
 4. Эффективность лечения контролируют по уровням эстрогенов.

Литература

1. Carr BR. Disorders of the ovary and male reproductive tract. In JD Wilson, DW Foster (eds), Williams Textbook of Endocrinology (8th ed). Philadelphia: Saunders, 1992. Pp. 733.
2. Givens JR, Wild RA. Historical overview of the polycystic ovary. In A Dunaif et al (eds), Polycystic Ovary Syndrome. Boston: Blackwell, 1992. P. 3.
3. Givens JR. Reproductive and hormonal alterations in obesity. In P Bjorntorp, BN Brodoff (eds), Obesity. Philadelphia: Lippincott, 1992. Pp. 540.
4. Goudas VT, Dumesic DA. Polycystic ovary syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 26:893, 1997.
5. Marshall DH, Nordin BEC. The prevention of post-menopausal bone loss. Curr Med Res Opin 4(suppl 3):73, 1977.
6. Redmond GP. Androgens and women's health. Int J Fertil Womens Med 43:91, 1998.
7. Yen SSC. The human menstrual cycle: Neuroendocrine regulation. In SSC Yen, RB Jaffe (eds), Reproductive Endocrinology (3rd ed). Philadelphia: Saunders, 1991. Pp. 273.
8. Yen SSC. Chronic anovulation caused by peripheral endocrine disorders. In SSC Yen, RB Jaffe (eds), Reproductive Endocrinology (3rd ed). Philadelphia: Saunders, 1991. Pp. 576.

Глава 22. Нарушения полового развития у мальчиков

Л. Лоу, К. Вонг

Нормальное половое развитие

I. Внутриутробный период

A. Дифференцировка половой системы (см. также гл. 19, п. I)

- 1. Развитие яичек** из индифферентных половых желез (половых тяжей) эмбриона определяется геном SR \bar{Y} на коротком плече Y-хромосомы. Этот ген начинает экспрессироваться в половых тяжах после того, как в них мигрируют первичные половые клетки с кариотипом 46,XY. Это происходит на 5—6-й неделе эмбриогенеза. Ген SR \bar{Y} кодирует **фактор развития яичка** — белок, индуцирующий транскрипцию других генов, контролирующих дифференцировку яичек. Под влиянием фактора развития яичка на 6—7-й неделе эмбриогенеза из коркового вещества половых тяжей образуются половые шнуры, состоящие из первичных половых клеток и клеток Сертоли, а мезенхимные клетки мозгового вещества дифференцируются в клетки Лейдига. Позже корковое вещество превращается в белочную оболочку яичка, а половые шнуры — в извитые семенные каналы.
- 2. Дифференцировка половых протоков.** К 9-й неделе клетки Сертоли начинают секретировать **фактор регрессии мюллеровых протоков**, а клетки Лейдига — **тестостерон**. Фактор регрессии мюллеровых протоков вызывает их дегенерацию к 10-й неделе эмбриогенеза. Тестостерон стимулирует дифференцировку вольфовых протоков: к 14-й неделе из них образуются придатки яичек, семявыносящие и семявыбрасывающие протоки и семенные пузырьки. Кроме того, под влиянием тестостерона первичные половые клетки дифференцируются в сперматогонии (это происходит после 22-й недели).
- 3. Половой член и мошонка** формируются под влиянием **дигидротестостерона**. Этот гормон образуется в клетках полового бугорка и губно-мошоночных складок из тестостерона (см. гл. 22, п. IV.Б). Формирование полового члена и мошонки завершается к 12—16-й неделе эмбриогенеза.

B. Опускание яичек.

Яички опускаются в мошонку во второй половине внутриутробного периода. Этот процесс включает две стадии:

- 1.** На первой стадии под действием фактора регрессии мюллеровых протоков яичко опускается, оставаясь в брюшной полости.
- 2.** На второй стадии (на последних неделях беременности) под действием тестостерона яичко проходит через паховый канал в мошонку.

Яички расположены в мошонке у 97,3% доношенных новорожденных, 79% недоношенных и 99% мальчиков годовалого возраста.

II. Препубертатный период.

В первые месяцы после рождения концентрации тестостерона, ЛГ и ФСГ в сыворотке значительно повышаются и достигают уровней, соответствующих пубертатному периоду (см. табл. 22.1). Это объясняется прекращением поступления материнских половых гормонов и незрелостью нервных механизмов торможения секреции ЛГ и ФСГ. Начиная с 6-го месяца уровни тестостерона и гонадотропных гормонов снижаются и вновь возрастают только перед началом полового созревания.

III. Пубертатный период

А. Секреция надпочечниковых андрогенов — дегидроэпиандростерона и дегидроэпиандростерона сульфата — впервые усиливается в 7—8 лет. В начале пубертатного периода секреция этих гормонов резко возрастает и продолжает увеличиваться до его середины (см. табл. 22.2). Продукцию надпочечниковых андрогенов стимулирует АКТГ, а не гонадотропные гормоны. Надпочечниковые андрогены участвуют в формировании вторичных половых признаков. В частности, они определяют развитие лобкового оволосения.

Б. Усиление секреции тестостерона в возрасте 9—14 лет свидетельствует о созревании гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Дигидротестостерон, образующийся из тестостерона, стимулирует рост яичек. Увеличение длины яичек ($\geq 2,5$ см) или их объема (≥ 4 см³ по орхидометру Прадера) — первый признак начала пубертатного периода.

В. Характеристика стадий полового развития мальчиков по Таннеру приведена в табл. 22.3.

IV. Секреция и действие тестостерона. Схема стероидогенеза в яичках и метаболизма тестостерона в клетках-мишенях показана на рис. 22.1.

А. Регуляция секреции. До 13-й недели эмбриогенеза клетки Лейдига секретируют тестостерон независимо от гонадотропных гормонов. После 13-й недели секрецию тестостерона стимулируют ЛГ и ХГ. Уровень тестостерона в крови плода достигает максимума на 20-й неделе, а к концу внутриутробного периода постепенно уменьшается. Одновременно снижаются и уровни ЛГ и ХГ. В пубертатном периоде и у взрослых главным стимулятором секреции тестостерона является ЛГ. В свою очередь, тестостерон подавляет секрецию ЛГ по принципу отрицательной обратной связи. ФСГ не влияет на секрецию тестостерона, но стимулирует пролиферацию и дифференцировку клеток Лейдига.

Секреция ЛГ регулируется гонадолиберином. Гонадолиберин образуется в гипоталамусе не постоянно, а импульсно, поэтому секреция ЛГ и тестостерона также имеет импульсный характер. Кроме того, выбросы ЛГ и тестостерона подчиняются определенному суточному ритму: самые большие количества ЛГ выбрасываются в ранние утренние часы, а самые большие количества тестостерона — в ночные часы.

В препубертатном периоде происходят лишь эпизодические выбросы гонадолиберина, поскольку функциональное созревание гипоталамуса еще не завершилось. Эти выбросы не приводят к повышению уровня ЛГ, так как даже небольших концентраций тестостерона достаточно для подавления секреции ЛГ. В начале пубертатного периода секреция гонадолиберина резко усиливается, причем увеличивается амплитуда, а не частота импульсов. В конце пубертатного периода суточные колебания уровней гонадолиберина, ЛГ и тестостерона сглаживаются.

Б. Механизм действия тестостерона. Тестостерон попадает в клетки-мишени путем простой диффузии и может превращаться в дигидротестостерон под влиянием 5 α -редуктазы. Тестостерон и дигидротестостерон связываются с одним и тем же внутриклеточным рецептором.

В. Физиологическая роль тестостерона

1. Во внутриутробном периоде индуцирует дифференцировку первичных половых клеток в сперматогонии и регулирует развитие половых протоков (см. гл. 22, п. I.A.2). Кроме того, тестостерон необходим для функционального созревания гонадотропных клеток аденогипофиза.

2. Стимулирует сперматогенез.

3. Подавляет секрецию ЛГ в аденогипофизе по принципу отрицательной обратной связи.

Г. Физиологическая роль дигидротестостерона

1. Стимулирует развитие наружных половых органов во внутриутробном периоде и рост яичек и полового члена в пубертатном периоде.
2. Стимулирует сперматогенез.
3. Подавляет секрецию ЛГ.

Нарушения полового развития

V. Анорхия. Это врожденное отсутствие яичек у ребенка с генотипом 46,XY. Анорхия встречается у 3—5% мальчиков с отсутствием яичек в мошонке.

А. Этиология и клиническая картина. Чаще всего анорхия обусловлена агенезией яичек из-за нарушения синтеза тестостерона на 9—11-й неделях эмбриогенеза. В таких случаях фенотип у ребенка женский (поскольку мужские наружные половые органы в отсутствие тестостерона не развиваются). Другая причина анорхии — это атрофия яичек вследствие их перекрута или нарушения кровоснабжения на поздних сроках беременности. Фенотип новорожденного мужской (имеются половой член и мошонка); иногда отмечается микропенис.

Б. Ведение больных. Ребенку с женскими наружными половыми органами назначают эстрогены и проводят реконструктивные операции. Ребенку с мужскими наружными половыми органами назначают заместительное лечение андрогенами.

VI. Крипторхизм

А. Классификация и клиническая картина

1. Ложный крипторхизм обусловлен повышенным кремастерным рефлексом. В норме этот рефлекс у новорожденных отсутствует. Среди всех случаев крипторхизма на долю ложного крипторхизма приходится 25—50%. Характерные особенности ложного крипторхизма: мошонка симметричная, развита нормально; яичко обнаруживается в области наружного пахового кольца или в нижней трети пахового канала и легко низводится при пальпации. Пальпацию и низведение проводят в теплом помещении; руки смазывают мылом, кремом либо посыпают тальком. Лечение при ложном крипторхизме не требуется.

2. Истинный крипторхизм. Яички могут располагаться в брюшной полости (10%), в паховом канале (20%) или в углублении под апоневрозом наружной косой мышцы живота в области наружного пахового кольца (40%). В остальных случаях опусканию яичка препятствует соединительнотканый тяж между наружным паховым кольцом и входом в мошонку. Даже если яичко располагается в области наружного пахового кольца, его не удастся низвести в мошонку (отличие от ложного крипторхизма). Истинный крипторхизм может быть односторонним и двусторонним.

3. Эктопия яичка. Яичко проходит через паховый канал, но располагается не в мошонке, а в промежности, на медиальной поверхности бедра, передней брюшной стенке или дорсальной поверхности полового члена (редко). Лечение всегда хирургическое. Большинство больных даже после лечения бесплодны.

Б. Этиология. Крипторхизм обусловлен дефицитом ЛГ или тестостерона у плода или новорожденного либо недостаточным поступлением ХГ из плаценты. Нарушения гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы могут быть наследственными и приобретенными. У некоторых новорожденных и детей младшего возраста с крипторхизмом, а также у их матерей обнаруживают аутоантитела к гонадотропным клеткам аденогипофиза. На этом основании предполагают, что причиной крипторхизма может быть аутоиммунное поражение гонадотропных клеток.

- В. Распространенность.** Крипторхизм имеется у 2,7% доношенных и 21% недоношенных новорожденных. В большинстве случаев яичко самопроизвольно опускается в мошонку и к 1 году крипторхизм сохраняется только у 0,9—1% детей.
- Г. Патоморфология.** В яичках уменьшено число сперматогониев, нарушено строение извитых семенных канальцев, а ко 2—3-му году жизни появляются склеротические изменения ткани яичка.
- Д. Осложнения и прогноз.** Нарушения сперматогенеза нередко приводят к бесплодию, особенно при двустороннем крипторхизме. Прогноз зависит от срока низведения яичек. Если операция проведена поздно (в 7—12 лет), то риск бесплодия составляет 60—75%. Сперматогенез нарушается и при одностороннем крипторхизме. У 12% больных с крипторхизмом развиваются злокачественные герминогенные опухоли яичка (чаще всего семинома).
- Е. Сопутствующие заболевания.** Крипторхизм чаще бывает изолированным, но может сочетаться с другими наследственными и приобретенными аномалиями мочеполовой системы. Частота крипторхизма повышена у больных с нарушениями половой дифференцировки (с наружными половыми органами промежуточного типа) и у больных с различными аномалиями аутосом и половых хромосом. Крипторхизм может быть компонентом синдромов Нуан, Корнелии де Ланге, Прадера—Вилли, Лоренса—Муна—Бидля, Аарскога. Двусторонний крипторхизм встречается при гипопитуитаризме и вторичном гипогонадизме.
- Ж. Обследование.** Если у новорожденного с фенотипическим мужским полом яички не пальпируются, следует исключить псевдогермафродитизм у девочки и анорхию. При истинном крипторхизме уровни половых гормонов и гонадотропных гормонов находятся в пределах нормы для новорожденных. Напротив, для анорхии характерны очень высокие (посткастрационные) уровни ФСГ и ЛГ и низкий уровень тестостерона в сыворотке, а также отрицательный результат пробы с ХГ (см. гл. 19, п. П.А.6.б). Яичко в паховом канале и брюшной полости обычно удается обнаружить с помощью УЗИ. Иногда прибегают к КТ или МРТ.
- 3. Принципы лечения.** Лечение не начинают до 9-месячного возраста, поскольку яички могут самопроизвольно опуститься в мошонку.
- 1. Медикаментозное лечение.** Чаще всего используют человеческий ХГ. Препарат назначают в/м в дозах 500—3000 ед 2 раза в неделю; лечение продолжают 5 нед. Считается, что человеческий ХГ вызывает опускание яичек у 50% больных. В начале 80-х годов начали применять гонадорелин для интраназального введения. Несколько авторов сообщили, что лечение гонадорелином (1200 мкг/сут в несколько приемов в течение 4 нед) дает хорошие результаты в 30—60% случаев.
- Вопрос об эффективности гормональной терапии истинного крипторхизма остается предметом дискуссии. В 1986 г. J. Rajfer и соавт. провели двойное слепое контролируемое клиническое испытание эффективности человеческого ХГ и гонадорелина в группе из 33 мальчиков в возрасте от 1 до 5 лет с истинным крипторхизмом. Параллельно исследовали эффективность человеческого ХГ в группе из 5 мальчиков с ложным крипторхизмом. Показали, что человеческий ХГ вызывает опускание яичек всего у 6%, а гонадорелин — у 19% больных истинным крипторхизмом. В то же время человеческий ХГ вызвал опускание яичек у всех мальчиков с ложным крипторхизмом. Заключение, что результаты предшествующих испытаний человеческого ХГ и гонадорелина могут быть недостоверными из-за включения в эти испытания детей с ложным крипторхизмом. Впоследствии показали, что лечение детей младше 3 лет человеческим ХГ неэффективно. Установили также, что после успешного лечения гонадорелином опустившиеся яички в 30% случаев

возвращаются в исходное anomальное положение. Медикаментозное лечение противопоказано в пубертатном периоде, поскольку уровни собственных гонадотропных гормонов и тестостерона в это время повышаются.

- 2. Хирургическое лечение.** Если к 2-летнему возрасту медикаментозное лечение оказалось безуспешным, показана орхипексия. Некоторые противники медикаментозного лечения рекомендуют проводить операцию еще раньше. Во время операции берут биоптат яичка, чтобы исключить злокачественное новообразование и дисгенезию гонад. При одностороннем крипторхизме, а также у детей, перенесших орхипексию до 2-летнего возраста, риск бесплодия ниже. **Абсолютными показаниями** к хирургическому вмешательству при крипторхизме являются заворот, ущемление, злокачественное новообразование яичка, эктопия яичка, паховая грыжа.

VII. Микропения

А. Определение. Микропенией называют аномалию полового члена, при которой его длина более чем на 2,5 стандартного отклонения меньше средней длины полового члена здоровых мальчиков соответствующего возраста (см. табл. 22.4). Микропения может быть изолированной или сочетаться с другими нарушениями полового развития, например с крипторхизмом.

Б. Этиология

1. Рост полового члена у плода зависит от уровня тестостерона. Главным регулятором секреции тестостерона после 13-й недели эмбриогенеза является ЛГ, а ФСГ стимулирует пролиферацию и дифференцировку клеток Лейдига. Поэтому микропения может наблюдаться у детей с **изолированным дефицитом гонадотропных гормонов** (например, при синдроме Кальмана) и **идиопатическим гипопитуитаризмом**.
2. Микропения встречается при **врожденных аномалиях ЦНС**, в частности при голопроэнцефалии, других дефектах срединных структур головного мозга и черепа, септооптической дисплазии и аплазии гипофиза.
3. Микропения может быть обусловлена **первичным или вторичным гипогонадизмом** при многих синдромах. Первичный гипогонадизм наблюдается при синдромах Клайнфельтера, Нунан, Корнелии Де Ланге, Робинова, Дауна, а вторичный — при синдромах Прадера—Вилли и Лоренса—Муна—Бидля.
4. Прием **гидантоинов** (например, фенитоина) беременной может стать причиной микропении у новорожденного.
5. Микропения, обусловленная **неполной резистентностью к андрогенам**, может быть изолированной или сочетаться с нарушениями половой дифференцировки, например с наружными половыми органами промежуточного типа (см. гл. 19, п. II.Г).
6. **Идиопатическая микропения.** В некоторых случаях причину микропении установить не удается.

В. Лечение. Назначают тестостерона энантат, 25 мг в/м, 1 раз в месяц в течение 3 мес. Такое лечение иногда позволяет увеличить длину полового члена у грудных детей и детей младшего возраста до возрастной нормы. Это позволяет избежать психической травмы в позднем детском возрасте. В подростковом возрасте требуются дальнейшее обследование и лечение.

Г. Прогноз неблагоприятный. Как правило, даже после успешного лечения микропении в раннем детстве у взрослых больных длина полового члена не достигает возрастной нормы.

VIII. Гинекомастия. Гинекомастия — это увеличение молочных желез у мужчин. Гинекомастия может быть физиологической и патологической, двусторонней

(симметричной или асимметричной) и односторонней. Псевдогинекомастией называют увеличение молочных желез, обусловленное разрастанием жировой клетчатки в молочных железах либо опухолью.

А. Этиология и классификация. Самые распространенные причины гинекомастии у детей и подростков перечислены в табл. 22.5. Более детальное описание этиологии и полная классификация форм гинекомастии приведены в гл. 23, п. VI.

- 1. Физиологическая гинекомастия** наблюдается у новорожденных и у здоровых мальчиков в пубертатном периоде. Гинекомастия новорожденных объясняется действием материнских и плацентарных эстрогенов и исчезает через несколько недель. Пубертатная гинекомастия развивается у 50—70% мальчиков в период полового созревания и обычно проходит через 1—2 года. Пубертатная гинекомастия чаще двусторонняя (симметричная или асимметричная), но может быть и односторонней. Причина точно не установлена; предполагают, что в начале пубертатного периода увеличивается отношение эстрогены/андрогены в сыворотке.
- 2. Патологическая гинекомастия** может быть обусловлена нарушениями синтеза, секреции или действия андрогенов, избыточной секрецией эстрогенов и воздействием лекарственных средств.

а. Дефицит андрогенов. Чаще всего гинекомастия развивается при первичном гипогонадизме, в частности — при синдроме Клайнфельтера, анорхии, врожденных нарушениях синтеза тестостерона и приобретенной тестикулярной недостаточности. Характерные биохимические признаки этих заболеваний:

- 1) Снижение уровня тестостерона в сыворотке.
- 2) Повышение уровня ЛГ в сыворотке.
- 3) Нормальные или повышенные уровни эстрогенов в сыворотке. При первичном гипогонадизме уровни эстрогенов могут повышаться из-за усиления их синтеза в яичках. Кроме того, андростендион, образующийся в надпочечниках, может превращаться в эстрон и эстрадиол в периферических тканях. Даже если уровень эстрогенов не повышается, нарушается нормальное отношение эстрогены/андрогены в сыворотке.

Изредка гинекомастия отмечается при вторичном гипогонадизме, например при синдроме Кальмана.

- б.** Гинекомастия возникает при **резистентности к андрогенам** (например, при синдроме Рейфенштейна).
- в.** Гинекомастию вызывают **эстрогенсекретирующие опухоли** яичек и надпочечников, а также **ХГ-секретирующие опухоли** печени, ЦНС и яичек.
- г. Лекарственная гинекомастия** чаще всего обусловлена случайным приемом эстрогенов (например, пероральных контрацептивов) или препаратов, стимулирующих синтез эстрогенов (кломифена, ХГ). Гинекомастия возникает при лечении спиронолактоном и циметидином. Спиринолактон подавляет синтез тестостерона, а циметидин блокирует связывание андрогенов с рецепторами. Гинекомастию вызывают противоопухолевые средства с эстрогенной активностью (например, диэтилстильбэстрол), а также метилдофа, сердечные гликозиды, фенотиазины и трициклические антидепрессанты. Предполагают, что эти препараты обладают эстрогеноподобной активностью. В последнее время гинекомастия часто наблюдается у подростков и молодых мужчин, применяющих мази с эстрогенами. Еще одна нередкая причина гинекомастии — потребление молока от коров, получающих эстрогены.
- д. Идиопатическая гинекомастия.** Такой диагноз устанавливают мальчикам **препубертатного возраста** с гинекомастией, если даже при самом тщательном

обследовании не удалось выявить ее причину. При сборе анамнеза уточняют, не принимал ли ребенок эстрогены или антагонисты андрогенов.

- е. Преходящая гинекомастия может возникать после **травм**, в период выздоровления после **тяжелых заболеваний**, сопровождающихся похуданием, а также при возобновлении питания после длительного голодания.

Б. Обследование. Собирают подробный анамнез и проводят физикальное исследование. Если есть признаки неполной маскулинизации, следует заподозрить резистентность к андрогенам либо нарушение синтеза тестостерона. Если увеличено одно яичко, исключают новообразование. При подозрении на синдром Клайнфельтера исследуют кариотип. Лабораторная диагностика: определение уровней тестостерона, эстрадиола, пролактина, ЛГ, ФСГ и бета-субъединицы ХГ в сыворотке. Уровни пролактина повышены у детей с пролактиномой, однако гинекомастия — это, как правило, позднее проявление этой опухоли.

В. Лечение. При патологической гинекомастии лечение должно быть этиологическим. При пубертатной гинекомастии медикаментозное лечение нецелесообразно. Подростку и его родителям объясняют, что пубертатная гинекомастия — это преходящее состояние. Обязательно подчеркивают, что оно обычно длится несколько месяцев и сохраняется на протяжении 2 лет у 27% подростков, а на протяжении 3 лет — всего у 7,7% подростков.

1. Медикаментозное лечение показано в следующих случаях:

а. Пубертатная гинекомастия сохраняется на протяжении 3 лет и более.

б. Подросток или его родители настаивают на лечении.

в. Стойкая идиопатическая гинекомастия у ребенка препубертатного возраста.

Есть несколько сообщений об успешном применении **андростанолон** (дигидротестостерона). Андростанолон назначают в форме накожных аппликаций, по 125 мг в водно-спиртовом геле 2 раза в сутки в течение 1—4 мес. Применяют также ингибитор ароматазы **тестолактон** (150 мг 3 раза в сутки внутрь в течение 2—6 мес). Пока опыт гормональной терапии невелик и сведений об отдаленных побочных эффектах нет.

2. Хирургическое лечение показано, если после окончания пубертатного периода гинекомастия сохраняется, а медикаментозное лечение неэффективно. Вмешательство сводится к иссечению железистой и жировой ткани. К операции прибегают также при псевдогинекомастии, обусловленной разрастанием жировой клетчатки. В этом случае обычно проводят липосакцию.

IX. Задержка полового развития

А. Определение. Задержка полового развития у мальчиков — это отсутствие признаков полового созревания после 14 лет (это средний возраст начала полового развития плюс 2 стандартных отклонения).

Б. Этиология и классификация (см. табл. 22.6)

1. Конституциональная задержка роста и полового развития — это вариант нормы. Она обусловлена запаздыванием активации гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Из-за низкого уровня ЛГ, ФСГ и тестостерона половое развитие начинается в 15 лет и позже (см. также гл. 9).

2. Любые хронические системные заболевания могут вызвать задержку роста, созревания скелета и полового развития. К таким заболеваниям относятся в первую очередь ХПН, муковисцидоз, целиакия, бронхиальная астма, хронические воспалительные заболевания кишечника, тяжелый гипотиреоз. Задержка полового развития при нервной анорексии объясняется нарушением импульсной секреции гонадолиберина (см. гл. 11).

3. Вторичный гипогонадизм (вторичная тестикулярная недостаточность). При вторичном гипогонадизме половое развитие начинается с большим опозданием и протекает замедленно либо начинается, но не завершается. У больных высок риск бесплодия.

а. Изолированный дефицит гонадотропных гормонов почти всегда обусловлен хронической недостаточностью гонадолиберина и лишь в редких случаях — недостаточностью гонадотропных клеток аденогипофиза. Ребенок растет нормально до подросткового возраста, затем рост замедляется, а признаки полового развития не появляются. Подростки с этой патологией имеют евнухоидное телосложение. Изолированный дефицит гонадотропных гормонов как отдельное заболевание встречается редко и примерно в половине случаев наследуется аутосомно-рецессивно. Гораздо чаще изолированный дефицит гонадотропных гормонов сочетается с другими аномалиями развития: anosмией или гипосмией (при синдроме Кальмана), дефектами срединных структур головного мозга и черепа, микропенией, крипторхизмом, цветовой слепотой, аномалиями почек и пястных костей.

1) Синдром Кальмана. Главные компоненты — вторичный гипогонадизм и anosмия или гипосмия. У некоторых больных наблюдаются цветовая слепота и тяжелые аномалии головного мозга и черепа по средней линии. Наследование Х-сцепленное рецессивное или аутосомно-доминантное с неполной пенетрантностью. Причина аномалий при синдроме Кальмана — нарушение импульсной секреции гонадолиберина в гипоталамусе. В отличие от гипопитуитаризма, при синдроме Кальмана после многократного введения гонадолиберина уровни ЛГ и ФСГ в крови повышаются. У больных выявлены дефекты гена, контролирующего миграцию гонадолиберинсекретирующих нейронов в обонятельные луковицы и впоследствии в гипоталамус, но дефекты гена гонадолиберина не обнаружены.

2) Синдром Паскуалини (синдром фертильного евнуха) — очень редкое заболевание, характеризующееся **изолированным дефицитом ЛГ**. У больных евнухоидное телосложение; яички нормального размера, дифференцированные клетки Лейдига отсутствуют или их очень мало, но сперматогенез не нарушен. Биохимические признаки: базальный и стимулированный гонадолиберинем уровни ЛГ снижены или на нижней границе нормы; уровни ФСГ нормальные; уровень тестостерона слегка ниже нормы. Результаты пробы с ХГ нормальные. Предполагают, что синдром Паскуалини обусловлен частичным дефицитом гонадолиберина. Некоторые эндокринологи считают, что это не отдельная нозологическая форма, а вариант синдрома Кальмана.

б. Идиопатический гипопитуитаризм. Под этим названием объединяют несколько спорадических и наследственных заболеваний. **Врожденный идиопатический гипопитуитаризм** проявляется у новорожденных тяжелой гипогликемией, гипонатриемией и поражениями печени, напоминающими гепатит. Почти всегда наблюдается микропения. Идиопатический гипопитуитаризм у мальчиков старшего возраста в 50—60% случаев бывает следствием родовой травмы и гипоксии. При МРТ обнаруживают гипоплазию или отсутствие аденогипофиза, разрыв ножки гипофиза или эктопию нейрогипофиза. Биохимические признаки: множественный дефицит гормонов аденогипофиза; функция нейрогипофиза не нарушена. Секреторная реакция аденогипофиза на либерины неодинакова у разных больных и зависит от возраста.

в. Заболевания ЦНС, нарушающие функцию гипоталамуса и гипофиза:

- 1) **Опухоли** (краниофарингиома, супраселлярная астроцитома, глиома зрительного нерва, дисгерминома, тератома, гистиоцитоз X и другие гранулематозы).
 - 2) **Аномалии развития** (дефекты срединных структур головного мозга и черепа, септооптическая дисплазия, гидроцефалия).
 - 3) **Инфекции** (менингит, энцефалит).
 - 4) **Черепно-мозговая травма.**
 - 5) **Гипоплазия зрительных нервов** с нормальной или отсутствующей прозрачной перегородкой — пример голопрозэнцефалии неясного происхождения; чаще встречается у первого ребенка молодой матери. Дисфункция гипофиза в таких случаях проявляется по-разному и может прогрессировать, поэтому дети с этой аномалией нуждаются в регулярных обследованиях.
 - 6) Аплазия или гипоплазия гипофиза могут сочетаться с врожденной гиперплазией коры надпочечников.
- г. **Лучевая терапия** лейкозов и опухолей головного мозга нередко повреждает гипоталамо-гипофизарную систему. В первую очередь нарушается секреция СТГ, затем гонадотропных гормонов и АКТГ. Доза облучения 27—35 Гр вызывает изолированный дефицит СТГ, а дозы выше 45 Гр приводят к апитуитаризму.
- д. Вторичный гипогонадизм развивается у больных **большой талассемией и гемохроматозом**, так как после многократных переливаний крови в гипофизе и гипоталамусе откладывается железо.
- е. Дефицит гонадотропных гормонов наблюдается при синдромах **Прадера—Вилли и Лоренса—Муна—Бидля.**
4. **Первичный гипогонадизм** (первичная тестикулярная недостаточность). Первичный гипогонадизм может быть врожденным (при некоторых наследственных синдромах) и приобретенным. В обоих случаях дефицит тестостерона приводит к повышению уровней ЛГ и ФСГ, однако это повышение обычно выявляется только в подростковом возрасте.
- а. **Синдром Клайнфельтера** встречается у 1 из 500 мальчиков. Больные с классическим вариантом синдрома имеют кариотип 47,XXY. Возможны и другие кариотипы, а у 10% больных выявляется мозаицизм 46,XY/47,XXY. Механизмы хромосомных аномалий при синдроме Клайнфельтера детально описаны в гл. 4, п. V.Б.3. Синдром обычно проявляется в подростковом возрасте как задержка полового развития. Половой член и яички уменьшены, телосложение евнухоидное, имеются гинекомастия и умеренная задержка психического развития. Больные предрасположены к сахарному диабету, заболеваниям щитовидной железы и раку молочной железы.
- б. **Синдром Нунан** встречается у 1 из 8000 новорожденных (у 1 из 16 000 мальчиков); кариотип нормальный. Наследование аутосомно-доминантное. По основным клиническим проявлениям (крыловидные складки на шее, вальгусная деформация локтевых суставов, низкорослость, лимфатические отеки кистей и стоп) синдром Нунан весьма сходен с синдромом Тернера. Другие признаки синдрома Нунан: птоз, впалая грудная клетка, пороки правых отделов сердца (стеноз легочной артерии), треугольное лицо и умственная отсталость. У мальчиков встречается крипторхизм или микропения.
- в. **Приобретенный первичный гипогонадизм** (приобретенная тестикулярная недостаточность). Самые частые причины:

- 1) **Вирусный орхит** (наиболее распространенные возбудители — вирус эпидемического паротита, вирус Коксаки В и ЕСНО-вирусы).
- 2) **Противоопухолевые средства**, особенно алкилирующие вещества и метилгидразины, повреждают клетки Лейдига и сперматогенные клетки. В препубертатном возрасте эти клетки находятся в состоянии покоя, поэтому они менее чувствительны к цитотоксическому действию противоопухолевых препаратов. Напротив, в пубертатном и особенно в постпубертатном периоде эти препараты могут вызвать необратимые изменения сперматогенного эпителия.
- 3) **Направленное облучение** также повреждает сперматогенный эпителий.
- 4) Функция яичек нарушается после приема больших доз циклофосфида и облучения всего тела при подготовке к трансплантации костного мозга.

В. Обследование показано подросткам 14 лет и старше, если отсутствуют признаки полового развития.

1. **Анамнез:** хронические системные заболевания, неврологические нарушения, аносмия или гипосмия, гепатит у новорожденных, приступы гипогликемии в грудном возрасте, случаи задержки роста и полового развития у родственников.
2. **Осмотр, физикальное и неврологическое исследование.** Нарушения зрения, нистагм, микрофтальмия и гипоплазия дисков зрительных нервов (при офтальмоскопии) указывают на септооптическую дисплазию. Для синдрома Лоренса—Муна—Бидля характерны пигментная дегенерация сетчатки, полидактилия, умственная отсталость и ожирение. Следует помнить и о других синдромах и дефектах срединных структур головного мозга и черепа. Микропения свидетельствует о дефиците гонадотропных гормонов во внутриутробном периоде.
3. **Лабораторная и инструментальная диагностика.** Обязательно определяют уровни ЛГ, ФСГ, тестостерона, пролактина в сыворотке; устанавливают костный возраст по рентгенограмме левой кисти и запястья, проводят рентгенографию черепа. При необходимости делают общий анализ крови, определяют СОЭ, исследуют функцию почек, печени и щитовидной железы и определяют уровень кортизола. Снижение уровней ЛГ и ФСГ наблюдается при вторичном гипогонадизме (заболеваниях гипоталамуса или гипофиза). Повышение уровней ЛГ и ФСГ указывает на первичный гипогонадизм (первичную тестикулярную недостаточность).
4. **Цитогенетическое исследование** проводят для подтверждения диагноза хромосомных болезней. При синдроме Клайнфельтера чаще всего выявляется кариотип 47,XXY либо мозаицизм 46,XY/47,XXY. У 50% больных с синдромом Прадера—Вилли обнаруживается делеция 15q11—13.
5. **При подозрении на гипопитуитаризм** проводят следующие исследования:
 - а. Для подтверждения дефицита СТГ — гипогликемическую пробу с аргинином и инсулином (см. табл. 9.2).
 - б. Для подтверждения дефицита пролактина — пробу с тиролиберином.
 - в. Для подтверждения дефицита ЛГ и ФСГ — пробу с гонадолиберином (см. гл. 6).
 - г. Можно использовать и **комбинированные пробы** для оценки функции аденогипофиза (см. приложение А, п. VI).

Для выявления опухолей и других органических поражений ЦНС проводят КТ или МРТ черепа. При органическом поражении ЦНС гипопитуитаризм часто сочетается с нарушением функции нейрогипофиза. Поэтому исключают несхарный диабет (см. гл. 8).

6. Дифференциальная диагностика изолированного дефицита гонадотропных гормонов и конституциональной задержки полового развития. Поскольку клиническая картина при этих состояниях сходная, различить их довольно трудно.

- а.** Для изолированного дефицита гонадотропных гормонов характерны нормальный рост и нормальная скорость роста, а для конституциональной задержки полового развития характерна низкорослость.
- б.** При обоих состояниях базальные уровни ЛГ и ФСГ снижены, а уровни других гормонов аденогипофиза находятся в пределах нормы. Поэтому обычные гормональные исследования и проба с гонадолиберинем ничего не дают для диагноза. Иногда используют пробу с синтетическим аналогом гонадолиберина — нафарелином (см. гл. 8, п. III.A). После однократной инъекции нафарелина уровни ФСГ, ЛГ и тестостерона у больных с изолированным дефицитом гонадотропных гормонов повышаются не так значительно, как у больных с конституциональной задержкой полового развития.
- в.** При конституциональной задержке полового развития базальный уровень пролактина нормальный или слегка снижен и значительно возрастает после введения тиролиберина. У большинства больных с изолированным дефицитом гонадотропных гормонов базальный уровень пролактина низкий и не возрастает либо незначительно возрастает после стимуляции тиролиберинем.
- г.** С помощью высокочувствительного твердофазного иммунофлюориметрического анализа установили, что у больных с синдромом Кальмана нет ночных выбросов ЛГ и ФСГ. Следовательно, можно отличить этот синдром от конституциональной задержки полового развития путем частого взятия крови в ночное время. Это, однако, не всегда возможно на практике.

Г. Лечение

- 1. Заместительная терапия тестостероном** применяется для стимуляции полового развития у подростков с гипогонадизмом. Лечение начинают с 12—14 лет. **Тестостерона энантат** назначают по 50 мг в/м 1 раз в 4 нед, затем повышают дозу на 50 мг каждые 6 мес до 200 мг 1 раз в 2—3 нед. После в/м введения препарата уровни тестостерона в сыворотке в течение 1—2 сут выше физиологических, затем через 10—14 сут они снижаются до минимума. Тестостерон выпускают также для кожного применения в виде пластырей и в комбинации с циклодекстрином.
- 2. Для профилактики и лечения бесплодия при вторичном гипогонадизме** подросткам старше 14 лет и молодым мужчинам вместо тестостерона назначают ХГ, менотропин или гонадорелин. Лечение гонадорелином проводят в импульсном режиме.
 - а. Человеческий ХГ** вначале назначают по 1000 ед в/м 2 раза в неделю, затем дозу постепенно увеличивают до 2000—3000 ед 2 раза в неделю на протяжении 2—3 лет. Лечение одним ХГ вызывает умеренное увеличение объема яичка (до 8 см³). Для индукции сперматогенеза и дальнейшего роста яичка может потребоваться **менотропин** (менопаузальный гонадотропин; экстракт из мочи женщин в постменопаузе, содержащий ЛГ и ФСГ). Менотропин обычно назначают в течение второго и третьего года лечения ХГ. После длительного лечения у больных могут появиться антитела к ХГ, которые обуславливают резистентность к этому гормону.
 - б. Гонадорелина ацетат** вводят импульсно каждые 90 мин п/к или в/в с помощью программируемого носимого дозатора. Дозатор выбрасывает 5 мкг гонадорелина каждые 90 мин на протяжении 7 сут. Интервал между курсами — 3 нед. Такой

метод лечения самый физиологичный, но в то же время дорогостоящий и технически сложный.

3. **При сочетанном дефиците СТГ и гонадотропных гормонов** сначала проводят заместительное лечение соматропином. Когда костный возраст достигает 12 лет, начинают стимуляцию полового развития (добавляют тестостерон). Некоторые авторы предлагают увеличивать дозу соматропина в момент назначения тестостерона. Однако такой прием ускоряет только половое развитие, но не увеличивает окончательный рост.
4. **Подростки с конституциональной задержкой роста и полового развития** нуждаются прежде всего в психологической поддержке. К медикаментозному лечению прибегают только в тех случаях, когда подросток болезненно воспринимает свое состояние.
 - а. Если главная причина беспокойства — отставание в росте, назначают анаболический стероид **оксандролон** внутрь, 1,25—2,5 мг на ночь в течение 3—4 мес. Можно назначить более длительный курс лечения меньшими дозами (0,05 мг/кг/сут). Такое лечение ускоряет рост и позволяет избежать низкорослости.
 - б. Если подростка тревожит задержка полового развития, назначают **тестостерона энантат**, 100 мг в/м 1 раз в месяц в течение 3 мес. Такое лечение умеренно стимулирует рост полового члена и развитие оволосения. Через 3—4 мес можно назначить дополнительный короткий курс тестостерона. Нередко в течение года после назначения тестостерона начинается половое развитие.

Х. Преждевременное половое развитие (см. также гл. 8)

А. Определение. Преждевременное половое развитие — это появление некоторых или всех вторичных половых признаков у мальчика младше 9 лет. Несвоевременное половое и физическое развитие может привести к поведенческим и эмоциональным расстройствам и к нарушению социальной адаптации. Серьезное осложнение преждевременного полового развития — низкорослость, так как из-за быстрого созревания скелета преждевременно закрываются эпифизарные зоны роста.

Б. Этиология и классификация (см. табл. 22.7)

1. **Истинное преждевременное половое развитие** обусловлено гиперфункцией центрального звена гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Причины: ранняя активация импульсной секреции гонадолиберина, гиперсекреция гонадолиберина, автономная гиперсекреция гонадотропных гормонов, нарушения регуляции в гипоталамо-гипофизарной системе. Истинное преждевременное половое развитие всегда **полное** (т. е. включает как вирилизацию, так и стимуляцию сперматогенеза).
 - а. Истинное преждевременное половое развитие считают **идиопатическим**, если не удается выявить его причину. Диагноз идиопатического истинного преждевременного полового развития у мальчиков устанавливают в 10—20% случаев (у девочек — в 70% случаев). Считается, что идиопатическое истинное преждевременное половое развитие обусловлено ранней активацией импульсной секреции гонадолиберина.
 - б. **Заболевания ЦНС** — самая частая причина истинного преждевременного полового развития. **Опухоли** в области задних отделов гипоталамуса, серого бугра, третьего желудочка или эпифиза инфильтрируют или сдавливают ткань гипоталамуса либо прерывают нейронные связи, нарушая механизмы регуляции. Встречаются также гамартумы гипоталамуса, секреторные гонадолиберин. **Инфекции** могут вызвать отек или абсцесс головного мозга либо гидроцефалию. Другие причины — **черепно-мозговая травма, аномалии развития черепа и головного мозга** (например, септооптическая дисплазия).

- в. Первичный гипотиреоз** — редкая причина преждевременного полового развития. Патогенез неизвестен; предполагают, что при дефиците тиреоидных гормонов стимулируется секреция не только тиролиберина, но и гонадолиберина. Поэтому усиление секреции ТТГ сопровождается усилением секреции гонадотропных гормонов и пролактина. Описаны случаи преждевременного полового развития после лечения тиреотоксикоза чрезмерными дозами пропилтиоурацила.
- г. Любое заболевание, сопровождающееся гиперсекрецией андрогенов,** может преждевременно активировать гипоталамо-гипофизарную систему. Как правило, в таких случаях ускоряется созревание скелета (костный возраст опережает паспортный). Истинное преждевременное половое развитие также может быть вызвано поздно начатым лечением вирилизирующих форм врожденной гиперплазии коры надпочечников (см. гл. 20, п. II.A.4).
- 2. Ложное преждевременное половое развитие** обусловлено автономной гиперсекрецией андрогенов или ХГ. В отличие от истинного преждевременного полового развития, ложное преждевременное половое развитие **неполное**, т. е. не сопровождается стимуляцией сперматогенеза (за исключением семейного тестостеронового токсикоза — см. гл. 22, п. X.B.2.ж).
- а. Вирилизирующие формы врожденной гиперплазии коры надпочечников** — самая распространенная причина ложного преждевременного полового развития. Наиболее частые вирилизирующие формы: недостаточность 21-гидроксилазы и 11β-гидроксилазы.
- б. Вирилизирующие опухоли надпочечников** у детей встречаются редко. Как правило, это злокачественные новообразования.
- в. Синдром Кушинга** — также редкая причина преждевременного полового развития.
- г. Андрогенсекретирующие опухоли яичек (андробластомы)** встречаются нечасто. Обычно это **лейдигомы**, секретирующие исключительно тестостерон. Лейдигома — доброкачественная опухоль и локализуется в одном яичке. Пораженное яичко увеличено, при пальпации болезненное. Встречаются также **арренобластомы и сертолиомы**. Они способны секретировать не только андрогены, но и эстрогены, поэтому у больных может отмечаться гинекомастия и лобковое оволосение по женскому типу. Еще одна редкая причина ложного преждевременного полового развития — **эктопическая ткань надпочечников** в яичке. Ткань надпочечников может давать начало опухолям и подвергаться гиперплазии во время адrenaрхе или при врожденной гиперплазии коры надпочечников. В таких случаях яичко тоже увеличивается.
- д. ХГ-секретирующие опухоли** (гепатобластома, забрюшинные и герминогенные опухоли) выявляются у 4% мальчиков с преждевременным половым развитием. Герминогенные опухоли часто локализуются в головном мозге; они хорошо васкуляризованы и потому легко выявляются при КТ с контрастированием. В сыворотке и СМЖ повышены уровни альфа-фетопротеина и бета-субъединицы ХГ; уровень тестостерона соответствует пубертатному периоду. Обнаруживается кажущееся повышение уровня ЛГ (из-за перекрестной иммунологической реактивности между ХГ и ЛГ). Однако уровень ЛГ не возрастает после стимуляции гонадолиберинем. Уровень ФСГ снижен.
- е. Изолированное преждевременное адrenaрхе** — это появление лобкового или подмышечного оволосения у мальчика 5—6 лет. Могут отмечаться угри, резкий запах пота и огрубение голоса. Ускорения роста и созревания скелета и

увеличения полового члена нет. Изолированное преждевременное адренархе обусловлено ранним усилением секреции надпочечниковых андрогенов. Уровни дегидроэпиандростерона сульфата и андростендиона в сыворотке и 17-кетостероидов в моче выше возрастной нормы (но соответствуют пубертатному периоду). Напротив, уровни тестостерона и дигидротестостерона в сыворотке соответствуют возрастной норме. Прогноз благоприятный, но **необходимо исключить опухоль** яичек или надпочечников и врожденную гиперплазию коры надпочечников. Для этого определяют уровни дегидроэпиандростерона сульфата и тестостерона и базальные или стимулированные АКТГ уровни 17альфа-гидроксипрогестерона. Проводят УЗИ надпочечников. Если нет другой патологии, половое развитие завершается в нормальные сроки.

ж. Семейный тестостероновый токсикоз (гонадотропиннезависимое преждевременное половое развитие) обусловлен избыточной нерегулируемой секрецией тестостерона из-за гиперплазии клеток Лейдига. Гиперплазия вызвана точечной мутацией гена рецептора ЛГ и ХГ (мутантные рецепторы конститутивно активируются в отсутствие ЛГ). Семейный тестостероновый токсикоз — это аутосомно-доминантное заболевание с неполной пенетрантностью, проявляющееся только у лиц мужского пола. Вторичные половые признаки обычно появляются в 3—5 лет, а первые симптомы вирилизации могут наблюдаться уже в 2 года. У многих больных активируется сперматогенез. По клинической картине семейный тестостероновый токсикоз сходен с истинным преждевременным половым развитием. Биохимические признаки семейного тестостеронового токсикоза: уровень тестостерона в сыворотке повышен, но импульсная секреция (ночные выбросы) ЛГ и ФСГ отсутствует; секреция ЛГ не усиливается при стимуляции гонадолиберином. При биопсии яичек обнаруживают хорошо развитые извитые семенные канальцы, избыток зрелых клеток Лейдига, половые клетки на разных стадиях сперматогенеза. В некоторых извитых семенных канальцах выявляются дегенерирующие половые клетки. У взрослых результаты пробы с гонадолиберином нормальные; у некоторых больных с повреждением сперматогенного эпителия повышен уровень ФСГ. У большинства мужчин с семейным тестостероновым токсикозом фертильность не нарушена. Недавно появилось сообщение о двух мальчиках с синдромом Мак-Кьюна—Олбрайта и семейным тестостероновым токсикозом.

з. Лечение андрогенами, например при апластической анемии, вызывает ускорение роста и увеличение полового члена.

В. Обследование

1. Анамнез. Выясняют, когда ускорился рост и начали увеличиваться половые органы, появились запах пота и лобковое оволосение, кожа стала жирной, а волосы — сальными. Собирают сведения об инфекционных заболеваниях ЦНС и особенностях роста и полового развития родственников. Надо учитывать, что у детей с преждевременным половым развитием, вызванным заболеванием ЦНС, часто имеются неврологические нарушения.

2. Осмотр и физикальное исследование. Измеряют рост и вес и определяют стадию полового развития. Если половой член увеличивается, а яички — нет, следует заподозрить ложное преждевременное половое развитие. Одностороннее увеличение яичка указывает на новообразование. Повышенное АД, объемное образование в брюшной полости и проявления синдрома Кушинга свидетельствуют об опухоли надпочечников. Необходимо полное неврологическое обследование и офтальмоскопия.

- 3. Лабораторная диагностика.** Определяют уровень тестостерона и базальные уровни ЛГ и ФСГ в сыворотке. Проводят пробу с гонадолиберинем (см. табл. 22.8 и гл. 20, п. VI.Б). При истинном преждевременном половом развитии максимальные уровни ЛГ и ФСГ после введения гонадолиберина повышаются так же, как у здоровых мальчиков пубертатного возраста, причем уровень ЛГ возрастает сильнее, чем уровень ФСГ. Проба с гонадолиберинем позволяет отличить истинное преждевременное половое развитие от ложного, но не выявляет причину заболевания. При необходимости исследуют функцию щитовидной железы, а при подозрении на врожденную гиперплазию коры надпочечников или опухоль надпочечников определяют уровни кортикостероидов.
- 4. Инструментальная диагностика.** Всем больным с предварительным диагнозом истинного преждевременного полового развития определяют костный возраст по рентгенограмме левой кисти и запястья и проводят КТ или МРТ черепа. Эти исследования также показаны при подозрении на опухоль надпочечников.
- 5.** Если у больного с преждевременным половым развитием обнаружено новообразование ЦНС, локализованное по средней линии, обязательно измеряют уровни альфа-фетопротеина и бета-субъединицы ХГ в сыворотке и СМЖ, чтобы исключить герминогенную опухоль.

Г. Лечение

- 1. Истинное преждевременное половое развитие.** Самое частое осложнение истинного преждевременного полового развития — низкорослость во взрослом возрасте. Отставание в росте зависит от срока начала заболевания. Цель лечения преждевременного полового развития — подавление импульсной секреции ЛГ и ФСГ. Ранее для этого широко применяли медроксипрогестерона ацетат и ципротерона ацетат. Эти препараты тормозят половое созревание, но не препятствуют ускоренному созреванию скелета. Поэтому в последнее время используют синтетические аналоги гонадолиберина.

- а. Аналоги гонадолиберина** вызывают десенситизацию рецепторов гонадолиберина на гонадотропных клетках аденогипофиза и тем самым подавляют импульсную секрецию ЛГ и ФСГ. Более подробно механизм действия аналогов гонадолиберина описан в гл. 50, п. IV.Г.2.а.

1) Препараты короткого действия

- а) Деслорелин**, 4 мкг/кг, в/м, 1 раз в сутки на ночь.
- б) Бусерелин** в виде аэрозоля для интраназального введения, 1800 мкг/сут, в 2 приема (утром и вечером).
- в) Нафарелина ацетат** в виде аэрозоля для интраназального введения, 1200—1600 мкг/сут, в 2 приема (утром и вечером).

Лечение обычно продолжают 6—12 мес.

- 2) Пролонгированные препараты** выпускают в виде суспензии микрокапсул. Микрокапсулы, содержащие препарат, состоят из полимеров, постепенно распадающихся в организме.

- а) Лейпрорелина ацетат** в суспензии, 300 мкг/кг, 1 раз в 28 сут, в/м.
- б) Трипторелина ацетат** в суспензии, 60—100 мкг/кг, 1 раз в 28 сут, в/м.

Лечение продолжают 1—3 года и прекращают в возрасте 11—12 лет. Терапевтическая эффективность пролонгированных препаратов такая же, как у препаратов короткого действия. Поскольку лечение пролонгированными препаратами удобнее для больного и врача, в последнее время применяют главным образом именно эти препараты.

Лечение аналогами гонадолиберина блокирует преждевременное половое развитие и ускорение роста и тем самым предупреждает низкорослость. После отмены препаратов функция гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы быстро восстанавливается и половое развитие возобновляется.

У некоторых больных во время лечения аналогами гонадолиберина скорость роста становится ниже возрастной нормы. Это снижение может быть вызвано самим лечением либо означает, что период пубертатного ускорения роста уже пройден из-за преждевременного созревания скелета. Иногда наблюдается снижение базального и стимулированного соматолиберинем уровней СТГ. Это объясняется увеличением индекса массы тела у больных с истинным преждевременным половым развитием.

б. Если причина истинного преждевременного полового развития — диагностированное заболевание ЦНС, наряду с лечением аналогами гонадолиберина проводят этиологическое или симптоматическое лечение. Одна из частых патологий — гамартома гипоталамуса. Ее находят у 50% мальчиков и 16% девочек с истинным преждевременным половым развитием. Как правило, гамартома растет медленно и не вызывает тяжелых неврологических нарушений. Хирургическое вмешательство необязательно. Симптоматическое лечение при гамартоме включает противосудорожные средства.

2. Ложное преждевременное половое развитие. Если ложное преждевременное половое развитие проявляется как изолированное преждевременное адренархе, лечение не требуется. При андрогенсекретирующих опухолях показано хирургическое вмешательство. Больным с врожденной гиперплазией коры надпочечников назначают заместительную терапию кортикостероидами. При лейдигомме показана орхиэктомия. Внутричерепные герминогенные опухоли хорошо поддаются облучению. Если у больного с опухолью развивается тяжелая гидроцефалия, показано вентрикулоперитонеальное шунтирование. После наложения вентрикулоперитонеального шунта проводят полихимиотерапию. У некоторых больных с ложным преждевременным половым развитием раннее созревание скелета может спровоцировать истинное преждевременное половое развитие (даже при правильном лечении). В таких случаях показаны аналоги гонадолиберина.

3. Семейный тестостероновый токсикоз. Назначают медроксипрогестерона ацетат, 100—150 мг в/м, 1 раз в 2 нед. Хорошие результаты дает длительное лечение кетоконазолом — противогрибковым препаратом, подавляющим синтез андрогенов. Кетоконазол назначают внутрь, по 200 мг каждые 8 ч. Если во время лечения кетоконазолом повышаются уровни гонадотропных гормонов, добавляют аналоги гонадолиберина. Для кратковременного подавления секреции тестостерона назначают комбинацию спиронолактона (1 мг/кг внутрь, каждые 12 ч) и ингибитора ароматазы — тестолактона (начинают с 5 мг/кг внутрь, каждые 6 ч; дозу постепенно увеличивают до 10 мг/кг).

Литература

1. Boucekkine C, et al. Treatment of central precocious puberty with sustained-release triptorelin. Arch Pediatr 1:1127, 1994.
2. Burstein S, et al. Early determination of androgen responsiveness is important in the management of microphallus. Lancet ii:983, 1979.
3. Hezmall HP, Lipshultz LI. Cryptorchidism and infertility. Urol Clin North Am 9:364, 1982.

4. Holland FJ, et al. Gonadotropin-independent precocious puberty ("Testotoxicosis"): Influence of maturational status on response to ketoconazole. *J Clin Endocrinol Metab* 64:328, 1987.
5. Hutson JM, Donahoe PK. The hormone control of testicular descent. *Endocr Rev* 7:270, 1986.
6. Kamp GA, et al. Low growth hormone levels are related to increased body mass index and do not reflect impaired growth in luteinizing hormone-releasing hormone agonist-treated children with precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 72:301, 1991.
7. Kawate N, et al. Identification of constitutively activating mutation of the luteinizing hormone receptor in a family with male limited gonadotrophin independent precocious puberty (testotoxicosis). *J Med Genet* 32:553, 1995.
8. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 45:13, 1970.
9. Moore DC, et al. Hormonal changes during puberty: V. Transient puberty gynecomastia: Abnormal androgen to estrogen ratios. *J Clin Endocrinol Metab* 58:492, 1984.
10. Oerter KE, et al. Gonadotropin secretory dynamics during puberty in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab* 71:1251, 1990.
11. Pescovitz OH, et al. The NIH experience with precocious puberty: Diagnostic subgroups and response to short-term luteinizing hormone-releasing hormone analogue therapy. *J Pediatr* 108:47, 1986.
12. Rajfer J, et al. Hormonal therapy of cryptorchidism: A randomized, double-blind study comparing human chorionic gonadotropin and gonadotropin-releasing hormone. *New Engl J Med* 314:466, 1986.
13. Roger M, et al. Long term treatment of male and female precocious puberty by periodic administration of a long-acting preparation of D-Trp⁶-luteinizing hormone-releasing hormone microcapsules. *J Clin Endocrinol Metab* 62:670, 1986.
14. Root AW. Editorial: Magnetic resonance imaging in hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 72:10, 1991.
15. Rosenfield RL. Diagnosis and management of delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 70:559, 1990.
16. Shalet SM. Endocrine consequences of treatment of malignant disease. *Arch Dis Child* 64:1635, 1989.
17. Stanhope R, et al. Induction of puberty by pulsatile gonadotropin releasing hormone. *Lancet* ii:552, 1987.
18. Stanhope R, Preece MA. Management of constitutional delay of growth and puberty. *Arch Dis Child* 63:1104, 1988.
19. Wortsman J, Hughes LF. Case report: olfactory function in a fertile eunuch with Kallmann syndrome. *Am J Med Sci* 311:135, 1996.
20. Wu FCW, et al. Patterns of pulsatile luteinizing hormone and follicle stimulating hormone secretion in prepubertal (midchildhood) boys and girls and patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism (Kallmann's syndrome): A study using an ultrasensitive time-resolved immunofluorometric assay. *J Clin Endocrinol Metab* 72:1229, 1991.

Глава 23. Нарушения половой функции у мужчин

Р. Свердлофф, Ш. Бхасин

Физиология половой системы

I. Строение и функции яичек. Яичко содержит как половые, так и эндокринные клетки. Их взаимодействие обеспечивает нормальную половую функцию.

А. Эндокринные клетки

1. Клетки Лейдига, или интерстициальные клетки, располагаются в строме яичка вокруг извитых семенных канальцев и секретируют основное количество тестостерона (этот гормон образуется также в коре надпочечников). Тестостерон и его производные регулируют дифференцировку половых органов, половое развитие, сперматогенез и образование спермы и необходимы для поддержания полового влечения, потенции и эякуляции.

2. Клетки Сертоли вместе с половыми клетками образуют стенку извитых семенных канальцев и отделены от клеток Лейдига базальной мембраной. Клетки Сертоли служат опорой для сперматогониев и сперматоцитов и участвуют в эндокринной регуляции сперматогенеза. Основные продукты клеток Сертоли: фактор регрессии мюллеровых протоков (секретируется в эмбриональном периоде), андрогенсвязывающий белок, активин и ингибин.

Б. Половые клетки. После 22-й недели эмбриогенеза первичные половые клетки дифференцируются в сперматогонии. Образование сперматозоидов из сперматогониев (сперматогенез) начинается в пубертатном периоде и продолжается непрерывно до глубокой старости. Сперматогенез включает несколько стадий:

1. Размножение сперматогониев путем митоза. При этом образуются сперматоциты I порядка.

2. Сперматоциты I порядка вступают в мейоз. После 1-го деления мейоза образуются сперматоциты II порядка, а после 2-го деления — сперматиды. Из одного сперматоцита I порядка образуются четыре сперматиды.

3. Сперматиды, не делаясь, превращаются в сперматозоиды — зрелые мужские половые клетки, содержащие гаплоидный набор хромосом, необходимый для оплодотворения. У здорового мужчины за сутки образуется около 100 млн сперматозоидов.

II. Регуляция функции яичек. В регуляции функции яичек участвуют кора головного мозга, подкорковые структуры, гипоталамус, гипофиз, а также сами эндокринные и половые клетки яичек. Система регуляции включает несколько петель отрицательной обратной связи (см. рис. 23.1).

А. Гипоталамус секретирует гонадолиберин — стимулятор секреции ЛГ и ФСГ в аденогипофизе. Секреция гонадолиберина контролируется множеством нервных и гуморальных сигналов, которые интегрируются гипоталамусом.

1. Секреция и эффекты гонадолиберина. Нейроны гипоталамуса секретируют гонадолиберин в воротную систему гипофиза не непрерывно, а импульсно. Именно импульсное воздействие гонадолиберина на гонадотропные клетки стимулирует секрецию ЛГ и ФСГ. Напротив, непрерывное воздействие гонадолиберина приводит к десенситизации его рецепторов на гонадотропных клетках и к подавлению секреции ЛГ и ФСГ.

2. Регуляция секреции гонадолиберина

- а. Вышележащие отделы ЦНС**, в том числе кора и лимбическая система, могут как стимулировать, так и подавлять секрецию.
- б. Половые гормоны.** Тестостерон, дигидротестостерон и эстрадиол подавляют секрецию гонадолиберина по принципу отрицательной обратной связи.
- в. Медиаторы.** Норадреналин стимулирует, а дофамин и эндорфины подавляют секрецию гонадолиберина. Мелатонин регулирует суточный и сезонный ритм секреции гонадолиберина.

Б. Гипофиз

- 1. ЛГ** действует в первую очередь на клетки Лейдига. Связывание ЛГ с мембранными рецепторами активирует аденилатциклазу. Повышение уровня цАМФ в клетках Лейдига ускоряет метаболизм холестерина. В результате увеличивается содержание субстратов стероидогенеза и синтез половых гормонов ускоряется.
- 2. ФСГ** действует преимущественно на клетки Сертоли. Действие ФСГ также опосредуется аденилатциклазой. Накопление цАМФ активирует протеинкиназу А. В результате усиливается синтез белков, в том числе — андрогенсвязывающего белка, ингибина, активина, тканевого активатора плазминогена, гамма-глутамилтрансферазы и ингибитора протеинкиназы. Первые три белка секретируются в просвет извитых семенных канальцев и участвуют в сперматогенезе. Роль остальных белков пока не выяснена. ФСГ не влияет на стероидогенез в клетках Лейдига, но стимулирует их дифференцировку и тем самым косвенно усиливает продукцию тестостерона. Кроме того, ФСГ стимулирует созревание сперматид.
- 3.** У взрослых секреция ЛГ и ФСГ так же, как и секреция гонадолиберина, имеет импульсный характер. Соотношение уровней ЛГ и ФСГ в крови зависит от частоты выбросов гонадолиберина. Уровни ЛГ и ФСГ регулируются не только гонадолиберинем. По принципу отрицательной обратной связи секреция ЛГ подавляется тестостероном, дигидротестостероном и эстрадиолом, а секреция ФСГ — ингибином.

В. Яички

1. Тестостерон

а. Метаболизм (см. также рис. 22.1)

- 1)** В митохондриях клеток Лейдига холестерин превращается в прегненолон. В цитозоле из прегненолона образуется тестостерон. Синтез тестостерона включает несколько этапов. Секреция тестостерона контролируется ЛГ и имеет импульсный характер: выбросы тестостерона из клеток Лейдига происходят каждые 60—90 мин. За сутки секретируется около 7 мг тестостерона. Тестостерон инактивируется в печени и выводится главным образом с мочой в виде 17-кетостероидов (андростерона и этиохоланолона).
- 2)** Свободный тестостерон и тестостерон, связанный с сывороточным альбумином, легко проникают в клетки-мишени. Внутри клеток тестостерон может превращаться в **дигидротестостерон и эстрадиол**. Превращение тестостерона в дигидротестостерон происходит как в яичках, так и вне яичек с участием 5 α -редуктазы. Основное количество дигидротестостерона (около 300 мкг/сут) образуется в предстательной железе. Физиологическая активность тестостерона и дигидротестостерона различна. Например, дигидротестостерон стимулирует пролиферацию клеток предстательной железы гораздо сильнее, чем тестостерон. Поэтому для лечения гиперплазии и новообразований предстательной железы используют ингибиторы 5 α -редуктазы. Эстрадиол синтезируется из тестостерона с участием ароматазы. У взрослого мужчины за

сутки образуется около 40 мкг эстрадиола, из них 10 мкг — в яичках и 30 мкг — вне яичек.

- 3) Недавно были открыты новые особенности регуляции метаболизма тестостерона в яичках. В опытах на крысах показали, что **20альфа-гидроксистероиддегидрогеназа** конкурирует с 17альфа-гидроксилазой за общий субстрат — 17-гидроксипрогестерон. 17альфа-гидроксилаза превращает 17-гидроксипрогестерон в предшественник тестостерона — андростендион, тогда как 20альфа-гидроксистероиддегидрогеназа превращает 17-гидроксипрогестерон в 17альфа-гидрокси, 20альфа-дигидропрогестерон. Это вещество в дальнейшем не превращается в андрогены. Таким образом, повышение активности 20альфа-гидроксистероиддегидрогеназы может блокировать продукцию тестостерона. Выяснилось также, что восстановленные по С-21 5альфа-стероиды (в том числе дигидротестостерон и 5альфа-прегнан-3,20-дион) ингибируют 17альфа-гидроксилазу. Это означает, что повышение активности 5альфа-редуктазы может блокировать образование андростендиона и, следовательно, тестостерона.

б. Транспорт

- 1) Большая часть тестостерона в сыворотке связана с **глобулином, связывающим половые гормоны**, и с альбумином. Доля свободного тестостерона составляет 1—3%, а доля тестостерона, связанного с альбумином, — около 40% общего количества тестостерона в сыворотке. В клетки-мишени может проникать только свободный тестостерон и тестостерон, связанный с альбумином. Таким образом, примерно половина циркулирующего тестостерона доступна для клеток-мишеней.
- 2) Глобулин, связывающий половые гормоны, образуется преимущественно в печени. Тестостерон подавляет, а эстрогены стимулируют синтез этого глобулина, поэтому его уровень зависит от отношения эстрадиол/тестостерон в сыворотке.
- 3) Уровень глобулина, связывающего половые гормоны, изменяется при многих заболеваниях. Например, при алкогольном циррозе печени его уровень повышается. Механизм этого повышения следующий: из-за прямого токсического действия алкоголя на яички секреция тестостерона снижается. В то же время в надпочечниках продолжается секреция андростендиона. Из-за повреждения печени андростендион не выводится из организма в виде 17-кетостероидов, а превращается в эстрогены в разных тканях. Падение уровня тестостерона и повышение уровня эстрогенов стимулирует синтез глобулина, связывающего половые гормоны. В результате количество тестостерона, доступного для клеток-мишеней (т. е. свободного и связанного с альбумином), еще больше снижается. Из-за дефицита физиологически активного тестостерона у больных развивается гинекомастия и даже атрофия яичек. При этом общее содержание тестостерона в сыворотке остается близким к норме (за счет избытка глобулина, связывающего половые гормоны). Поэтому при обследовании больных с алкогольным циррозом и гинекомастией обязательно надо определять как общий, так и свободный тестостерон.

На синтез глобулина, связывающего половые гормоны, действуют также T_3 и T_4 . При гипотиреозе уровень этого глобулина падает, а при тиреотоксикозе возрастает. Уровень глобулина, связывающего половые гормоны, зависит от веса и количества жировой клетчатки и снижается при акромегалии и ожирении.

в. Механизм действия (см. рис. 23.2)

- 1) **Рецепторы андрогенов** принадлежат к семейству внутриклеточных рецепторов (лиганд-чувствительных регуляторов транскрипции). К этому же семейству относятся рецепторы других стероидных гормонов, рецепторы T_3 и T_4 и рецепторы $1,25(OH)_2D_3$. Все эти рецепторы локализируются в цитоплазме и включают гормонсвязывающий домен, ДНК-связывающий домен и домен, активирующий транскрипцию гена-мишени.
- 2) Рецептор андрогенов — это гликопротеид, содержащий 910 аминокислот. Ген рецептора андрогенов расположен на X-хромосоме и состоит из 100 000 нуклеотидов. Рецептор андрогенов способен связывать как тестостерон, так и другие андрогены. Аффинность связывания **максимальна для дигидротестостерона**, несколько ниже — для тестостерона и минимальна — для Зальфа-андростендиола. Антагонисты андрогенов (например, ципротерон) нарушают связывание тестостерона и дигидротестостерона с рецептором и потому используются для лечения заболеваний, вызванных избытком андрогенов.
- 3) При связывании гормона с соответствующим доменом происходит активация рецептора. Активированный рецептор перемещается в ядро и присоединяется к определенной последовательности гена-мишени (эту последовательность называют гормон-чувствительным элементом гена). Затем рецептор активирует транскрипцию гена-мишени, и в результате образуется специфический белок.

2. Андрогенсвязывающий белок. Этот гликопротеид синтезируется в клетках Сертоли. Стимулятором синтеза служит ФСГ. По первичной структуре андрогенсвязывающий белок идентичен глобулину, связывающему половые гормоны, но отличается от него углеводными остатками. Кроме того, глобулин, связывающий половые гормоны, образуется преимущественно в печени и выбрасывается в кровь, а андрогенсвязывающий белок поступает из клеток Сертоли непосредственно в половые клетки и в просвет извитых семенных канальцев. Концентрация андрогенсвязывающего белка максимальна в головке придатка яичка. Функции андрогенсвязывающего белка:

- а. Трансмембранный и внутриклеточный транспорт андрогенов в половых клетках; стимуляция созревания сперматоцитов II порядка.
- б. Депонирование андрогенов в извитых семенных канальцах.
- в. Транспорт андрогенов из извитых семенных канальцев в сеть яичка и придаток яичка.

3. Регуляция сперматогенеза

- а. Главные регуляторы сперматогенеза — это ЛГ, тестостерон и ФСГ. ЛГ стимулирует секрецию тестостерона в клетках Лейдига, тестостерон действует непосредственно на половые клетки, а ФСГ контролирует конечный этап сперматогенеза.
- б. Тестостерон необходим для индукции сперматогенеза в пубертатном периоде и его поддержания в зрелом возрасте. Тестостерон стимулирует размножение сперматогониев и мейоз сперматоцитов. Даже незначительное нарушение ритма секреции тестостерона или малейший дефицит тестостерона могут привести к торможению сперматогенеза и даже к бесплодию. Лечить заболевания, вызванные дефицитом тестостерона, очень трудно. Например, заместительная терапия андрогенами у больных вторичным гипогонадизмом не индуцирует сперматогенез. Во-первых, экзогенные андрогены подавляют остаточную секрецию ЛГ. Во-вторых, допустимые дозы препаратов для в/м введения и

накожного применения не позволяют создать нужную концентрацию тестостерона в яичках.

- В.** Напротив, лечение вторичного гипогонадизма человеческим ХГ стимулирует синтез тестостерона в яичках и индуцирует сперматогенез. Однако при лечении тяжелого вторичного гипогонадизма одним ХГ сперматогенез останавливается на стадии образования сперматид. Чтобы добиться созревания сперматозоидов, назначают ФСГ. Сам по себе ФСГ не индуцирует сперматогенез, но если ФСГ вводят после ХГ, образуются зрелые сперматозоиды в количестве, достаточном для оплодотворения. Отсюда следует, что ФСГ необходим для образования зрелых сперматозоидов из сперматид.

Роль ФСГ в поддержании сперматогенеза неясна. У больных с тяжелым вторичным гипогонадизмом, прошедших курс лечения ХГ и ФСГ, удается поддерживать сперматогенез только с помощью ХГ. При умеренном дефиците гонадотропных гормонов сначала назначают ФСГ, а затем используют только ХГ, после чего число сперматозоидов в эякуляте становится почти нормальным.

4. Роль яичек в регуляции секреции ЛГ и ФСГ

а. Андрогены и эстрогены

1) Эстрадиол в физиологических дозах снижает уровни ФСГ и ЛГ в сыворотке. Одновременно уменьшается амплитуда выбросов ЛГ, но их частота не меняется. Роль **тестостерона** более сложна, поскольку он одновременно является и андрогеном, и предшественником эстрогенов. Однако показано, что «чистый» андрогенный эффект тестостерона заключается в снижении частоты выбросов ЛГ.

Точно не установлено, как влияет эстрадиол, образующийся из тестостерона, на секрецию ЛГ и ФСГ. Например, у мужчин введение тестостерона после приема селективных ингибиторов ароматазы не изменяет параметры секреции ЛГ и ФСГ. Секреция ЛГ и ФСГ не изменяется и после введения тестостерона на фоне приема кломифена — конкурентного блокатора рецепторов эстрогенов.

2) Действие тестостерона и дигидротестостерона на гипоталамо-гипофизарную систему. Так же как и в других тканях, в аденогипофизе, гипоталамусе, гиппокампе и миндалевидном теле тестостерон превращается в дигидротестостерон с участием 5 α -редуктазы. Первоначально считалось, что оба андрогена в равной степени способны блокировать секрецию гонадолиберина в гипоталамусе и ЛГ в аденогипофизе. В таком случае блокирующий эффект тестостерона должен был бы снижаться при введении ингибиторов 5 α -редуктазы. Однако оказалось, что эти ингибиторы почти не влияют на блокирующий эффект тестостерона. На этом основании заключили, что главным блокатором секреции гонадолиберина и ЛГ является именно тестостерон, а не дигидротестостерон.

- б. Ингибин и активин.** Экспериментаторы давно установили, что после повреждения извитых семенных канальцев повышаются только уровни ФСГ (но не ЛГ). Чтобы объяснить этот феномен, R. McCullagh в начале 40-х годов предположил, что клетки извитых семенных канальцев образуют ингибин — пептид, который избирательно подавляет секрецию ФСГ. Действие, сходное с действием этого гипотетического пептида, оказывали жидкая часть спермы, жидкость сети яичка, водные экстракты тканей яичка и культуральная жидкость, в которой выращивали клетки Сертоли. Позже ингибин был выделен, и его источником оказались клетки Сертоли. Было доказано, что ингибин является

мощным блокатором секреции ФСГ. Затем установили, что клетки Сертоли секретируют пептид, стимулирующий секрецию ФСГ — активин.

5. Взаимоотношения между клетками Сертоли, клетками Лейдига и половыми клетками. Многочисленные эксперименты *in vivo* и *in vitro* показали, что в яичках существует сложная система **паракрынной регуляции**.

а. Клетки Сертоли секретируют целый ряд пептидов, действующих на клетки Лейдига.

1) Ингибин, активин и ИФР-I усиливают экспрессию рецепторов ЛГ на клетках Лейдига и тем самым активируют стероидогенез. Стимулятором синтеза ингибина, активина и ИФР-I в клетках Сертоли является ХГ.

2) Трансформирующие факторы роста альфа и бета подавляют стероидогенез в клетках Лейдига. В то же время образование трансформирующих факторов роста в клетках Сертоли тормозится ФСГ.

б. Сперматогонии стимулируют синтез ингибина и подавляют синтез эстрадиола в клетках Сертоли. **Сперматоциты II порядка и сперматиды** усиливают действие ФСГ на клетки Сертоли. Механизмы взаимодействий половых клеток с клетками Сертоли пока не выяснены.

Болезни половой системы

III. Гипогонадизм. Это патологическое состояние, обусловленное дефицитом или нарушениями действия тестостерона. Дефицит тестостерона может быть вызван дисфункцией яичек (первичный гипогонадизм) либо дисфункцией гипоталамуса или гипофиза (вторичный гипогонадизм). Нарушения действия тестостерона вызваны резистентностью тканей-мишеней к этому гормону или к дигидротестостерону. Гипогонадизм у мужчин называют также **тестикулярной недостаточностью**.

А. Клиническая картина зависит от возраста, в котором впервые возник дефицит тестостерона.

1. Дефицит тестостерона во внутриутробном периоде. Наружные мужские половые органы формируются в первые 16 нед эмбриогенеза (см. гл. 22, п. I.A.3). Если дефицит тестостерона или резистентность тканей-мишеней к андрогенам возникают до или во время этой стадии, то у новорожденного обнаруживаются **наружные половые органы промежуточного типа**. Их строение зависит от степени дефицита андрогенов и варьирует от гипоспадии до нормальных наружных женских половых органов и укороченного влагалища. Если секреция андрогенов или их действие нарушается после окончания половой дифференцировки, то у новорожденного имеется **микропения**. В частности, микропения развивается при врожденном изолированном дефиците гонадотропных гормонов (например, при синдроме Кальмана).

2. Дефицит тестостерона в препубертатном и пубертатном возрасте вызывает задержку полового развития или евнухоидизм. Из-за отсутствия тестостерона и его производного — эстрадиола закрытие эпифизарных зон роста запаздывает. Поэтому трубчатые кости продолжают расти, и телосложение становится евнухоидным (размах рук как минимум на 8 см превышает рост).

3. Дефицит тестостерона после пубертатного периода

а. Половое развитие у таких больных не было нарушено, поэтому телосложение и голос у них нормальные. В то же время больные жалуются на снижение полового влечения, импотенцию и бесплодие. Как правило, оволосение андрогензависимых зон (лица, лобка и подмышечных впадин) скудное, мышечная масса снижена,

яички маленькие и мягкие. Иногда отмечается гинекомастия, обусловленная увеличением отношения эстрадиол/тестостерон в сыворотке.

- б. При оценке роста волос в андрогензависимых зонах надо учитывать наследственность и расовую принадлежность больного. Некоторые белые мужчины бреются несколько раз в день, а негры, азиаты и американские индейцы — 1 раз в 3 дня. Кроме того, у негров, азиатов и индейцев даже в норме оволосение на теле ограничено только подмышечными областями, лобком и областью грудины. У белых оволосение может распространяться на всю грудь, спину и поясницу. Если у белого мужчины волосы на груди отсутствуют, а лобковое оволосение скудное или по женскому типу, следует заподозрить тяжелый длительный дефицит андрогенов. При умеренном дефиците андрогенов больной начинает реже бриться, а оволосение на теле нарушается не так явно. Полезно попросить больного сравнить рост волос у себя и у кого-либо из родственников-мужчин. Таким образом можно выявить наследственную природу нарушений оволосения.

Б. Принципы обследования

1. Лабораторная диагностика

- а. Прежде всего определяют уровень **общего тестостерона** в сыворотке (норма 260—1100 нг%). Так как секреция тестостерона имеет импульсный характер, лучше всего измерить концентрацию гормона в смеси трех образцов плазмы, взятых с интервалом примерно 20—30 мин. Определяют также уровень глобулина, связывающего половые гормоны. Если уровень общего тестостерона снижен, а уровень глобулина, связывающего половые гормоны, нормальный, диагноз гипогонадизма считают подтвержденным и переходят к выяснению причины патологии.
- б. Если имеются клинические проявления гипогонадизма, но уровень общего или свободного тестостерона нормальный, следует заподозрить **резистентность к андрогенам**. Если содержание общего тестостерона снижено, но клинических проявлений гипогонадизма нет, вероятен врожденный или приобретенный **дефицит глобулина, связывающего половые гормоны**. Дефицит глобулина, связывающего половые гормоны, наблюдается, например, при тяжелом ожирении. В таких случаях уровень общего тестостерона снижен, а уровни свободного и связанного с альбумином тестостерона нормальные.

2. **Дифференциальная диагностика вторичного гипогонадизма и конституциональной задержки полового развития.** Такая задача нередко возникает при обследовании подростков и молодых мужчин с клиническими и биохимическими признаками вторичного гипогонадизма. Для правильного диагноза необходимо тщательно собрать анамнез.

- а. Вторичный гипогонадизм, обусловленный **гипопитуитаризмом**, проявляется в **препубертатном возрасте** и обычно сопровождается задержкой роста, вторичной надпочечниковой недостаточностью либо вторичным гипотиреозом.
- б. Вторичный гипогонадизм, обусловленный иными причинами, проявляется только в **пубертатном возрасте** как **задержка полового развития**.
- в. У взрослых больных с **изолированным дефицитом гонадотропных гормонов** базальные уровни ЛГ, ФСГ и тестостерона и секреторная реакция аденогипофиза на гонадолиберин намного ниже возрастной нормы и соответствуют нормам для препубертатного периода. Однако такие же нарушения наблюдаются и у подростков и молодых мужчин с **конституциональной задержкой полового развития**. Поэтому различить изолированный дефицит

гонадотропных гормонов и конституциональную задержку полового развития нелегко. Приходится учитывать множество клинических и лабораторных показателей и длительно наблюдать больного.

- 1) Постепенное увеличение яичек и наступление адренархе говорят о том, что задержка полового развития имела конституциональный характер.
- 2) Изолированный дефицит гонадотропных гормонов как отдельное заболевание встречается очень редко и примерно в половине случаев наследуется аутосомно-рецессивно. Гораздо чаще изолированный дефицит гонадотропных гормонов сочетается с другими аномалиями развития: голопрозэнцефалией, микропенией и крипторхизмом. Самый распространенный вариант врожденного изолированного дефицита гонадотропных гормонов — синдром Кальмана. Этот синдром наследуется X-сцепленно, рецессивно либо аутосомно-доминантно. Его основные клинические проявления: гипогонадизм, anosmia или гипосмия, дефекты лица по средней линии.
- 3) Нужно внимательно изучить данные о скорости роста и физическом развитии больного. При конституциональной задержке полового развития скорость роста в препубертатном возрасте снижена. При изолированном дефиците гонадотропных гормонов скорость роста в препубертатном возрасте нормальная; в пубертатном возрасте она также в пределах нормы либо слегка снижена. У взрослых больных с изолированным дефицитом гонадотропных гормонов нередко отмечается высокорослость в сочетании с евнухоидизмом.
- 4) Ценные сведения может дать высокочувствительный твердофазный иммунофлюоресцентный анализ уровня ЛГ в сыворотке. Для оценки результатов необходимо располагать данными об уровнях ЛГ при конституциональной задержке полового развития и при изолированном дефиците гонадотропных гормонов (эти данные должны быть накоплены в каждой лаборатории).
- 5) Импульсный характер секреции ЛГ в ночные часы свидетельствует о начале полового развития.
- 6) При изолированном дефиците гонадотропных гормонов уровень дегидроэпиандростерона сульфата в сыворотке соответствует возрастной норме. При конституциональной задержке полового развития уровень дегидроэпиандростерона сульфата снижен.
- 7) При конституциональной задержке полового развития костный возраст отстает от паспортного.

В. Установление причины гипогонадизма. Классификация гипогонадизма приведена в табл. 23.1. Лабораторные показатели, характерные для разных форм гипогонадизма, перечислены в табл. 23.2.

1. **Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм** (первичная тестикулярная недостаточность). Характерные биохимические признаки: низкий уровень тестостерона в сыворотке и повышенные уровни ЛГ и ФСГ в сыворотке. Дефицит тестостерона обычно сочетается с поражением извитых семенных канальцев, что приводит к азооспермии и бесплодию.
2. **Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм** (вторичная тестикулярная недостаточность)
 - a. Характерные биохимические признаки: низкий уровень тестостерона в сыворотке и пониженные уровни ЛГ и ФСГ в сыворотке.

- б. Гипогонадизм в сочетании с аносмией или несхарным диабетом указывает на патологию гипоталамуса, а в сочетании с дефектами полей зрения — на патологию гипофиза.
- в. Нередкая причина вторичного гипогонадизма — гиперпролактинемия. Чтобы исключить пролактиному, у всех больных с вторичным гипогонадизмом определяют уровень пролактина в сыворотке.
- г. Для уточнения диагноза проводят КТ или МРТ гипоталамо-гипофизарной области.
- д. Современные иммуноферментные и иммунофлюоресцентные диагностические наборы позволяют обнаруживать малейшие количества ЛГ и ФСГ. Однако иногда даже с помощью таких наборов не удается подтвердить дефицит ЛГ и ФСГ. В таких случаях прибегают к стимуляционным пробам.
 - 1) **Проба с кломифеном** позволяет оценить резерв ЛГ и ФСГ. Кломифена цитрат (конкурентный блокатор рецепторов андрогенов) назначают внутрь в дозе 100 мг/сут в течение 7—10 сут. У здоровых мужчин кломифен блокирует тормозящее действие андрогенов на гипоталамус и тем самым разрывает петлю отрицательной обратной связи. В результате уровни ЛГ и ФСГ значительно повышаются. У больных вторичным гипогонадизмом реакция на кломифен отсутствует, либо уровни ЛГ и ФСГ повышаются менее чем в 2 раза.
 - 2) **Проба с гонадолиберин**ом (однократное в/в или п/к введение 100 мкг гонадорелина) не позволяет отличить патологию гипоталамуса от патологии аденогипофиза, так как и в том, и в другом случае уровень ЛГ после стимуляции не повышается либо повышается незначительно. Поэтому для дифференциального диагноза используют **пробу с многократным введением гонадолиберина**. На протяжении 7 сут вводят гонадорелин в/в струйно в дозе 100 мкг 1 раз в сутки. После последней инфузии определяют уровень ЛГ. Если гипогонадизм обусловлен патологией аденогипофиза, уровень ЛГ не увеличивается. Если имеется патология гипоталамуса, то уровень ЛГ значительно повышается.
- е. Схема дифференциального диагноза вторичного гипогонадизма представлена на рис. 23.3.

3. Нарушения действия андрогенов

- а. Причины резистентности тканей-мишеней к тестостерону:
 - 1) Недостаточность 5 α -редуктазы (тестостерон не превращается в дигидротестостерон).
 - 2) Генетические дефекты рецепторов андрогенов (нарушено связывание тестостерона или дигидротестостерона с рецепторами; гормон-рецепторный комплекс не активируется либо не взаимодействует с ДНК).
- б. Самая частая причина резистентности к тестостерону — дефекты рецепторов андрогенов. Характерный признак — повышенные уровни тестостерона в сыворотке и ЛГ в сыворотке. Клинические проявления резистентности к тестостерону: **псевдогермафродитизм и гинекомастия**. Гинекомастия обусловлена повышением уровня эстрадиола. Он образуется из тестостерона в периферических тканях и секретируется в яичках под влиянием ЛГ.

Г. Отдельные формы первичного гипогонадизма

1. Синдром Клайнфельтера

- а. **Распространенность** среди мужчин составляет 1:500. Синдром Клайнфельтера — самая частая причина нарушений полового развития и бесплодия.

- б. Этиология.** Синдром обусловлен полисомией по X-хромосоме. Для классического варианта характерен кариотип 47,XXY; реже встречаются кариотипы 48,XXXY; 49,XXXXY; 48,XXYY. У 10% больных имеется мозаицизм (например, 46,XY/47,XXY).
- в. Классический вариант синдрома.** Обычно больные обращаются к врачу в зрелом возрасте с жалобами на бесплодие или гинекомастию. Фенотип у больных мужской; характерны высокорослость, непропорционально длинные ноги, евнухоидное телосложение, гинекомастия, азооспермия. Оволосение лица и подмышечных впадин скудное или отсутствует, отложение жира и рост волос на лобке по женскому типу. Яички плотные, маленькие (длинная ось < 2 см). При биопсии яичка находят гиалиноз извитых семенных канальцев, гиперплазию клеток Лейдига, уменьшение числа или отсутствие клеток Сертоли; сперматогенез отсутствует.
- г. Мозаицизм** проявляется менее тяжелыми нарушениями. У четверти больных с мозаицизмом яички имеют нормальный размер. Сперматогенез отсутствует только у половины больных.
- д. Сопутствующие заболевания.** У 30—50% больных симптомы гипогонадизма сочетаются с ожирением и варикозным расширением вен ног. Часто наблюдаются заболевания щитовидной железы (преимущественно хронический лимфоцитарный тиреоидит), сахарный диабет (преимущественно инсулинонезависимый), остеопороз и ХОЗЛ. У мужчин с синдромом Клайнфельтера риск рака молочной железы в 20 раз выше, чем у мужчин с нормальным кариотипом, но в 5 раз ниже, чем у женщин. Нередко отмечают умеренную умственную отсталость и нарушения социальной адаптации. У большинства больных формируется гетеросексуальная ориентация, и они ведут половую жизнь как здоровые мужчины.
- е. Лабораторная диагностика.** При классическом варианте синдрома уровни ЛГ и ФСГ в сыворотке повышены, уровень тестостерона в сыворотке нормальный или снижен. Самый важный биохимический признак, позволяющий заподозрить синдром Клайнфельтера, — повышенный уровень ФСГ. Для подтверждения или уточнения диагноза проводят цитогенетическое исследование. Сначала определяют кариотип лимфоцитов. Почти у всех больных с классическим вариантом синдрома выявляется лишняя X-хромосома. При мозаичном варианте синдрома хромосомные аномалии могут локализоваться только в клетках яичек, поэтому диагноз подтверждают биопсией яичка.
- 2. Первичный гипогонадизм, вызванный противоопухолевой терапией.** Противоопухолевые препараты и облучение повреждают преимущественно сперматогенный эпителий, что приводит к изолированной азооспермии и бесплодию (см. гл. 23, п. IV.B.4.б). Однако нередко после противоопухолевой терапии появляются симптомы, обусловленные нарушением функции или повреждением клеток Лейдига: гинекомастия, снижение полового влечения, импотенция.
- а. Алкилирующие препараты,** применяемые в полихимиотерапии, оказывают прямое токсическое действие на клетки Лейдига. К таким препаратам относятся циклофосфамид, хлорметин, кармустин, ломустин, мелфалан, тиоТЭФ. Полихимиотерапия острого лейкоза и лимфогранулематоза у мальчиков пубертатного возраста приводит к снижению уровня тестостерона и повышению базального уровня ЛГ. Напротив, у взрослых, получавших алкилирующие препараты, уровень тестостерона нормальный, а нарушение функции клеток

Лейдига подтверждается только усилением секреции ЛГ в ответ на введение гонадолиберина.

б. Антиандрогены (нилутамид, флутамид) вызывают **резистентность к тестостерону**. Уровень тестостерона в сыворотке при этом может повышаться или остается нормальным. Другие побочные эффекты антиандрогенов — гинекомастия и снижение полового влечения.

в. Облучение в дозе $> 0,2$ Гр приводит к первичному гипогонадизму. Предполагают, что подавление секреции тестостерона вызвано уменьшением кровотока в яичках. Показали, что у мальчиков препубертатного и пубертатного возраста, подвергшихся направленному облучению паховых лимфоузлов, развивается хронический дефицит тестостерона. Напротив, у взрослых больных снижение уровня тестостерона после облучения обычно переходящее.

3. Другие причины первичного гипогонадизма

а. Прием диэтилстильбэстрола или медроксипрогестерона ацетата матерью во время беременности может привести к тяжелым аномалиям половых органов у мальчика. Клинические исследования и эксперименты на животных показали, что диэтилстильбэстрол вызывает сперматоцеле или анорхию, а медроксипрогестерона ацетат вызывает аномалии наружных половых органов. Поэтому при выяснении причины гипогонадизма или бесплодия необходимо уточнить, какие препараты принимала мать больного во время беременности.

б. Опиоиды (героин, морфин, метадон и другие) при длительном приеме значительно подавляют секрецию тестостерона и вызывают гинекомастию.

в. Марихуана и гашиш вызывают гинекомастию и умеренные нарушения сперматогенеза. Показано, что тетрагидроканнабинол — основной компонент этих наркотиков — не подавляет секрецию тестостерона. Вероятно, эффекты марихуаны и гашиша обусловлены растительными эстрогенами, которые содержатся в неочищенном сырье (пыльце и листьях индийской конопли).

г. Алкоголь оказывает прямое токсическое действие на клетки Лейдига и сперматогенный эпителий и вызывает умеренный гипогонадизм. При алкогольном циррозе печени может развиваться тяжелый гипогонадизм (см. гл. 23, п. II.B.1.б).

д. Список токсических веществ, нарушающих функцию яичек, с каждым годом увеличивается. Среди этих веществ наиболее известны 1,2-дибром-3-хлорпропан (ранее применялся для уничтожения яиц круглых червей в почве), дефолиант и гербицид Agent Orange (применялся в войне во Вьетнаме; содержит диоксин, 2,4,5-трихлорфеноксиуксусную кислоту и 2,4-дихлорфеноксиуксусную кислоту), инсектицид кепон, кадмий, свинец, соединения бора.

Д. Отдельные формы вторичного гипогонадизма

1. Изолированный дефицит гонадотропных гормонов (см. также гл. 22, п. IX.B.3.а). Эта группа заболеваний обусловлена врожденным нарушением секреции гонадолиберина, изредка — врожденной или приобретенной недостаточностью гонадотропных клеток аденогипофиза. В любом случае изолированный дефицит гонадотропных гормонов приводит к **задержке полового развития** (оно не начинается или не завершается) и проявляется симптомами **вторичного гипогонадизма**. Биохимические признаки: снижение уровней тестостерона, ЛГ и ФСГ; уровни других гормонов аденогипофиза нормальные. Врожденный изолированный дефицит гонадотропных гормонов может быть самостоятельным заболеванием, но чаще сочетается с аномалиями развития. Самый распространенный вариант врожденного изолированного дефицита гонадотропных

гормонов — это **синдром Кальмана**, впервые описанный F. Kallmann и J. Barrera в 1944 г. Им страдают преимущественно лица мужского пола. Основные клинические проявления синдрома: гипогонадизм и нарушения обоняния (аносмия или гипосмия). Иногда отмечаются дефекты лица по средней линии (например, расщелина твердого неба). Наследование X-сцепленное рецессивное либо аутосомно-доминантное.

- 2. Синдром Паскуалини** (синдром фертильного евнуха). Это очень редкое заболевание. Клинические проявления: задержка полового развития, евнухоидное телосложение. Яички нормального размера, при биопсии дифференцированные клетки Лейдига не обнаруживаются или их очень мало, но сперматогенез не нарушен, поэтому больные не бесплодны. Биохимические признаки: базальный и стимулированный гонадолиберин уровня ЛГ в сыворотке снижены или на нижней границе нормы; уровни ФСГ в сыворотке нормальные; уровень тестостерона в сыворотке снижен. Результаты пробы с ХГ нормальные.

Этиология и механизмы патогенеза синдрома Паскуалини окончательно не выяснены. Большинство эндокринологов считает, что причиной является **изолированный дефицит ЛГ**. Из-за дефицита ЛГ нарушаются пролиферация и дифференцировка клеток Лейдига. Единичные клетки Лейдига секретируют тестостерон в количествах, достаточных для поддержания сперматогенеза, но не достаточных для нормальной вирилизации.

- 3. Синдром Прадера—Вилли.** Клинические проявления: мышечная гипотония у новорожденных, ожирение, непропорционально маленькие стопы и кисти, микропения, крипторхизм, гинекомастия. Синдром чаще спорадический; у половины больных выявляется делеция 15q11—13. Механизм развития гипогонадизма не выяснен (предполагается патология гипоталамуса).
- 4. Синдром Лоренса—Муна—Бидля.** Клинические проявления: пигментная дегенерация сетчатки, полидактилия, умственная отсталость, ожирение, микропения, крипторхизм, задержка полового развития. Наследование аутосомно-рецессивное. Механизм развития гипогонадизма не выяснен (предполагается патология гипоталамуса).

5. Приобретенный вторичный гипогонадизм

а. Заболевания гипоталамуса и гипофиза. Приобретенный вторичный гипогонадизм чаще всего обусловлен заболеваниями гипоталамуса. К ним относятся опухоли (краниофарингиома, дисгерминома), системные заболевания, приводящие к инфильтрации гипоталамуса (гемохроматоз, саркоидоз), черепно-мозговая травма. Гораздо реже приобретенный вторичный гипогонадизм бывает вызван изолированными заболеваниями аденогипофиза.

б. Противоопухолевая терапия

1) Эстрогены, применяемые для лечения рака предстательной железы и рака молочной железы (диэтилстильбэстрол, этинилэстрадиол), подавляют секрецию ЛГ и ФСГ. Самый частый побочный эффект эстрогенов — гинекомастия.

2) Аналоги гонадолиберина при длительном применении подавляют импульсную секрецию гонадотропных гормонов и тестостерона. В отличие от эстрогенов, аналоги гонадолиберина не вызывают гинекомастию.

в. Дефицит гонадотропных гормонов при нервной анорексии, физических нагрузках и стрессе

1) У больных нервной анорексией базальные уровни ЛГ и ФСГ в сыворотке снижены до препубертатных значений; секреторная реакция гонадотропных клеток аденогипофиза на гонадолиберин нарушена. Введение гонадолиберина в

импульсном режиме нормализует уровни ЛГ и ФСГ. У женщин нервная анорексия встречается гораздо чаще (95% случаев), чем у мужчин, и приводит к аменорее.

- 2) Физические нагрузки и стресс также влияют на гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему. У бегунов трусцой уровни тестостерона снижены по сравнению с нормой; особенно заметно они падают у марафонцев после забегов. Уровни тестостерона снижаются и у курсантов военных училищ после занятий по спецподготовке.

Е. Лечение гипогонадизма

1. Тактика

- а.** Если установлено, что гипогонадизм приобретенный, и предполагается, что нарушения функции яичек или гипоталамо-гипофизарной системы обратимы, надо попытаться устранить причину гипогонадизма. Например, при первичном гипогонадизме, вызванном спиронолактоном или кетоконазолом, эти препараты отменяют. При вторичном гипогонадизме, вызванном пролактиномой, назначают бромокриптин.
- б.** Если этиологическое лечение невозможно или безуспешно, начинают заместительную терапию андрогенами, гонадотропными гормонами или гонадорелином. Выбор лекарственных средств и режима терапии определяется целями лечения.
- в.** Андрогены назначают, чтобы восстановить половое влечение и потенцию, нормализовать рост волос и увеличить мышечную массу у больных с приобретенным гипогонадизмом и вызвать вирилизацию у больных с врожденным гипогонадизмом. Андрогены применяют как при первичном, так и при вторичном гипогонадизме. Надо помнить, что заместительная терапия андрогенами не стимулирует сперматогенез.
- г.** Если требуется лечение бесплодия у больного с вторичным гипогонадизмом, назначают гонадотропные гормоны (ХГ и менотропин) или гонадорелин в импульсном режиме.
- д.** Бесплодие у больных с первичным гипогонадизмом в подавляющем большинстве случаев неизлечимо.

2. Особенности ведения больных с первичным гипогонадизмом

- а.** Приобретенный первичный гипогонадизм во многих случаях развивается постепенно и его симптомы нарастают медленно. Больные жалуются на снижение или утрату полового влечения и потенции, приливы, депрессию и утомляемость. Они замечают, что стали менее работоспособны, напористы, энергичны. Многие из этих проявлений характерны не только для гипогонадизма, поэтому для подтверждения диагноза необходимо измерить уровни тестостерона в сыворотке и ЛГ в сыворотке.
- б.** Диагностика и оценка эффективности терапии врожденного первичного гипогонадизма и первичного гипогонадизма, развившегося в препубертатном или пубертатном периоде, затруднены тем, что ощущения больных основаны только на их собственном опыте. Уровень тестостерона у таких больных всегда был сниженным и половая функция никогда не была нормальной. Поэтому такие больные при первом обследовании могут не предъявлять жалоб на ослабление полового влечения и потенции, а после лечения не умеют правильно оценить его результаты.

- 3. Особенности ведения пожилых больных.** После 40 лет уровень свободного тестостерона в сыворотке начинает постепенно снижаться, что обусловлено

уменьшением числа клеток Лейдига. Параллельно замедляется сперматогенез. У многих мужчин старше 70 лет значительное снижение уровня тестостерона сопровождается повышением уровней ЛГ и ФСГ, что указывает на тестикулярную недостаточность. Иногда уровни ЛГ и ФСГ не соответствуют сниженному уровню тестостерона, что свидетельствует о нарушении секреции гонадолиберина. Считается, что тестикулярная недостаточность и гипофункция гипоталамуса у пожилых мужчин — это нормальное явление, характерное для процесса старения.

Дефицит андрогенов приводит к старческому остеопорозу. Кроме того, из-за повышения уровней ЛГ и ФСГ усиливается превращение тестостерона в эстрадиол в периферических тканях. Отношение эстрадиол/тестостерон в сыворотке увеличивается, и в результате развивается гинекомастия. Остеопороз и гинекомастия, а также снижение полового влечения и потенции могут быть показаниями к заместительной терапии андрогенами у пожилых больных. Поскольку такое лечение повышает риск аденомы и рака предстательной железы и ухудшает состояние сердечно-сосудистой системы, мы рекомендуем назначать андрогены только тем больным, у которых исключены рак предстательной железы и обструктивные заболевания мочевых путей.

4. Заместительная терапия андрогенами

а. Общие сведения. Имеются препараты андрогенов как для приема внутрь, так и для парентерального введения. Сам тестостерон при приеме внутрь попадает в портальный кровоток и очень быстро разрушается в печени. Алкилированные по C₁₇альфа производные тестостерона (метилтестостерон, флуоксиместерон и анаболический стероид оксиметолон) метаболизируются в печени медленно, эффективны при приеме внутрь, но чрезвычайно гепатотоксичны. Поэтому для лечения гипогонадизма применяют препараты для в/м введения — этерифицированные по 17бета-группе производные тестостерона (энантат или ципионат). Проводятся клинические испытания новых пролонгированных форм тестостерона в виде микрокапсул. После однократного в/м введения микрокапсул нужный уровень тестостерона в сыворотке сохраняется на протяжении нескольких месяцев. Испытывают также препараты тестостерона для приема под язык и кожного применения.

б. Схема лечения. Назначают тестостерона энантат или тестостерона ципионат в/м в дозе 150—200 мг 1 раз в 2—3 нед. Дозу корректируют таким образом, чтобы через 5—7 сут после инъекции концентрация тестостерона в сыворотке была в пределах возрастной нормы. В промежутках между инъекциями не должны возобновляться или усиливаться симптомы дефицита андрогенов. Желательно, чтобы больной научился делать инъекции самостоятельно. Интервал между инъекциями подбирают индивидуально (обычно он составляет 14—17 сут). При синдроме Клайнфельтера препараты вводят чаще, каждые 10—14 сут.

в. Побочные эффекты. Иногда развивается эритроцитоз, поэтому каждые 3—6 мес определяют гематокрит. Другие побочные эффекты (задержка жидкости, угри и снижение фракции ЛПВП холестерина) встречаются редко.

г. Критерии успешности лечения

- 1) Появляются или восстанавливаются вторичные половые признаки (увеличиваются наружные половые органы, начинается рост волос в андрогензависимых зонах, голос становится ниже).
- 2) Больной начинает чаще бриться.
- 3) Появляются или восстанавливаются половое влечение и потенция.
- 4) Увеличивается мышечная масса.

5) Исчезают утомляемость и депрессия, повышаются работоспособность и самооценка.

6) Нормализуется азотный баланс.

7) У больных с анемией нормализуются гемоглобин и гематокрит.

д. Не рекомендуется применять препараты андрогенов для приема внутрь (метилтестостерон, флуоксиместерон и оксиметолон), поскольку они обладают слабым вирилизирующим действием. Кроме того, метилтестостерон и флуоксиместерон весьма гепатотоксичны и вызывают холестатическую желтуху, печеночноклеточный рак и редкое заболевание пелиоз печени (*peliosis hepatis*; может осложняться кровотечением в брюшную полость).

5. Лечение вторичного гипогонадизма. В первую очередь исключают опухоль гипоталамо-гипофизарной области. Для лечения бесплодия назначают гонадотропные гормоны или гонадорелин. Если требуется только вызвать или восстановить вирилизацию, половое влечение и потенцию, назначают андрогены.

а. Заместительная терапия гонадотропными гормонами применяется при изолированном дефиците ЛГ и ФСГ любой этиологии (например, при синдроме Кальмана и при синдроме Паскуалини). Перед назначением гонадотропных гормонов проводят лечение андрогенами, чтобы стимулировать развитие наружных половых органов и вирилизацию. Затем андрогены отменяют и начинают лечение гонадотропными гормонами, чтобы стимулировать сперматогенез. Сначала назначают **человеческий ХГ** в дозе 1500 ед в/м 2—3 раза в неделю. Этот гормон действует так же, как ЛГ. Лечение человеческим ХГ продолжают 6 мес, после чего проводят анализ спермы. При азооспермии или олигозооспермии (число сперматозоидов < 7—10 млн/мл) к человеческому ХГ добавляют **менотропин** в дозе 75 ед в/м 3 раза в неделю. Менотропин действует как ФСГ. Комбинированное лечение продолжают 12—15 мес. Следует помнить, что после длительного лечения человеческим ХГ у больных могут появляться антитела к ХГ, которые обуславливают резистентность к этому гормону.

б. Лечение гонадолиберином в импульсном режиме применяют в тех случаях, когда дефицит гонадотропных гормонов имеет гипоталамическую природу. Секреция гонадотропных гормонов восстанавливается только при импульсном, а не при постоянном введении гонадолиберина. При этом частота инъекций гонадолиберина должна быть как можно ближе к нормальной частоте выбросов этого гормона из гипоталамуса.

Гонадорелина ацетат вводят каждые 90 мин п/к с помощью шприца или в/в с помощью программируемого носимого дозатора. Дозатор вводит 5 мкг гонадорелина каждые 90 мин на протяжении 7 сут. Интервал между курсами — 3 нед. С помощью длительного лечения гонадолиберином удается устранить задержку полового развития и стимулировать сперматогенез у больных с изолированным дефицитом гонадотропных гормонов (например, при синдроме Кальмана). Показано также, что импульсная терапия гонадолиберином стимулирует овуляцию у женщин с аменореей, вызванной идиопатическим дефицитом гонадолиберина, нервной анорексией или чрезмерными физическими нагрузками. Тем не менее некоторые эндокринологи считают, что лечение гонадолиберином не имеет никаких преимуществ перед лечением гонадотропными гормонами, но гораздо дороже и технически сложнее.

6. Лечение резистентности к андрогенам, обусловленной дефектами рецепторов андрогенов, пока не разработано. Если резистентность вызвана лекарственными средствами (спиронолактоном, H₂-блокаторами, антиандрогенами), их отменяют.

При гинекомастии показано хирургическое лечение (иссечение ткани молочной железы), при гипоспадии — пластические операции.

IV. Мужское бесплодие

А. Общие сведения. ВОЗ определяет мужское бесплодие как неспособность мужчины зачать ребенка на протяжении 1 года регулярной половой жизни без контрацепции. Есть и другое определение: мужское бесплодие — это неспособность к оплодотворению независимо от возможности совершения полового акта. В США среди супружеских пар, желающих иметь детей, примерно 15% бесплодны. В 30—40% случаев причина бесплодия — нарушение половой функции у мужчины. Это означает, что бесплодием страдает примерно 6% женатых мужчин. Чаще всего причиной мужского бесплодия оказываются нарушения сперматогенеза (изолированные или обусловленные гипогонадизмом). Другие распространенные причины мужского бесплодия: импотенция, нарушения эякуляции, обструктивная азооспермия, варикоцеле.

Б. Обследование (см. рис. 23.4) начинают с детального расспроса обоих партнеров и сбора анамнеза. Если импотенция и женское бесплодие исключены, переходят к лабораторным исследованиям.

1. Анализ спермы. Стандартная методика анализа спермы утверждена ВОЗ в 1992 г. Сперму получают путем мастурбации после трех и более дней полового воздержания. Сперму собирают в чистую сухую емкость и во время транспортировки в лабораторию хранят при температуре тела. Желательно провести анализ в течение часа с момента эякуляции. Поскольку у одного и того же мужчины состав спермы изменчив, рекомендуется исследовать 3—6 образцов с 10-дневными интервалами. Оценивают следующие показатели:

а. Коагуляция и разжижение. В норме сразу после эякуляции сперма коагулирует, а через 3—5 мин разжижается.

б. Вязкость. На вязкость спермы влияют ферменты предстательной железы и семенных пузырьков. В норме сперма должна свободно вытекать из емкости.

в. Объем эякулята зависит от длительности полового воздержания и обычно составляет 2—5 мл.

г. pH спермы должен быть в пределах 7—8. Снижение pH указывает на обструкцию семявыносящих протоков или примесь мочи в образце. Сдвиг pH в щелочную сторону наблюдается при заболеваниях предстательной и бульбоуретральных желез.

д. Число сперматозоидов. Каплю спермы (после ее разжижения) помещают в камеру для счета клеток крови. С помощью фазово-контрастного микроскопа подсчитывают число сперматозоидов. Нормальное содержание сперматозоидов — не менее 20 млн/мл. Снижение числа сперматозоидов называют **олигозооспермией**. При умеренной олигозооспермии (10—20 млн/мл) зачатие возможно, если не нарушена подвижность и морфология сперматозоидов. Полное отсутствие сперматозоидов называют **азооспермией**.

е. Подвижность сперматозоидов. Каплю спермы исследуют под микроскопом через 2 ч после эякуляции и оценивают подвижность сперматозоидов. Пользуются шкалой от 0 до 4, где 0 означает отсутствие подвижных сперматозоидов, 1 — минимальную подвижность, 2 — от слабой до умеренной, 3 — хорошую и 4 — высокую подвижность (поступательное движение). Оценка по такой шкале субъективна и не слишком надежна, поэтому в специализированных лабораториях применяют компьютерные системы анализа спермы. По данным большинства лабораторий, у здоровых мужчин подвижны не менее 50% сперматозоидов. У

мужчин с олигозооспермией бесплодие чаще наблюдается при сниженной подвижности сперматозоидов.

ж. Морфология сперматозоидов. До последнего времени считалось, что в сперме здорового мужчины должно содержаться не менее 60% нормальных сперматозоидов с овальной головкой и не более 6% веретенообразных, 8% аморфных и 0,5% незрелых сперматозоидов. Сегодня используются более жесткие критерии ВОЗ, позволяющие более точно рассчитать риск бесплодия по морфологии сперматозоидов. Иногда незрелые сперматозоиды и их предшественники невозможно отличить от лейкоцитов без специального окрашивания. Доля веретенообразных сперматозоидов и сперматид увеличивается при варикоцеле.

2. Пробы на выживаемость сперматозоидов

а. Посткоитальная проба: через 2—18 ч после полового акта берут шеечную слизь и оценивают число и подвижность сперматозоидов.

б. Проба на выживаемость сперматозоидов *in vitro*: сперму смешивают с шеечной слизью. Разработаны диагностические наборы, в которых используется шеечная слизь коров.

в. Перекрестная проба на выживаемость сперматозоидов: сперму обследуемого смешивают с шеечной слизью фертильной женщины либо шеечную слизь обследуемой смешивают со спермой фертильного донора.

3. Проба на пенетрацию яйцеклетки. Сперматозоиды обследуемого смешивают *in vitro* с яйцеклетками хомяка, лишенными прозрачной оболочки, и под микроскопом подсчитывают число сперматозоидов, проникших в яйцеклетки. Вскоре после внедрения этой пробы в практику было доказано, что с ее помощью можно отличить сперматозоиды, не способные к оплодотворению, от нормальных. В последнее время проба на пенетрацию яйцеклетки стала обязательным этапом подготовки к искусственному оплодотворению. Сопоставление результатов пробы с результатами искусственного оплодотворения выявило несколько важных закономерностей:

а. При оценке фертильности мужчины проба на пенетрацию яйцеклетки гораздо более информативна, чем оценка количества, подвижности и морфологии сперматозоидов.

б. Способность сперматозоидов к оплодотворению лучше всего коррелирует с их подвижностью (а не с количеством или морфологией).

в. Чем лучше результаты пробы, тем благоприятнее прогноз при экстракорпоральном оплодотворении с переносом эмбриона в полость матки и при переносе гамет в маточные трубы.

4. Антиспермальные антитела. У мужчин при аутоиммунной реакции против сперматогенного эпителия образуются антиспермальные аутоантитела. Аутоиммунная реакция бывает спонтанной, но чаще ее вызывают травма яичка, бактериальные и вирусные инфекции (например, вирусный орхит). Антиспермальные аутоантитела появляются у всех мужчин после вазэктомии. Антиспермальные антитела могут появляться и у женщин при нарушении иммунологической толерантности к антигенам сперматозоидов. У мужчин обнаружено несколько разновидностей антиспермальных аутоантител. Диагностическое значение имеют:

а. Агглютинирующие антитела. Попадая из крови в сперму, они вызывают агглютинацию сперматозоидов. В результате нарушается подвижность сперматозоидов и их способность к оплодотворению.

б. Неагглютинирующие антитела. Наличие этих антител в сыворотке служит индикатором аутоиммунного поражения сперматогенного эпителия.

У женщин также выявлено несколько видов антиспермальных антител, в частности — цитотоксические и агглютинирующие. Такие антитела обнаруживаются не только в сыворотке, но и в шеечной слизи. Они могут повреждать или агглютинировать сперматозоиды.

Разработан целый ряд методик обнаружения антиспермальных антител в сыворотке, сперме и шеечной слизи. Ранее для выявления антиспермальных антител в сыворотке применяли метод непрямой иммунофлюоресценции с использованием фиксированных сперматозоидов и пробы Кибрика и Франклина—Дьюка, основанные на агглютинации сперматозоидов в присутствии сыворотки, содержащей антиспермальные антитела. В последнее время с этой целью чаще используют ИФА. Антитела в сперме и шеечной слизи выявляют методами микроагглютинации с использованием латексных или полиакриламидных микрочастиц, покрытых антителами к иммуноглобулинам человека. Сперматозоиды инкубируют с микрочастицами, отмывают и подсчитывают число сперматозоидов, покрытых микрочастицами.

- 5. Биохимические исследования.** У больных с изменениями в анализе спермы определяют уровни ЛГ и ФСГ в сыворотке и тестостерона в сыворотке. При необходимости определяют концентрацию фруктозы в сперме и антиспермальные антитела в сыворотке или сперме. Другие исследования проводят по показаниям: например, при вторичном гипогонадизме определяют уровень пролактина в сыворотке, чтобы исключить гиперпролактинемию.

В. Лечение

- 1. Гипогонадизм или резистентность к андрогенам.** Обследование и лечение — см. гл. 23, п. III.

- 2. Азооспермия, уровни ЛГ, ФСГ и тестостерона нормальные** (см. рис. 23.5). Как правило, азооспермия обусловлена ретроградной эякуляцией либо анатомическими аномалиями или обструкцией семявыбрасывающих протоков, семявыносящих протоков или протоков придатка яичка.

а. Ретроградная эякуляция характерна для больных с вегетативной нейропатией и очень часто наблюдается при сахарном диабете (у молодых больных — при инсулинозависимом сахарном диабете). Лабораторный диагноз: в моче после эякуляции обнаруживают многочисленные сперматозоиды.

б. Обструктивная азооспермия. Чтобы выбрать метод хирургического лечения, нужно правильно определить уровень обструкции. Для этого измеряют концентрацию фруктозы в жидкой части спермы. В норме фруктоза образуется в семенных пузырьках и через их выделительные протоки поступает в конечные отделы семявыносящих протоков, а затем в семявыбрасывающие протоки. При врожденном отсутствии семявыносящих протоков или семенных пузырьков фруктоза в сперме не обнаруживается. Отсутствие семявыносящих протоков почти всегда удается подтвердить при пальпации мошонки. Если препятствие расположено в семявыносящем протоке проксимальнее места его слияния с выделительным протоком семенного пузырька, то концентрация фруктозы в сперме нормальная. В мошонке пальпируется яичко нормального размера и увеличенная (не всегда) головка придатка яичка.

Обструкция на уровне придатка яичка выявляется во время операции (при вскрытии мошонки). В таких случаях проводят **микрохирургическую коррекцию протоков придатка и семявыносящего протока**. Если это невозможно, аспирируют содержимое протоков придатка яичка. Полученные сперматозоиды замораживают и используют для **искусственного**

оплодотворения. Если обструкция не выявлена, проводят интраоперационную биопсию яичка.

3. Азооспермия, уровни ЛГ и тестостерона нормальные, уровень ФСГ повышен. Такие лабораторные показатели наблюдаются при **синдроме дель Кастильо**. Этот синдром называют также изолированной аплазией сперматогенного эпителия и Сертоли-клеточным синдромом. При биопсии яичка в стенках извитых семенных канальцев нет никаких половых клеток, а присутствуют только клетки Сертоли. Предполагают, что врожденные формы синдрома обусловлены аномалиями Y-хромосомы. Описано несколько больных с делецией Yq11. Обратимая и необратимая аплазия сперматогенного эпителия может быть вызвана также алкоголизмом, облучением и противоопухолевыми препаратами. Методы лечения синдрома дель Кастильо не разработаны.

4. Олигозооспермия, уровни ЛГ, ФСГ и тестостерона нормальные (см. рис. 23.6). Нормальные уровни гонадотропных гормонов и андрогенов характерны для большинства больных с олигозооспермией.

а. Варикоцеле — распространенная причина олигозооспермии. Пока не выяснено, почему при варикоцеле нарушается сперматогенез, поэтому патогенетическая терапия не разработана. Общепринятое хирургическое лечение — **перевязка яичковой вены**, однако данные об эффективности этой операции противоречивы.

б. Противоопухолевая терапия. В сперматогенном эпителии непрерывно происходят митозы сперматогониев и мейотические деления сперматоцитов. Цитостатики и облучение действуют на сперматогенный эпителий так же, как на другие быстро обновляющиеся клеточные популяции, т. е. блокируют клеточное деление, повреждают ДНК и вызывают гибель клеток.

1) Противоопухолевые препараты. Алкилирующие средства (циклофосфамид, тиоТЭФ, хлорамбуцил, хлорметин и мелфалан) в зависимости от дозы вызывают обратимое либо необратимое повреждение сперматогенного эпителия. Прокарбазин даже в малых дозах вызывает азооспермию. Доксорубин, винкристин и метотрексат не влияют на сперматогенез.

2) Облучение в дозах 0,5—4 Гр приводит к обратимой олигозооспермии. Дозы > 5 Гр вызывают необратимую азооспермию.

в. Идиопатическая олигозооспермия. Так называют олигозооспермию у больных без варикоцеле с нормальными уровнями тестостерона, ЛГ и ФСГ. Лечение идиопатической олигозооспермии тестостероном, кломифеном, человеческим ХГ или человеческим ХГ в комбинации с менотропином чаще всего безуспешно. Если медикаментозная терапия все-таки проводится, она должна быть ограничена разумными сроками. Гораздо эффективнее в таких ситуациях **искусственное оплодотворение**. Используют следующие методы:

1) Искусственное осеменение с введением спермы в полость матки или маточные трубы.

2) Экстракорпоральное оплодотворение с переносом эмбриона в полость матки.

3) Экстракорпоральное оплодотворение с переносом зиготы или эмбриона в маточные трубы.

4) Искусственное осеменение спермой донора.

Перечисленные виды лечения (особенно экстракорпоральное оплодотворение) сложны и дороги. Прежде чем рекомендовать их бесплодной паре, необходимо тщательно обследовать женщину (например, исключить ановуляцию). Известны случаи, когда индукция овуляторных циклов у жены больного с олигозооспермией

заканчивалась нормальной беременностью. Если лечение безуспешно и прогноз неблагоприятный, советуют усыновить чужого ребенка.

5. Число сперматозоидов нормальное, но нарушена их морфология или подвижность

а. Некроспермия. Это увеличение доли нежизнеспособных сперматозоидов в эякуляте. Нежизнеспособные сперматозоиды выявляют в капле или мазке спермы с помощью трипанового синего или других красителей. Используют также осмотический шок: разводят сперму в гипотонической среде и подсчитывают набухшие и не набухшие клетки (у нормальных сперматозоидов проницаемость мембраны не нарушена, поэтому они набухают). Показано, что некроспермия обусловлена нарушениями метаболизма сперматозоидов, что дает надежду на появление патогенетических способов лечения.

б. Морфологические дефекты сперматозоидов указывают на нарушения сперматогенеза и более характерны для олигозооспермии.

в. Подвижность сперматозоидов снижается при структурных и метаболических дефектах самих сперматозоидов, под влиянием лекарственных и токсических веществ и при инфекциях мочевых путей.

1) Первичная цилиарная дискинезия — это аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, характеризующееся нарушением подвижности жгутиков сперматозоидов и ресничек эпителия дыхательных путей и обусловленное дефектами микротрубочек. Эти дефекты выявляются с помощью электронной микроскопии. Распространенный вариант первичной цилиарной дискинезии — синдром Картагенера (*situs inversus*, бронхоэктазы, полипоз носа). Вторичная цилиарная дискинезия наблюдается после облучения и лечения колхицином — ингибитором полимеризации микротрубочек.

2) Инфекции мочевых путей. Весьма распространенная причина бесплодия — **хламидийная инфекция.** Хламидии повреждают мембрану сперматозоида и могут разрушать микротрубочки жгутика и акросому. В последнем случае сперматозоид теряет способность к оплодотворению. Чтобы исключить хламидийную инфекцию, проводят иммунофлюоресцентное исследование спермы или отделяемого из уретры. Для определения типа возбудителя проводят молекулярно-биологическое исследование (ПЦР с последующей гибридизацией со специфическими олигонуклеотидами). При **трихомонадной инфекции** снижается концентрация фруктозы в сперме. В результате снижается подвижность и жизнеспособность сперматозоидов. При **бактериальных инфекциях** в сперме обнаруживаются лейкоциты и другие клетки, характерные для воспаления. В таких случаях делают посев. Если инфекция мочевых путей подтверждена, назначают антибиотики.

3) Подвижность и жизнеспособность сперматозоидов могут быть нормальными *in vitro* (при анализе спермы), но нарушенными *in vivo* (в половых органах женщины). Поэтому в план обследования бесплодной пары включают одну из проб на выживаемость сперматозоидов (см. гл. 23, п. IV.Б.2).

г. Агглютинация сперматозоидов может быть обусловлена антиспермальными аутоантителами. Чтобы выявить эти антитела в сперме, пользуются методом микроагглютинации (см. гл. 23, п. IV.Б.4). Если микрочастицами покрыто менее 20% сперматозоидов, аутоиммунное поражение сперматогенного эпителия можно исключить. Наличие 20—40% покрытых микрочастицами сперматозоидов позволяет заподозрить, а наличие 50% и более покрытых микрочастицами

сперматозоидов — подтверждает аутоиммунную патологию. В последнем случае рекомендуется длительное лечение глюкокортикоидами.

V. Варикоцеле

А. Этиология и патогенез. Варикоцеле — это варикозное расширение вен лозовидного сплетения семенного канатика, вызванное повышением гидростатического давления в яичковых венах. Левая яичковая вена впадает в левую почечную вену, а правая яичковая вена — в нижнюю полую вену. Повышение давления в левой яичковой вене обусловлено недостаточностью клапана между ней и левой почечной веной либо стенозом левой почечной вены. Изолированное повышение давления в правой яичковой вене наблюдается редко и вызвано тромбозом или недостаточностью клапанов нижней поллой вены. Патология левой почечной вены встречается гораздо чаще, поэтому **В 90% случаев варикоцеле наблюдается слева.** Правостороннее варикоцеле, как правило, сочетается с левосторонним и в таких случаях обусловлено сбросом венозной крови через коллатерали слева направо.

Б. Клиническая картина. Варикоцеле встречается у 10% мужчин, преимущественно в возрасте 15—40 лет. Иногда варикоцеле бывает бессимптомным, но чаще больные жалуются на неприятные ощущения или тянущую боль в мошонке или в паху. Боль усиливается при физической нагрузке, половом возбуждении. У 20—30% больных снижаются половое влечение и потенция, могут развиваться олигозооспермия, бесплодие и даже атрофия яичка. Предполагают, что олигозооспермия обусловлена повышением температуры в мошонке (из-за интенсивного коллатерального кровообращения). Варикоцеле легко определяется при пальпации мошонки (больной при осмотре должен стоять). Небольшие варикозные узлы становятся заметными после пробы Вальсальвы. Чтобы выявить латентное варикоцеле, просят больного сделать нескольких физических упражнений или полчаса постоять. Раньше для подтверждения диагноза проводили ретроградную флебографию. Теперь ее место заняли неинвазивные методы — УЗИ, тепловидение и сцинтиграфия.

В. Лечение. Лечение варикоцеле только хирургическое. Общепринятые методы — перевязка или эмболизация яичковой вены на стороне поражения.

1. Показания к хирургическому вмешательству: бесплодие, сильная боль, признаки атрофии яичка у мальчиков препубертатного возраста. **При бесплодии** показанием к операции считается олигозооспермия (содержание сперматозоидов в эякуляте < 20 млн/мл) в сочетании с нарушением подвижности и морфологии сперматозоидов, а также азооспермия, вызванная задержкой сперматогенеза.

2. Эффективность лечения. Принято считать, что хирургическое вмешательство позволяет излечить бесплодие у 55% больных с варикоцеле. Однако недавно было проведено контролируемое испытание эффективности перевязки яичковых вен у больных с числом сперматозоидов > 20 млн/мл, которое показало, что фертильность восстанавливается всего в 10% случаев. Поэтому при обсуждении плана лечения с больным не стоит делать слишком оптимистичных прогнозов.

VI. Гинекомастия. Гинекомастия — увеличение молочных желез у мужчин — очень распространенное заболевание. Гинекомастия наблюдается у 70% подростков в пубертатном периоде и у 30% мужчин старше 40 лет.

А. Развитие молочных желез. К 10-й неделе эмбриогенеза формируются зачатки молочных желез — «молочные линии», к 20-й неделе появляются соски. На 25-й неделе начинается ветвление первичных млечных протоков, а между 32-й и 40-й неделями — интенсивная пролиферация клеток протоков. Молочные железы у новорожденных девочек и мальчиков выглядят одинаково. Дальнейшее развитие молочных желез у девочек стимулируется эстрогенами и прогестероном. У мальчиков рост молочных

желез в норме тормозится андрогенами и потому зависит от соотношения эстрогенов и андрогенов в сыворотке.

Б. Этиология и патогенез. Для большинства заболеваний, вызывающих гинекомастию, характерно **увеличенное отношение эстрадиол/тестостерон в сыворотке**. Другая причина гинекомастии — **резистентность к андрогенам** (при этом нарушается тормозящее действие андрогенов на развитие молочных желез). Изредка гинекомастия наблюдается при гиперпролактинемии. Вероятно, избыток пролактина тормозит секрецию гонадолиберина, из-за чего снижаются уровни ЛГ и ФСГ и изменяется отношение эстрадиол/тестостерон. **Морфологическая картина** при биопсии молочной железы зависит от длительности гинекомастии. На ранней стадии отчетливо видны млечные протоки, окруженные рыхлой соединительной тканью. Через несколько лет соединительнотканная строма подвергается фиброзу и гиалинизируется и протоки становятся трудно различимыми.

В. Диагноз гинекомастии обычно не вызывает затруднений. Гинекомастию следует отличать от **псевдогинекомастии**. Псевдогинекомастия — это увеличение молочных желез у мужчин, обусловленное разрастанием жировой клетчатки, новообразованием, нейрофиброматозом либо инъекцией силикона или других веществ, увеличивающих объем желез. Железистую ткань можно отличить от жировой ткани по форме и консистенции молочной железы. Если есть сомнения, лучше пальпаторно сравнить ткань молочной железы с подкожной клетчаткой прилегающей области груди.

Г. Классификация гинекомастии приведена в табл. 23.3.

Д. Отдельные формы гинекомастии

1. Физиологическая гинекомастия пубертатного периода. Эта форма гинекомастии наблюдается у 70% здоровых мальчиков в период полового развития. Гинекомастия появляется в возрасте 12—15 лет и самопроизвольно проходит в 90% случаев. Считают, что физиологическая гинекомастия пубертатного периода обусловлена преходящим увеличением отношения эстрогены/андрогены в сыворотке.

2. Постклимактерическая гинекомастия. Примерно у трети мужчин старше 40 лет в молочной железе пальпируется железистая ткань. С возрастом, особенно после 65 лет, снижаются уровни общего и свободного тестостерона, а уровень эстрадиола не изменяется. В результате увеличивается отношение эстрадиол/тестостерон. Гинекомастия часто наблюдается у пожилых мужчин с ожирением, так как в жировой ткани происходит превращение андрогенов в эстрогены.

3. Первичный гипогонадизм. Отношение эстрадиол/тестостерон увеличивается по следующим причинам:

а. Нарушена секреция тестостерона.

б. Снижение уровня тестостерона приводит к повышению уровней ЛГ и ФСГ. В результате усиливается синтез эстрогенов в яичках. Кроме того, в периферических тканях усиливается превращение надпочечниковых предшественников андрогенов в эстрадиол.

Гинекомастия наблюдается почти у всех больных с **синдромом Клайнфельтера**. При этом синдроме в развитии гинекомастии помимо дефицита тестостерона играет роль лишняя X-хромосома. Считается, что полисомия по X-хромосоме повышает риск рака молочной железы.

4. Алкогольный цирроз печени приводит к тяжелому гипогонадизму. У 50% больных развивается гинекомастия, у 65% наблюдается атрофия яичек, у 75% снижается половое влечение. Патогенез этих нарушений — см. гл. 23, п. II.В.1.б.

5. Тиреотоксикоз. При осмотре гинекомастию обнаруживают примерно у 30% мужчин с диффузным токсическим зобом, а при биопсии молочной железы у

80% больных выявляется разрастание млечных протоков. Избыток T_3 и T_4 стимулирует продукцию глобулина, связывающего половые гормоны. В результате в крови увеличивается содержание общего тестостерона и общего эстрадиола, но содержание свободного тестостерона не изменяется. Связанный эстрадиол доступен для клеток-мишеней в большей степени, чем связанный тестостерон, поэтому эффект эстрадиола преобладает над эффектом тестостерона. После нормализации уровней T_3 и T_4 гинекомастия проходит.

6. Эстрогенсекретирующие опухоли

а. Эстрогенсекретирующий рак надпочечников встречается очень редко; описано менее 200 случаев. Как правило, опухоль секретирует эстрадиол. Гинекомастия наблюдается почти у всех больных. В 7 случаях опухоль обнаружили у мальчиков препубертатного возраста.

б. Лейдигомы составляют всего 1—2% всех опухолей яичка. Описано всего 175 случаев, причем только у 40 больных заболевание выявили в препубертатном возрасте. Лейдигома имеет злокачественный характер менее чем в 10% случаев; у детей злокачественная лейдигома не описана. Гинекомастия наблюдается у четверти больных. В таких случаях лейдигома секретирует эстрадиол. Если лейдигома секретирует тестостерон, она может быть причиной изосексуального преждевременного полового развития.

в. Некоторые хориокарциномы и аденомы печени способны превращать тестостерон и предшественники стероидогенеза в эстрогены.

7. ХГ-секретирующие опухоли. К ним относятся герминогенные опухоли яичек и герминогенные опухоли иной локализации. ХГ стимулирует продукцию эстрадиола в клетках Лейдига.

8. Гинекомастия после голодания. Во время второй мировой войны у военнопленных после возобновления нормального питания развивалась гинекомастия, которая самопроизвольно исчезала через 1—2 года. Гинекомастия возникает и в период выздоровления после нервной анорексии, тяжелого истощения или любого заболевания со значительной потерей веса. Механизм развития этой формы гинекомастии не вполне понятен. Считается, что у мужчин при недоедании обратимо нарушается секреция гонадотропных гормонов и тестостерона.

9. Лекарственные средства

а. Спиринолактон и циметидин действуют как конкурентные блокаторы рецепторов андрогенов.

б. Сердечные гликозиды. Слабую эстрогеноподобную активность проявляет **дигитоксин**. Гинекомастия наблюдается также у больных с сердечной недостаточностью, принимающих **дигоксин**. В отличие от дигитоксина, дигоксин не обладает эстрогеноподобными свойствами. Предполагают, что дигоксин вызывает гинекомастию за счет улучшения кровоснабжения и питания тканей (подобно тому, как это происходит при возобновлении питания).

в. Препараты тестостерона могут вызывать гинекомастию, превращаясь в эстрогены. По-видимому, это не единственный механизм патогенеза, поскольку андрогены, которые не превращаются в эстрогены (например, метилтестостерон), также вызывают гинекомастию.

г. Многие психотропные препараты вызывают вторичный гипогонадизм, гинекомастию и гиперпролактинемию.

д. Многие противоопухолевые препараты вызывают первичный гипогонадизм, повреждая клетки Лейдига (см. гл. 23, п. III.Г.2).

Е. Обследование взрослых больных с гинекомастией

1. Если **гинекомастия появилась недавно и беспокоит больного**, она может быть симптомом тяжелого заболевания. При длительно существующей гинекомастии (если больной не предъявляет жалоб) лечение не требуется; необходимо только наблюдение.
2. Прежде всего **исключают рак молочной железы**. Если в молочной железе пальпируются асимметричные уплотнения неоднородной консистенции, характерные для ранней стадии рака, показана биопсия. На поздних стадиях развивается лимфаденопатия (увеличение и изъязвление лимфоузлов) и диагноз трудностей не представляет.
3. Собирают подробный **лекарственный анамнез**. Например, при ретроспективном анализе случаев гинекомастии у больных, лечившихся в клиниках для ветеранов войны, оказалось, что более 60% больных получали два или более препарата, которые вызывают гинекомастию.
4. Гинекомастия может быть первым симптомом **эстрогенсекретирующей опухоли** яичка или надпочечников. Новообразование яичка выявляется при пальпации. При ХГ-секретирующей опухоли яичка в сыворотке выявляется бета-субъединица ХГ; при раке надпочечников — дегидроэпиандростерона сульфат.
5. **Лабораторная диагностика**
 - а. Тестостерон, ЛГ и ФСГ в сыворотке (для подтверждения и дифференциального диагноза гипогонадизма).
 - б. Эстрадиол в сыворотке.
 - в. Т₄ и ТТГ в сыворотке.
 - г. Пролактин в сыворотке (для исключения пролактиномы или гиперпролактинемии другой этиологии).

Ж. Лечение

1. Отменяют лекарственные средства, которые могли вызвать гинекомастию.
2. Гинекомастия пубертатного возраста и гинекомастия при возобновлении питания проходят без лечения. Такие больные нуждаются только в наблюдении. Гинекомастия, вызванная тиреотоксикозом, исчезает после излечения основного заболевания.
3. Если длительно существующая гинекомастия не поддается медикаментозному лечению, больной чувствует дискомфорт и обеспокоен своей внешностью, показано хирургическое иссечение железистой ткани молочной железы.
4. Больным с первичным гипогонадизмом назначают препараты тестостерона. Тестостерон подавляет секрецию ЛГ и тем самым снижает секрецию эстрадиола в яичках. Такое лечение позволяет затормозить развитие гинекомастии или даже излечить ее.
5. Некоторые эндокринологи пытаются использовать антагонисты эстрогенов (например, тамоксифен). Несмотря на отдельные сообщения об успешном применении тамоксифена, эффективность его сомнительна. Кроме того, такое лечение слишком дорого.

Литература

1. Aitken RJ, et al. A prospective study of the relationship between semen quality and fertility in case of unexplained fertility. *J Androl* 5:297, 1984.
2. Aitken RJ, et al. Prospective analysis of spermocyte fusion and reactive oxygen species generation as criteria for the diagnosis of infertility. *Am J Obstet Gynecol* 164:542, 1991.
3. Alonso-Solis R, et al. Gonadal steroid modulation of neuroendocrine transduction: a transsynaptic view. *Cell Mol Neurobiol* 16:357, 1996.
4. Barraclough CA, Wise PM. The role of catecholamines in the regulation of pituitary luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone. *Endocr Rev* 3:91, 1982.
5. Block RI, et al. Effects of chronic marijuana use on testosterone, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, prolactin and cortisol in men and women. *Drug Alcohol Depend* 28:121, 1991.
6. Boyers SP, et al. Automated semen analysis. *Current Probl Obst Gynecol Fertil* 22:162, 1989.
7. Brown TR, et al. Deletion of steroid binding domain of the human androgen receptor gene in one family with complete androgen insensitivity syndrome: Evidence for further genetic heterogeneity in this syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 85:8151, 1988.
8. Carlson HE. Gynecomastia. *N Engl J Med* 303:795, 1980.
9. Carreau S. Paracrine control of human Leydig cell and Sertoli cell functions. *Folia Histochem Cytobiol* 34:111, 1996.
10. Chan SYW, et al. Predictive value of sperm morphology and movement characteristics in the outcome of in vitro fertilization of human oocytes. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 6:142, 1989.
11. Crowley EF, et al. The physiology of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion in men and women. *Recent Prog Horm Res* 41:473, 1985.
12. Davidson JM, et al. Effects of androgens on sexual behavior in hypogonadal men. *J Endocrinol Metab* 48:955, 1979.
13. DeKretser DM, et al. Serum inhibin levels in normal men and men with testicular disorders. *J Endocrinol* 120:517, 1989.
14. Dubin L, Auclair R. Varicocele size and results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicocele. *Fertil Steril* 21:6, 1970.
15. Glover TD, et al. Human male fertility and semen analysis. San Diego, CA: Academic Press, 137, 1990.
16. Griffin JE, Wilson JD. The syndromes of androgen resistance. *N Engl J Med* 302:198, 1980.
17. Hamberger L, et al. Indications for intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 13(Suppl 1):128, 1998.
18. Hayes FJ, et al. Clinical review 96: Differential control of gonadotropin secretion in the human: endocrine role of inhibin. *J Clin Endocrinol Metab* 83:1835, 1998.
19. Jaakola T, et al. The ratios of serum bioactive/immunoreactive luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in various clinical conditions with increased and decreased gonadotropin secretion: Re-evaluation by a highly sensitive immunometric assay. *J Clin Endocrinol Metab* 70:1496, 1990.
20. Joseph DR. Structure, function, and regulation of androgen-binding protein/sex hormone-binding globulin. *Vitam Horm* 49:197, 1994.
21. Krane RJ, et al. Impotence. *New Engl J Med* 321:1648, 1989.
22. Kwan M, et al. The nature of androgen action of male sexuality: A combined laboratory and self report study in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 57:557, 1983.

23. Lue T. Organic impotence. In CW Bardin (ed), *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*. Philadelphia: Decker, 1991. Pp. 269.
24. Marcelli M, et al. Androgen resistance associated with a mutation of the androgen receptor at amino acid 772 (Arg Cys) results from a combination of decreased messenger ribonucleic acid levels and impairment of receptor junction. *J Clin Endocrinol Metab* 73:318, 1991.
25. Paice JA, et al. Altered sexual function and decreased testosterone in patients receiving intraspinal opioids. *J Pain Symptom Manage* 9:126, 1994.
26. Pajarinen JT, Karhunen PJ. Spermatogenic arrest and 'Sertoli cell-only' syndrome—common alcohol-induced disorders of the human testis. *Int J Androl* 17:292, 1994.
27. Parvinen M. Regulation of the seminiferous epithelium. *Endocr Rev* 3:404, 1982.
28. Paulsen CA, et al. Klinefelter's syndrome and its variants: A hormonal and chromosomal study. *Recent Prog Horm Res* 24:321, 1968.
29. Rivier C, et al. Studies of the inhibin family of hormones: a review. *Horm Res* 28:104, 1987.
30. Rommerts FFG, Focko FG. Testosterone: An overview of biosynthesis, transport, metabolism and action. In E Nieschlag, HM Behre (eds), *Testosterone Action Deficiency Substitution*. Berlin: Springer, 1990. P. 1.
31. Sherins RJ. Evaluation and management of men with hypogonadotropic hypogonadism. In CR Garcia et al (eds), *Current Therapy of Infertility*. St. Louis: Mosby, 1982. P. 10.
32. Sherins RJ, DeVita VT. Effect of drug treatment for lymphoma on male reproductive capacity: Studies of men in remission after therapy. *Ann Intern Med* 79:216, 1973.
33. Sigman M, Howards SS. Male infertility. In PC Walsh et al (eds) *Campbell's Urology* (6th ed). Philadelphia: Saunders, 1992.
34. Swerdloff RS, et al. Evaluation of the infertile couple. *Endocrinol Metab Clin North Am* 17:301, 1988.
35. Swerdloff RS, et al. Endocrine evaluation of the infertile male. In L Lipschultz, S Howards (eds), *Infertility in the Male* (2nd ed). St. Louis: Mosby, 1991. Pp. 211.
36. Swerdloff RS, Wang C. Androgens and aging in men. *West J Med*. In press.
37. Vermullen A. Androgens in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab* 73:221, 1991.
38. Wang C, Swerdloff RS. Androgens. In CM Smith, AM Raynard (eds), *Textbook of Pharmacology* Philadelphia: Saunders, 1991. Pp. 683.
39. Wang C, Swerdloff RS. Evaluation of testicular function. In DM de Kretser (ed), *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism*. (Vol 6) London: Bailliere Tindell, 1992.
40. Wiener JS, et al. Molecular biology and function of the androgen receptor in genital development. *J Urol* 157:1377, 1997.
41. Williams C, et al. Effect of synthetic gonadotropin-releasing hormone (GnRH) in a patient with the "fertile eunuch" syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 41:176, 1975.
42. Wilson JD, et al. The pathogenesis of gynecomastia. *Adv Intern Med* 25:1, 1980.
43. World Health Organization. *Laboratory Manual for the Examination of Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction* (3rd ed) Cambridge: Cambridge University Press, 1992.

V. Нарушения минерального обмена

Глава 24. Нарушения обмена кальция и фосфора у взрослых

А. Брикман

Регуляция обмена кальция и фосфора

Главные регуляторы обмена кальция и фосфора — **ПТГ, витамин D и кальцитонин**. Мишени этих гормонов — костная ткань, почки и тонкая кишка. В регуляции метаболизма кальция и фосфора участвуют и другие факторы: ПТГ-подобные пептиды, цитокины (интерлейкины-1, -2, -6; трансформирующие факторы роста альфа и бета; факторы некроза опухолей альфа и бета), тромбоцитарный фактор роста, ИФР-I, ИФР-II, а также ИФР-связывающие белки.

I. ПТГ

А. Синтез и структура. ПТГ синтезируется в паращитовидных железах в виде предшественника — препроПТГ, содержащего 115 аминокислот. В ходе процессинга препроПТГ превращается в проПТГ (90 аминокислот) и затем в зрелый секретируемый ПТГ. Зрелый ПТГ содержит 84 аминокислоты (ПТГ_{1–84}). В печени, почках, костях и самих паращитовидных железах ПТГ_{1–84} метаболизируется с образованием С-концевого, N-концевого и срединного фрагментов. Гормональной активностью обладают ПТГ_{1–84} и N-концевой фрагмент (содержащий, по крайней мере, первые 26 аминокислот). Именно эта часть молекулы ПТГ отвечает за связывание с рецепторами на клетках-мишенях. Роль С-концевого фрагмента точно не установлена. При определении содержания ПТГ в сыворотке нужно учитывать следующее:

1. ПТГ_{1–84} метаболизируется в клетках-мишенях и потому исчезает из сыворотки быстрее, чем С-концевой фрагмент.
2. N-концевой фрагмент ПТГ в свободном виде в сыворотке не обнаруживается.
3. С-концевой фрагмент фильтруется в почечных клубочках и разрушается в эпителии проксимальных канальцев, поэтому его уровень в сыворотке повышается при почечной недостаточности.
4. ПТГ_{1–84} не фильтруется в почечных клубочках, поэтому его определение особенно информативно при почечной недостаточности.

Ранее для определения содержания ПТГ в сыворотке методом РИА использовали антитела к С-концевому фрагменту ПТГ. При этом нередко получали ложноположительные результаты: высокий уровень С-концевого фрагмента маскировал дефицит ПТГ_{1–84}. В последнее время используют двойной иммунорадиометрический метод, который позволяет точно измерить концентрацию ПТГ_{1–84} (см. гл. 1, п. II.В.1.б).

Б. Регуляция секреции. Скорость секреции ПТГ зависит прежде всего от концентрации Ca^{2+} (свободного или ионизированного кальция) в сыворотке. На клетках паращитовидных желез имеются рецепторы Ca^{2+} , сопряженные с G-белками. Даже незначительное снижение концентрации кальция быстро стимулирует секрецию ПТГ. На секрецию влияют также изменения концентрации магния в крови и изменения запасов магния в тканях: повышение концентрации Mg^{2+} подавляет секрецию ПТГ. Транскрипция гена ПТГ и синтез препроПТГ контролируются $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

В. Физиологическая роль. Главная функция ПТГ — поддержание постоянства концентрации кальция в крови. **ПТГ стимулирует резорбцию костной ткани** и тем

самым усиливает поступление кальция в кровь. ПТГ **снижает экскрецию кальция** в почках и **усиливает всасывание кальция** в тонкой кишке.

- 1. Действие ПТГ на костную ткань.** ПТГ — один из главных регуляторов перестройки кости. Рецепторы ПТГ присутствуют на остеобластах и остеоцитах, но отсутствуют на остеокластах. Тем не менее при повышении уровня ПТГ происходит **активация остеокластов** и усиливается резорбция костной ткани. Этот эффект ПТГ опосредуется остеобластами: под влиянием ПТГ они начинают усиленно секретировать ИФР-I и цитокины (например, интерлейкин-1 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор). Эти вещества, в свою очередь, активируют остеокласты. Возрастание концентрации кальция в сыворотке наблюдается уже через 30—60 мин после усиления секреции ПТГ. При постоянно повышенном уровне ПТГ (при гиперпаратиреозе) резорбция костной ткани преобладает над ее образованием, что приводит к остеопении. Предполагают, что усиленная резорбция костной ткани при гиперпаратиреозе обусловлена не только секрецией факторов роста и цитокинов, но и ускоренной пролиферацией клеток — предшественников остеокластов (эти клетки несут рецепторы ПТГ). ПТГ стимулирует продукцию компонентов органического матрикса остеобластами. Поэтому при кратковременном периодическом введении ПТГ (в течение нескольких дней) проявляется его анаболический эффект: образование костной ткани преобладает над резорбцией.
- 2. Действие ПТГ на почки.** ПТГ стимулирует реабсорбцию кальция в дистальных извитых канальцах и тем самым снижает экскрецию кальция с мочой. ПТГ подавляет канальцевую реабсорбцию фосфата и регулирует канальцевый транспорт бикарбоната и магния. Кроме того, ПТГ стимулирует синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ из $25(\text{OH})\text{D}_3$ в проксимальных извитых канальцах. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ усиливает всасывание кальция в тонкой кишке.
- 3. Действие ПТГ на другие органы.** Рецепторы ПТГ обнаружены не только в костной ткани и почках, но и во многих других тканях и органах. Это надо учитывать при оценке эффектов ПТГ.

II. Витамин D

Под этим названием объединяют несколько жирорастворимых веществ, в том числе — $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, холекальциферол и эргокальциферол. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (1,25-дигидроксивитамин D_3 , кальцитриол) образуется из холекальциферола (витамина D_3) или эргокальциферола (витамина D_2). Холекальциферол синтезируется в организме человека и поступает в него с пищей, а эргокальциферол поступает только с пищей.

А. Холекальциферол и эргокальциферол

- 1.** Предшественник холекальциферола — **превитамин D_3** — синтезируется в эпидермисе из **провитамина D_3** (7-дегидрохолестерина) под действием ультрафиолетового облучения. Превитамин D_3 превращается в холекальциферол путем термической изомеризации (при температуре тела). В эпидермисе холекальциферол связывается с **витамин-D-связывающим белком** и в таком виде поступает в кровь и переносится в печень. Витамин-D-связывающий белок транспортирует и другие производные холекальциферола и эргокальциферола, в том числе $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Холекальциферол содержится во многих продуктах. Его особенно много в рыбьем жире, печени млекопитающих, птиц и рыб, а также в яичном желтке.
- 2.** Эргокальциферол образуется в клетках растений из **эргостерола**. Основные источники эргокальциферола — хлеб и молоко. Эргокальциферол, всосавшийся в кишечнике, переносится в печень витамин-D-связывающим белком.

3. Холекальциферол и эргокальциферол входят в состав многих витаминных препаратов. Их также добавляют к пищевым продуктам, в частности — к молоку и крупам.
 4. С диагностическими целями обычно определяют суммарное содержание холекальциферола и эргокальциферола и их производных в сыворотке, но можно измерять концентрации каждого вещества по отдельности. Суммарная концентрация холекальциферола и эргокальциферола в сыворотке обычно составляет 1—2 нг/мл.
 5. Холекальциферол и эргокальциферол **гормонально-неактивны**.
- В. 25(OH)D₃.** В печени холекальциферол и эргокальциферол превращаются в 25(OH)D₃ (25-гидроксивитамин D₃, кальцидиол) путем 25-гидроксилирования. 25(OH)D₃ — это основной циркулирующий метаболит холекальциферола и эргокальциферола. Поэтому **по концентрации 25(OH)D₃ можно судить о содержании в организме всех форм витамина D**. В норме концентрация 25(OH)D₃ в сыворотке составляет 15—60 нг/мл. Надо учитывать, что уровень 25(OH)D₃ максимален летом и минимален зимой и ранней весной. Гормональная активность 25(OH)D₃ в 10—100 раз ниже активности 1,25(OH)₂D₃.
- В. 1,25(OH)₂D₃.** Образовавшийся в печени 25(OH)D₃ в комплексе с витамин-D-связывающим белком поступает в кровь и переносится к почкам. В клетках проксимальных извитых канальцев 25(OH)D₃ подвергается 1- или 24-гидроксилированию. В результате образуются гормонально-активная форма витамина D — **1,25(OH)₂D₃** (кальцитриол) либо гормонально-неактивная форма — **24,25(OH)₂D₃** (24,25-дигидроксивитамин D₃). Обе реакции катализируются митохондриальным ферментом 1-альфа-гидроксилазой.
1. **Регуляция синтеза.** Скорость образования 1,25(OH)₂D₃ зависит от количества и состава пищи и от сывороточной концентрации кальция, фосфата, ПТГ и, возможно, других гормонов — кальцитонина, эстрогенов, СТГ, инсулина. **ПТГ непосредственно стимулирует синтез 1,25(OH)₂D₃**, активируя 1-альфа-гидроксилазу. Синтез 1,25(OH)₂D₃ усиливается при снижении внутри- и внеклеточной концентрации кальция и фосфора. Изменения концентрации кальция и фосфора влияют на синтез 1,25(OH)₂D₃ опосредованно, через ПТГ: при гипокальциемии и гипофосфатемии секреция ПТГ усиливается, при гиперкальциемии и гиперфосфатемии — подавляется.
 2. **Физиологическая роль.** Как и ПТГ, 1,25(OH)₂D₃ регулирует перестройку костной ткани. 1,25(OH)₂D₃ — это главный **стимулятор всасывания кальция** в кишечнике. Благодаря действию 1,25(OH)₂D₃ концентрация Ca²⁺ во внеклеточной жидкости поддерживается на уровне, необходимом для **минерализации органического матрикса костной ткани**. При дефиците 1,25(OH)₂D₃ нарушается образование аморфного фосфата кальция и кристаллов гидроксиапатита в органическом матриксе, что приводит к рахиту или остеомалации. Недавно было установлено, что 1,25(OH)₂D₃ усиливает резорбцию костной ткани. В опытах на культурах клеток паразитовидных желез показали, что 1,25(OH)₂D₃ подавляет секрецию ПТГ.
 3. Роль 24,25(OH)₂D₃ окончательно не выяснена. Считается, что образование 24,25(OH)₂D₃ — это главный способ катаболизма и экскреции производных витамина D, поскольку 24,25(OH)₂D₃ превращается в водорастворимую кальцитроевую кислоту. Вероятно также, что при нарушении синтеза 1,25(OH)₂D₃ (т. е. при нарушении 1-гидроксилирования) происходит «переключение» метаболизма 25(OH)D₃: он превращается преимущественно в 24,25(OH)₂D₃, а не в 1,25(OH)₂D₃. Кроме того, показано, что 24,25(OH)₂D₃ участвует в перестройке кости.

Г. Рецепторы $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, $25(\text{OH})\text{D}_3$ и $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ обнаружены не только в тонкой кишке и костях, но и в почках, поджелудочной железе, скелетных мышцах, гладких мышцах сосудов, клетках костного мозга, лимфоцитах. По-видимому, роль метаболитов витамина D не ограничивается регуляцией уровня кальция во внеклеточной жидкости.

III. Кальцитонин

А. Синтез и секреция. Этот пептид, состоящий из 32 аминокислот, синтезируется в парафолликулярных С-клетках щитовидной железы. Секреция кальцитонина усиливается при повышении концентрации кальция в крови и регулируется гастроэнтеропанкреатическими гормонами, в частности **гастрином**.

Б. Физиологическая роль

- 1. Кальцитонин — антагонист ПТГ.** Кальцитонин тормозит резорбцию костной ткани, снижая активность остеокластов. Кроме того, кальцитонин стимулирует остеобласты, способствуя образованию костной ткани.
- Кальцитонин подавляет канальцевую реабсорбцию кальция в почках и тем самым усиливает его экскрецию.
- Кальцитонин тормозит всасывание кальция в тонкой кишке. Это свойство кальцитонина используется для лечения тяжелой гиперкальциемии и гиперкальциемических кризов.
- Скорость секреции кальцитонина у женщин сильно зависит от уровня эстрогенов. При дефиците эстрогенов, обусловленном менопаузой или заболеванием яичников, секреция кальцитонина снижается, что способствует ускоренной резорбции костной ткани и приводит к остеопорозу.

В. Диагностическое значение. Уровень кальцитонина резко повышается при **медуллярном раке щитовидной железы**. Для оценки скорости роста опухоли и метастазов определяют базальный и стимулированный пентагастрином и кальцием уровень кальцитонина. Уровень кальцитонина возрастает и при раке легкого, толстой кишки, молочной железы, поджелудочной железы и желудка. Почечная недостаточность или желудочно-кишечное кровотечение также могут сопровождаться повышением уровня кальцитонина.

IV. ПТГ-подобные пептиды

А. Структура. Эти пептиды, в отличие от ПТГ, содержат не менее 130 аминокислот. Разные ПТГ-подобные пептиды образуются путем альтернативного сплайсинга. Их N-концевые фрагменты (первые 30 аминокислот) идентичны N-концевому фрагменту ПТГ. Ген, кодирующий ПТГ-подобные пептиды, находится на 12-й хромосоме, тогда как ген ПТГ — на 11-й хромосоме. Полагают, что эти гены имеют общее происхождение. Сходство гормональной активности ПТГ и ПТГ-подобных пептидов объясняют идентичностью их N-концевых фрагментов. Различия ПТГ и ПТГ-подобных пептидов обусловлены, по-видимому, размерами С-концевых фрагментов: у ПТГ-подобных пептидов они значительно больше, чем у ПТГ. Специфические рецепторы ПТГ-подобных пептидов не обнаружены; они связываются с рецепторами ПТГ.

Б. Физиологическая роль

- Роль ПТГ-подобных пептидов в минеральном обмене до конца не выяснена. Поскольку ПТГ-подобные пептиды в большом количестве содержатся в грудном молоке, считают, что они участвуют в метаболизме кальция и фосфора в молочных железах.
- ПТГ-подобные пептиды регулируют минеральный обмен в плаценте и у плода. Недавно показали, что уровень ПТГ-подобных пептидов в сыворотке значительно повышен при **синдроме Вильямса** (идиопатической гиперкальциемии

новорожденных). Предполагают, что ПТГ-подобные пептиды участвуют в патогенезе этого синдрома.

3. ПТГ-подобные пептиды обнаружены во многих тканях. Высокая концентрация ПТГ-подобных пептидов в различных гладкомышечных клетках свидетельствует об их участии в регуляции мышечного сокращения.
4. ПТГ-подобные пептиды выявляются в сыворотке у 60—80% больных с **паранеопластической гиперкальциемией** (см. гл. 24, п. IX.Г).

Гиперкальциемия

V. Общие сведения

А. Причины гиперкальциемии многообразны (см. табл. 24.1), но тщательно собранный анамнез и несколько простых лабораторных проб позволяют значительно сократить список возможных причин. Чаще всего гиперкальциемия обусловлена гиперпаратиреозом, злокачественными новообразованиями, гранулематозами, лекарственными средствами. Разумно классифицировать причины гиперкальциемии в соответствии с механизмами ее патогенеза:

1. Усиленное вымывание кальция из костной ткани.
2. Усиленное всасывание кальция в кишечнике.
3. Пониженная экскреция кальция в почках.
4. Пониженное поглощение кальция костной тканью.
5. Сочетание перечисленных причин.

В некоторых случаях причину гиперкальциемии установить не удастся.

Б. Клинические проявления гиперкальциемии зависят от ее причины, тяжести, длительности и скорости развития, а также от возраста больного и сопутствующих заболеваний. Молодые легко переносят значительную гиперкальциемию, если она развивается постепенно, и очень тяжело переносят легкую или умеренную гиперкальциемию, если она возникает остро. Пожилые чувствительны даже к легкой гиперкальциемии. Клиническая картина при гиперкальциемии определяется поражениями ЦНС, сердечно-сосудистой системы, почек и ЖКТ.

1. **ЦНС:** слабость, отсутствие аппетита, тошнота, рвота; нарушения общего состояния от вялости, депрессии и оглушенности до сопора и комы. Могут нарушаться когнитивные функции, особенно у пожилых больных. При уровне общего кальция в сыворотке $> 3,5—3,75$ ммоль/л нередко отмечается возбуждение, вплоть до психоза.
2. **Сердечно-сосудистая система:** артериальная гипертония, аритмии, укорочение интервала QT, повышенная чувствительность к сердечным гликозидам. При снижении ОЦК может развиваться артериальная гипотония.
3. **Почки:** снижение СКФ и концентрационной способности, полиурия, жажда, нефрокальциноз и мочекаменная болезнь. В зависимости от причины гиперкальциемии экскреция кальция может колебаться от низкой до значительно повышенной.
4. **ЖКТ:** язвенная болезнь, желудочно-пищеводный рефлюкс, острый панкреатит, запоры.

VI. Первичный гиперпаратиреоз. Это самая частая причина гиперкальциемии. Распространенность первичного гиперпаратиреоза составляет 0,05—0,1%; у женщин он встречается в 4 раза чаще, чем у мужчин. Пик заболеваемости приходится на 60—70 лет.

А. Этиология

1. **Аденомы** паращитовидных желез, одиночные или множественные, обнаруживаются у 80—85% больных.

2. Гиперплазия паращитовидных желез обнаруживается у 15—20% больных.

3. Рак паращитовидных желез встречается менее чем в 1% случаев.

Гиперпаратиреоз, обусловленный гиперплазией или новообразованиями паращитовидных желез, может быть как спорадическим, так и семейным (с аутосомно-доминантным наследованием). Наследственный первичный гиперпаратиреоз — один из компонентов синдромов МЭН. Он имеется у 90% больных **МЭН типа I** и у 50% больных **МЭН типа IIa** (см. гл. 45, п. II). В обоих случаях гиперпаратиреоз обычно обусловлен гиперплазией всех паращитовидных желез, реже — аденомами. Обычно гиперпаратиреоз бывает первым проявлением МЭН типа I.

Б. Патогенез. При первичном гиперпаратиреозе нарушен механизм подавления секреции ПТГ в ответ на гиперкальциемию. Порог чувствительности гиперпластических или опухолевых клеток к кальцию значительно повышен по сравнению с нормой либо вообще отсутствует. В результате эти клетки секретируют избыточные количества ПТГ. Избыток ПТГ ускоряет резорбцию костной ткани и усиливает вымывание кальция из костей, что приводит к гиперкальциемии. Под влиянием избытка ПТГ снижается порог реабсорбции фосфата в почках; в результате возникают **фосфатурия и гипофосфатемия**. Канальцевая реабсорбция кальция усиливается, но этот эффект ПТГ нивелируется повышенной клубочковой фильтрацией кальция вследствие гиперкальциемии, поэтому экскреция кальция с мочой увеличивается. Избыток ПТГ и гипофосфатемия стимулируют синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в почечных канальцах. Под влиянием $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ усиливается всасывание кальция в кишечнике, что еще больше усиливает гиперкальциемию. Гиперкальциурия и усиленное всасывание кальция в кишечнике отмечаются соответственно у 40 и 60% больных первичным гиперпаратиреозом.

В. Клиническая картина

1. Симптомы перечислены в табл. 24.2.

2. Примерно в 50% случаев болезнь протекает бессимптомно, и только **случайно обнаруженная гиперкальциемия** позволяет заподозрить гиперпаратиреоз. При обследовании у большинства больных с гиперкальциемией выявляют клинические признаки первичного гиперпаратиреоза. У молодых больных клиническая картина обычно не соответствует тяжести гиперкальциемии.

3. Тяжелые **поражения костей** (фиброзно-кистозный остит, замещение кроветворной ткани костного мозга соединительной тканью) 20—40 лет назад обнаруживались у 10—25% больных первичным гиперпаратиреозом и считались патогномичным признаком этого заболевания. В последнее время эти поражения встречаются гораздо реже, обычно у больных с почечной недостаточностью.

4. Для подтверждения диагноза показана **биопсия костной ткани**. У большинства больных независимо от тяжести заболевания имеются характерные гистологические признаки первичного гиперпаратиреоза: истончение компактного вещества трубчатых костей, кисты и так называемые бурые опухоли (очаги замещения костной ткани фиброзной тканью с большим количеством остеокластов и макрофагов, нагруженных гемосидерином). Примерно у трети больных выявляется **остеопения**.

5. При **денситометрии** костей выявляется значительное **снижение плотности костной ткани**.

6. При первичном гиперпаратиреозе **увеличен риск переломов** костей предплечья, бедренных костей и позвоночника.

7. Повышение активности **щелочной фосфатазы** и уровня **остеокальцина** в сыворотке свидетельствует об ускоренной перестройке и нарушениях метаболизма костной ткани.

- 8. Мочекаменная болезнь** с образованием кальциевых камней либо **нефрокальциноз** отмечаются у 40—50% больных с клиническими признаками первичного гиперпаратиреоза. В то же время менее 5% больных с кальциевыми камнями почек страдают первичным гиперпаратиреозом. Мочекаменная болезнь чаще поражает молодых больных первичным гиперпаратиреозом; пик заболеваемости приходится на 20—40 лет. Предполагают, что это связано с более высоким уровнем $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в молодом возрасте. Действительно, у молодых больных существует четкое соответствие между степенью гиперкальциемии, уровнем $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и образованием камней в почках.
- 9. Артериальная гипертония** наблюдается у 30—50% больных первичным гиперпаратиреозом. Известно, что острая гиперкальциемия сопровождается подъемом АД и у здоровых людей. Механизмы развития артериальной гипертонии при первичном гиперпаратиреозе не выяснены.

Г. Лабораторная диагностика

- 1. Гиперкальциемия** имеется у большинства больных. Если при подозрении на гиперпаратиреоз уровень общего кальция лишь незначительно превышает норму либо повышается эпизодически, следует определить концентрацию свободного кальция. У некоторых больных с повышенным уровнем ПТГ концентрация свободного кальция в сыворотке оказывается нормальной. Это состояние принято называть **нормокальциемическим гиперпаратиреозом**. Причины нормокальциемического гиперпаратиреоза:
- а.** Почечная недостаточность (нарушение канальцевой реабсорбции кальция).
 - б.** Нарушение всасывания кальция в кишечнике.
 - в.** Авитаминоз D. Признак авитаминоза D — остеомаляция. Чтобы отличить гиперпаратиреоз с авитаминозом D от изолированного авитаминоза D, проводят **пробное лечение витамином D**. На фоне заместительной терапии витамином D у больных с гиперпаратиреозом возникает гиперкальциемия, а у больных с изолированным авитаминозом D восстанавливается нормокальциемия.
 - г.** Преходящая нормокальциемия может встречаться на ранних стадиях развития первичного гиперпаратиреоза.
 - д.** Чтобы подтвердить диагноз гиперпаратиреоза у больных с рецидивирующей мочекаменной болезнью и нормокальциемией натошак, можно попытаться выявить гиперкальциемию после приема пищи на фоне повышенного уровня ПТГ. Можно также провести **провокационную пробу с тиазидными диуретиками**. Их назначают на 1—2 нед. У больных без гиперпаратиреоза уровень кальция повышается умеренно (до верхней границы нормы). Поскольку регуляция обмена кальция у таких больных не нарушена, уровень кальция возвращается к исходному уже **во время приема препаратов** (обычно к концу 1-й недели). У больных первичным гиперпаратиреозом уровень кальция повышается значительно и нормализуется только через несколько суток **после отмены препаратов**.
- 2. Уровень ПТГ в сыворотке** определяют методом РИА с антителами к срединному фрагменту гормона (аминокислоты 43—68). Более точен иммунорадиометрический метод с использованием двух антител (к N- и C-концевым фрагментам ПТГ). Этот метод позволяет измерить концентрацию ПТГ_{1—84}. В последнее время для определения концентрации ПТГ_{1—84} используют также ИФА и иммунохемилюминесцентный метод. Одновременно с уровнем ПТГ_{1—84} измеряют уровень общего или свободного кальция. В большинстве случаев этих исследований достаточно для установления диагноза.

3. Измерение уровня общего или **нефрогенного цАМФ** в моче позволяет оценить действие ПТГ на почки. В последнее время эти исследования редко используют в диагностике первичного гиперпаратиреоза, поскольку доступны чувствительные методы определения ПТГ_{1–84}. Однако оценка экскреции цАМФ полезна для выяснения причин других нарушений минерального обмена.
4. **Уровень кальция в моче** может быть нормальным или повышенным. Экскреция кальция зависит от его потребления с пищей, всасывания в кишечнике, концентрации в сыворотке, фильтрации в почечных клубочках и от влияния ПТГ на канальцевую реабсорбцию кальция. Таким образом, гиперкальциемия при первичном гиперпаратиреозе не всегда сопровождается повышением уровня кальция в моче. Для гиперкальциемии иного происхождения характерна повышенная экскреция кальция, поэтому его нормальная экскреция на фоне гиперкальциемии подтверждает диагноз первичного гиперпаратиреоза гораздо убедительнее, чем изолированное повышение экскреции кальция. При первичном гиперпаратиреозе экскреция кальция коррелирует с повышением уровня 1,25(OH)₂D₃.
5. **Гипофосфатемия** обнаруживают примерно у половины больных; она обусловлена снижением порога канальцевой реабсорбции фосфата. Уменьшается также отношение **максимальная канальцевая реабсорбция фосфата/СКФ**.
6. Увеличение **отношения хлорид/фосфат** в сыворотке (в норме < 32) отмечается у 60—70% больных первичным гиперпаратиреозом, что связано со снижением канальцевой экскреции бикарбоната под действием ПТГ.

Д. Предоперационное исследование паращитовидных желез

1. **УЗИ** позволяет обнаружить увеличение паращитовидных желез в 50—60% случаев. Более информативны КТ с контрастированием и МРТ. КТ позволяет выявлять поражения паращитовидных желез более чем в 90% случаев.
2. Увеличение паращитовидных желез определяют также с помощью **субтракционной сцинтиграфии** с ²⁰¹Tl и ^{99m}Tc. Метод основан на том, что технеций захватывается только щитовидной железой, а таллий — как щитовидной, так и паращитовидными железами. По чувствительности этот метод близок к УЗИ.
3. **Флебография** (селективная катетеризация непарного щитовидного сплетения) с определением концентраций ПТГ_{1–84} позволяет выявить гиперплазию или аденому паращитовидных желез в 80—95% случаев. Это технически сложное и опасное вмешательство, поэтому его применяют только в тех случаях, когда локализацию аденомы не удается установить с помощью неинвазивных методов исследования.

Е. Лечение

1. **Общие сведения.** Если первичный гиперпаратиреоз проявляется симптомами гиперкальциемии, единственный способ лечения — хирургический. Если гиперпаратиреоз протекает бессимптомно, приходится выбирать между хирургическим вмешательством и медикаментозным лечением. Главные недостатки медикаментозного лечения: невозможность прогнозировать течение болезни, невозможность предупредить прогрессирующую потерю массы костей, возрастание риска переломов. На совещании по гиперпаратиреозу, проведенном Национальным институтом здоровья США в 1991 г., были приняты следующие рекомендации:
 - а. Если нет противопоказаний, предпочтительным методом лечения первичного гиперпаратиреоза **всегда** является хирургическое вмешательство. Оно показано в первую очередь больным моложе 50 лет.
 - б. Медикаментозное лечение может быть назначено больным старше 50 лет с умеренной гиперкальциемией, нормальной или незначительно сниженной массой костей и нормальной или незначительно нарушенной функцией почек.

2. Хирургическое лечение (см. также гл. 47, пп. XII—XV)

а. Показания

- 1) Клинические проявления гиперкальциемии.
- 2) Концентрация общего кальция в сыворотке на 0,25—0,4 ммоль/л превышает норму, установленную в данной лаборатории для данной возрастной группы.
- 3) Гиперкальциемические кризы в анамнезе (например, на фоне дегидратации или сопутствующих заболеваний).
- 4) Снижение СКФ более чем на 30% по сравнению с нормой, установленной в данной лаборатории для данной возрастной группы.
- 5) Мочекаменная болезнь, подтвержденная рентгенографически.
- 6) Снижение массы костей более чем на 2 стандартных отклонения от возрастной нормы.
- 7) Суточная экскреция кальция > 10 ммоль.
- 8) Возраст < 50 лет.
- 9) Невозможность длительного наблюдения за больным.

б. Радикальное лечение — удаление всех паращитовидных желез с немедленной аутотрансплантацией части измельченной паратиреоидной ткани в мышцы предплечья. Паратиреоэктомию приводит к излечению в 90—95% случаев. У большинства больных в 1—2-е сутки после операции наблюдается бессимптомная гипокальциемия. Осложнения:

- 1) **Синдром голодных костей** — тяжелая преходящая гипокальциемия, обусловленная быстрым захватом кальция остеобластами. Чаще всего встречается после операции у больных с тяжелой гиперкальциемией.
- 2) **Стойкий гипопаратиреоз.**
- 3) **Повреждение возвратного гортанного нерва.**

в. Паллиативное лечение. При гиперплазии или аденоме одной железы удаляют только пораженную железу, проводят биопсию остальных желез и исследуют замороженные срезы. Паллиативные операции сложнее, чем радикальные, поскольку необходимо обеспечить нормальное кровоснабжение оставшихся желез. Поэтому эти операции должен проводить хирург, имеющий большой опыт лечения гиперпаратиреоза.

3. Другие инвазивные методы лечения

а. В одном специализированном центре удалось добиться излечения первичного гиперпаратиреоза путем инъекции больших количеств **рентгеноконтрастных средств** в артерии, питающие паращитовидные железы.

б. В нескольких центрах применяли **чрескожное введение этанола** в аденому паращитовидной железы под контролем УЗИ. Такое лечение сопровождалось различными осложнениями, в частности — повреждением возвратного гортанного нерва.

4. Медикаментозное лечение назначают после безуспешной операции, при противопоказаниях к операции или отказе больного от операции.

а. Фосфаты (в пересчете на фосфор) назначают в дозах 0,5—3 г/сут. Иногда таким способом удается устранить гиперкальциемию и предупредить образование почечных камней из оксалата кальция и гидроксиапатита. Это лечение противопоказано при почечной недостаточности, концентрации общего кальция в сыворотке > 3 ммоль/л, дегидратации. Лечение фосфатами нередко повышает уровень ПТГ и может приводить к образованию почечных камней из фосфата кальция.

б. Эстрогены в сочетании с прогестагенами или без них устраняют гиперкальциемию у женщин с первичным гиперпаратиреозом в постменопаузе.

в. Дифосфонаты подавляют резорбцию кости (см. также гл. 24, п. XVI.Б.1.б). Для лечения гиперкальциемии при первичном гиперпаратиреозе чаще всего применяют памидронат натрия. Однократное в/в введение 60—90 мг препарата позволяет нормализовать уровень кальция на срок до нескольких недель у 80—100% больных.

VII. Гиперкальциемия, обусловленная дефектами рецепторов Ca^{2+}

A. Семейная доброкачественная гиперкальциемия (гетерозиготная гипокальциурическая гиперкальциемия)

1. Этиология и патогенез. Это редкое заболевание с аутосомно-доминантным наследованием, обусловленное дефектами рецепторов Ca^{2+} на паратироцитах и клетках почечных канальцев. Причина — **инактивирующие мутации** гена рецептора. Мутации доминантно-негативные, т. е. мутантный ген подавляет экспрессию нормального гена. Мутантные рецепторы связывают Ca^{2+} хуже, чем нормальные рецепторы. Поэтому клетки — носители мутантных рецепторов — реагируют на их сигнал так, как будто концентрация кальция в сыворотке понижена. В результате в паращитовидных железах секретируются избыточные количества ПТГ, а в почках усиливается реабсорбция кальция. Паращитовидные железы обычно не изменены; иногда наблюдается гиперплазия главных паратироцитов.

2. Клиническая картина. Заболевание обычно протекает бессимптомно, но гиперкальциемия иногда выявляется уже в первые дни жизни. Клинических признаков первичного гиперпаратиреоза нет, другие эндокринные нарушения отсутствуют. У некоторых подростков и взрослых больных, а также у их родственников обнаруживают панкреатит. Семейную доброкачественную гиперкальциемию следует заподозрить в таких ситуациях:

а. Случайно обнаруженная гиперкальциемия у грудного ребенка.

б. У родственников — гиперкальциемия в сочетании с гипокальциурией.

в. Безуспешное хирургическое лечение гиперпаратиреоза у родственников.

3. Лабораторная диагностика

а. Гиперкальциемия.

б. Суточная экскреция кальция $< 1,5$ ммоль; экскреция магния также снижена.

в. Концентрация магния в сыворотке повышена; концентрация фосфата может быть нормальной, повышенной или пониженной.

г. Концентрация ПТГ_{1—84} в сыворотке нормальная или слегка повышена.

д. Концентрация общего и нефрогенного цАМФ в моче нормальная или слегка повышена.

е. Концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке нормальные.

4. Дифференциальная диагностика. Семейную доброкачественную гиперкальциемию можно спутать с первичным гиперпаратиреозом и с гиперпаратиреозом при синдромах МЭН типа I и IIa. Для дифференциального диагноза важны следующие признаки:

а. Повышенный уровень кальция в сыворотке при семейной доброкачественной гиперкальциемии обнаруживается в возрасте до 10 лет, а при первичном гиперпаратиреозе и синдромах МЭН типа I и IIa — гораздо позже.

б. У большинства больных семейной доброкачественной гиперкальциемией канальцевая реабсорбция кальция $> 99\%$, а у больных первичным гиперпаратиреозом $< 99\%$.

- в.** Повышение уровня ПТГ при первичном гиперпаратиреозе и синдромах МЭН типа I и IIa соответствует степени гиперкальциемии (поскольку она обусловлена избыточной секрецией ПТГ). Уровень ПТГ может быть повышен и при семейной доброкачественной гиперкальциемии, однако он не соответствует уровню кальция в сыворотке.
- г.** Для семейной доброкачественной гиперкальциемии характерна пониженная экскреция кальция.
- д.** При семейной доброкачественной гиперкальциемии уровень магния в сыворотке обычно выше, чем при первичном гиперпаратиреозе.
- е.** Диагноз семейной доброкачественной гиперкальциемии может быть подтвержден молекулярно-генетическими исследованиями (выявлением мутаций гена рецептора Ca^{2+}). Такие исследования проводятся только в специализированных лабораториях.

5. Лечение. Поскольку причиной заболевания являются дефекты рецепторов Ca^{2+} , а не гиперплазия или аденома паращитовидных желез, хирургическое лечение лишено смысла. Паратиреоэктомию показана только больным с тяжелым рецидивирующим панкреатитом. В таких случаях после операции назначают препараты витамина D и кальция для предупреждения гипокальциемии. При бессимптомной гиперкальциемии не требуется и медикаментозное лечение. В настоящее время разрабатываются лекарственные средства, способные активировать рецепторы Ca^{2+} («кальцимиметики»).

Б. Тяжелый гиперпаратиреоз новорожденных (гомозиготная гипокальциурическая гиперкальциемия). Это заболевание встречается редко, проявляется тяжелой, угрожающей жизни гиперкальциемией и требует неотложного лечения. Наследование аутосомно-рецессивное. Заболевание чаще всего возникает у детей больных семейной доброкачественной гиперкальциемией; риск особенно высок при близкородственном браке. Клиническая картина: симптомы тяжелой гиперкальциемии, аномалии скелета, задержка развития, умственная отсталость. Биохимические признаки: значительное снижение экскреции кальция, выраженная гиперкальциемия, значительное повышение уровня ПТГ. Как правило, имеется гиперплазия главных паратироцитов. Молекулярно-генетические исследования показали, что в большинстве случаев это заболевание представляет собой гомозиготную форму семейной доброкачественной гиперкальциемии. Описаны и спорадические случаи, обусловленные крупными инактивирующими мутациями гена рецептора Ca^{2+} . Хирургическое лечение (паратиреоэктомию с аутотрансплантацией фрагментов ткани паращитовидных желез в мышцы предплечья) позволяет устранить гиперкальциемию и нормализовать рост и развитие. После паратиреоэктомии назначают препараты витамина D и препараты кальция.

VIII. Метафизарная хондродисплазия, тип Янсена. Это редкое наследственное заболевание, обусловленное мутациями гена рецептора ПТГ, **активирующими** эти рецепторы. Постоянная активация рецепторов приводит к усилению резорбции кости, задержке кальция в почках и к подавлению секреции ПТГ. Заболевание проявляется у грудных детей. Основные признаки: низкорослость, искривление конечностей, нарушение развития трубчатых костей, дисплазия метафизов, зоны остеолита в диафизах и метафизах, умеренная или тяжелая гиперкальциемия, гипофосфатемия. ПТГ в сыворотке не выявляется. Лечение — медикаментозное; направлено на устранение гиперкальциемии. Без лечения большинство больных не доживает до 15 лет.

IX. Паранеопластическая гиперкальциемия

А. Общие сведения. Злокачественные новообразования — самая распространенная причина гиперкальциемии у госпитализированных больных. Считается, что 10—15% злокачественных новообразований сопровождается гиперкальциемией. Патогенез и клинические проявления паранеопластической гиперкальциемии зависят прежде всего от типа опухоли. Чаще всего гиперкальциемия наблюдается при плоскоклеточном раке легкого, почек и мочевого пузыря, при раке молочной железы, миеломной болезни, лимфомах и лейкозах. Реже она встречается при раке толстой кишки и предстательной железы.

Б. Этиология

1. Основные причины

- а.** Опухоль, локализованная вне костей, секретирует вещества, циркулирующие в крови. Эти вещества стимулируют вымывание кальция из костей и реабсорбцию кальция в почках. В этом случае гиперкальциемия имеет **гуморальное** происхождение.
- б.** Первичные опухоли костей и метастазы в кости могут секретировать локально действующие факторы, стимулирующие резорбцию кости. В этом случае гиперкальциемия имеет **остеолитическое** происхождение.

2. Другие причины

- а.** Сопутствующий первичный гиперпаратиреоз.
- б.** Лекарственные средства (эстрогены или антиэстрогены, тиазидные диуретики, литий).
- в.** Дегидратация или обездвиженность больного.

В. Клиническая картина. При умеренной гиперкальциемии (уровень общего кальция $\geq 2,6$ ммоль/л) имеются следующие симптомы: утомляемость, слабость, спутанность сознания, потеря аппетита, жажда, боль в костях, полиурия, запоры, тошнота, рвота. При тяжелой гиперкальциемии (уровень общего кальция $> 3,5$ ммоль/л) наблюдаются сонливость, спутанность сознания, ступор и кома. Паранеопластическая гиперкальциемия — неблагоприятный прогностический признак, поскольку она обычно проявляется на поздних стадиях развития опухолей. У 10—20% больных умеренная или тяжелая гиперкальциемия возникает за 1—3 мес до смерти. В последнее время появились возможности раннего выявления паранеопластической гиперкальциемии, и теперь ее расценивают как признак скрытых злокачественных новообразований.

Г. Классификация

1. Гуморальная паранеопластическая гиперкальциемия. На ее долю приходится 70—80% всех случаев паранеопластической гиперкальциемии.

- а. ПТГ-подобные пептиды** секретируются многими злокачественными новообразованиями, чаще всего — плоскоклеточным раком. Недавно показали, что клетки рака молочной железы и Т-клеточного лейкоза, вызванного Т-лимфотропным вирусом лейкоза человека типа 1, также секретируют ПТГ-подобные пептиды. В большинстве случаев именно эти пептиды вызывают гиперкальциемию. N-концевые фрагменты ПТГ-подобных пептидов гомологичны N-концевому фрагменту ПТГ, поэтому ПТГ-подобные пептиды по гормональной активности сходны с ПТГ (см. гл. 24, п. IV). Специфические рецепторы ПТГ-подобных пептидов не найдены; они связываются с рецепторами ПТГ. В настоящее время выпускают диагностические наборы (ИФА и РИА) для определения ПТГ-подобных пептидов в сыворотке. Основные биохимические признаки гиперкальциемии, вызванной ПТГ-подобными пептидами (см. табл. 24.3):

- 1)** Уровень ПТГ-подобных пептидов в сыворотке повышен.

- 2) Уровень ПТГ_{1–84} в сыворотке низкий, либо ПТГ_{1–84} не определяется.
- 3) Концентрация фосфата в сыворотке падает из-за снижения порога его канальцевой реабсорбции. Уменьшается также отношение максимальная канальцевая реабсорбция фосфата/СКФ.
- 4) Уровень нефрогенного цАМФ в моче увеличен.
- 5) Экскреция кальция нормальная либо слегка повышена.
- 6) Уровень 25(ОН)D₃ в сыворотке понижен.

б. Эктопическая секреция ПТГ. Опухоли, происходящие не из паращитовидных желез и секретирующие ПТГ, встречаются редко. После удаления таких опухолей уровень ПТГ в сыворотке нормализуется, гиперкальциемия исчезает. Для подтверждения диагноза используют следующие приемы:

- 1) Определяют ПТГ_{1–84} в экстрактах опухолевой ткани.
- 2) Определяют градиент концентраций ПТГ_{1–84} в крови, притекающей к опухоли и оттекающей от нее.
- 3) Выявляют мРНК ПТГ в опухолевых клетках.
- 4) Культивируют опухолевые клетки *in vitro* и определяют ПТГ_{1–84} в культуральной жидкости.

в. 1,25(ОН)₂D₃ секретируется В-клеточными лимфомами и некоторыми другими опухолями. Он усиливает резорбцию кости и всасывание кальция в кишечнике.

г. Простагландины группы Е стимулируют резорбцию кости. Эти простагландины секретируются некоторыми плоскоклеточными или низкодифференцированными опухолями, например раком молочной железы. Лечение ингибиторами простагландинсинтетазы — аспирином или индометацином — снижает уровень простагландинов Е в моче и уменьшает тяжесть гиперкальциемии.

2. Остеолитическая паранеопластическая гиперкальциемия обусловлена первичными злокачественными новообразованиями костной ткани или костного мозга либо метастазами. Опухолевые клетки могут непосредственно разрушать кость, однако чаще они выделяют факторы, активирующие остеокласты. Как правило, остеолитическая паранеопластическая гиперкальциемия наблюдается при метастазах рака молочной железы, при лимфомах, лейкозах и миеломной болезни.

а. При миеломной болезни и лимфомах опухолевые клетки секретируют ряд цитокинов: интерлейкины-1альфа и -1бета, факторы некроза опухолей альфа и бета, трансформирующие факторы роста альфа и бета. Все эти цитокины, в особенности интерлейкин-1бета и фактор некроза опухолей бета, активируют остеокласты и тем самым усиливают резорбцию кости.

б. Метастазы рака молочной железы секретируют простагландины группы Е.

в. Цитокины, выделяемые опухолевыми клетками, стимулируют секрецию факторов роста нормальными клетками костной ткани. Некоторые из этих факторов активируют остеокласты и приводят к дальнейшему усилению резорбции кости.

Д. Лечение. При умеренной гиперкальциемии (уровень общего кальция в сыворотке 2,6—3,5 ммоль/л) проводят инфузию жидкости. Чтобы предупредить объемную перегрузку, назначают фуросемид. В/в введение памидроната натрия или других дифосфонатов подавляет резорбцию кости. Комбинированное лечение дифосфонатами и диуретиками позволяет за неделю нормализовать уровень кальция у 80% больных. При остеолитической паранеопластической гиперкальциемии для подавления секреции цитокинов применяют кортикостероиды. При тяжелой гиперкальциемии назначают

кальцитонин, 4—8 ед/кг/сут в/м или подкожно. Если кальцитонин неэффективен, назначают пликамицин или галлия нитрат.

Е. Лечение рака молочной железы эстрогенами или антиэстрогенами (тамоксифеном) иногда вызывает гиперкальциемию и приливы. Механизм их возникновения неясен.

Х. Гранулематозы (см. табл. 24.4). Гиперкальциурия, часто в сочетании с гиперкальциемией, наблюдается у больных с активным **саркоидозом легких**.

А. Этиология. Причина гиперкальциемии при саркоидозе легких — эктопический синтез и секреция $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Его синтезируют прежде всего альвеолярные макрофаги, входящие в состав саркоидозных гранулем. Кроме того, при саркоидозе нарушается регуляция метаболизма $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$: его синтез не подавляется при повышении уровня кальция и не зависит от ПТГ. При саркоидозе гиперкальциемия легко развивается в ответ на поступление витамина D с пищей или после инсоляции. При диссеминированном саркоидозе усиливается синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и в костной ткани. Гиперкальциемия встречается и при других гранулематозах. В большинстве случаев она обусловлена избыточным синтезом и секрецией $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, однако бывают случаи, когда уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке не повышается.

Б. Дифференциальная диагностика. Чтобы различить гиперкальциемию при саркоидозе и при первичном гиперпаратиреозе, применяют **супрессивную пробу с глюкокортикоидами**. Эта проба основана на подавлении синтеза $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Один раз в сутки на протяжении 7—10 сут вводят гидрокортизон в/в в дозе 150 мг или дают 40—60 мг преднизона внутрь. Затем определяют уровень кальция в сыворотке. Поскольку при саркоидозе гиперкальциемия обусловлена избытком $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, а не избытком ПТГ, уровень кальция в сыворотке **всегда снижается** после введения кортикостероидов. Напротив, при первичном гиперпаратиреозе уровень кальция **не снижается**.

В. Лечение

1. Проводят гидратационную терапию и ограничивают поступление кальция с пищей.
2. Для устранения гиперкальциемии и гиперкальциурии назначают глюкокортикоиды.
3. Ингибитор синтеза стероидов **кетоконазол** блокирует синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в почках. У больных саркоидозом он подавляет синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ клетками гранулем и снижает содержание кальция в сыворотке.

XI. Гипервитаминоз D

А. Патогенез. При длительном лечении эргокальциферолом или холекальциферолом гиперкальциемия обычно обусловлена накоплением $25(\text{OH})\text{D}_3$, но может быть вызвана одновременным избыточным потреблением пищевых продуктов, содержащих много кальция, например — молочных продуктов. Гипервитаминоз D описан также при употреблении молочных продуктов, обогащенных витамином D. При гипервитаминозе D уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке может в 5—10 раз превышать норму, а уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ обычно нормальный или слегка повышен. Гиперкальциемия и гиперкальциурия возникают вследствие действия $25(\text{OH})\text{D}_3$ на рецепторы витамина D в тонкой кишке и, возможно, в костной ткани. Из-за накопления $25(\text{OH})\text{D}_3$ в мышцах и жировой ткани и медленного его высвобождения высокий уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке и проявления гипервитаминоза сохраняются на протяжении недель и месяцев после прекращения приема витамина D.

Риск гиперкальциемии повышен при приеме препаратов, более активных, чем эргокальциферол и холекальциферол. К ним относятся кальцифедиол, кальцитриол и синтетические препараты дигидротахистерол и альфакальцидол. В печени дигидротахистерол и альфакальцидол превращаются в гормонально-активные вещества — $25(\text{OH})$ дигидротахистерол и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ соответственно. Поскольку все

перечисленные препараты метаболизируются быстро, продолжительность гиперкальциемии после прекращения их приема меньше, чем после прекращения приема эргокальциферола и холекальциферола.

Б. Лечение. Отмена препаратов витамина D и ограничение потребления кальция с пищей. При тяжелой гиперкальциемии на несколько недель или месяцев назначают глюкокортикоиды, например преднизон внутрь, 40—60 мг/сут. Кортикостероиды блокируют действие витамина D на тонкую кишку и кости.

XII. Тиреотоксикоз. Гиперкальциемия выявляется у 15—20% больных. Она вызвана усилением резорбции кости под влиянием избытка T_4 .

А. Диагноз несложен, если нет сопутствующих заболеваний (например, первичного гиперпаратиреоза). Гиперкальциемия обычно умеренная, что объясняют компенсаторным усилением экскреции кальция и торможением его всасывания в кишечнике. Уровни ПТГ₁₋₈₄ и $1,25(OH)_2D_3$ в сыворотке снижены.

Б. Лечение. Основное заболевание лечат анти тиреоидными средствами либо хирургическим путем. При тяжелой гиперкальциемии назначают бета-адреноблокаторы, например пропранолол, по 20—40 мг внутрь 4 раза в сутки. Бета-адреноблокаторы позволяют устранить гиперкальциемию до получения эффекта от лечения анти тиреоидными средствами.

XIII. Феохромоцитома. При изолированной феохромоцитоме гиперкальциемия обусловлена снижением ОЦК, гемоконцентрацией и избыточной секрецией ПТГ, вызванной катехоламинами. Иногда опухоль секретирует ПТГ-подобные пептиды. После удаления опухоли гиперкальциемия исчезает. При МЭН типа IIa феохромоцитома сочетается с первичным гиперпаратиреозом. В таких случаях лечение должно быть направлено на устранение обоих заболеваний.

XIV. Гипоадреналовый криз иногда сопровождается умеренной или тяжелой гиперкальциемией. Причины: снижение ОЦК, гемоконцентрация, снижение СКФ (усиливает канальцевую реабсорбцию кальция), вымывание кальция из костной ткани, вызванное повышением чувствительности к витамину D. Лечение: инфузия жидкостей, глюкокортикоиды.

XV. Синдром Бернетта (молочно-щелочной синдром)

А. Этиология и патогенез. Это заболевание характеризуется гиперкальциемией, метаболическим алкалозом и нарушениями функции почек. Оно чаще всего обусловлено одновременным потреблением больших количеств молока или пищевых добавок, содержащих кальций, и антацидов (например, бикарбоната натрия). Синдром Бернетта нередко возникает на фоне длительного лечения остеопороза карбонатом кальция, а также при лечении гастрита или язвенной болезни желудка антацидами. Заболевание поражает прежде всего лиц с нарушенной регуляцией всасывания кальция в кишечнике. Основные этапы патогенеза:

1. Усиление всасывания кальция приводит к легкой гиперкальциемии.
2. Гиперкальциемия увеличивает экскрецию натрия в почках, вызывает дегидратацию и подавляет секрецию ПТГ.
3. В результате усиливается реабсорбция бикарбоната в почках, что приводит к алкалозу.
4. Алкалоз усиливает реабсорбцию кальция в почках, что приводит к умеренной или тяжелой гиперкальциемии. Задержка кальция в почках обусловлена также снижением СКФ.

Лечение витамином D, а также заболевания, характеризующиеся усиленным всасыванием кальция (например, первичный гиперпаратиреоз), еще больше усиливают гиперкальциемию.

Б. Классификация

- 1. Острая форма** синдрома развивается уже через несколько дней после начала приема кальция и антацидов и характеризуется умеренной или тяжелой гиперкальциемией, алкалозом, небольшим повышением уровня фосфата в сыворотке, умеренной азотемией и снижением концентрационной способности почек. Клинические проявления: слабость, утомляемость, раздражительность, депрессия, боль в мышцах. Все нарушения проходят через несколько дней после прекращения приема кальция и щелочей.
- 2. Хроническая форма** синдрома характеризуется тяжелой стойкой гиперкальциемией, необратимыми нарушениями функции почек, нефрокальцинозом, появлением кальцификатов в мышцах и коже. Некоторые больные погибают от почечной недостаточности.

В. Лечение: прекращение приема кальция и антацидов, регидратация; лечение сопутствующих заболеваний — первичного гиперпаратиреоза, язвенной болезни желудка.

Г. В последнее время для лечения гастрита и язвенной болезни желудка применяют главным образом H_2 -блокаторы (циметидин и ранитидин) и невсасывающиеся антациды, поэтому синдром Бернетта у таких больных встречается реже.

XVI. Медикаментозное лечение гиперкальциемии

А. Общие правила

1. Восстановление ОЦК.
2. Устранение электролитных нарушений, прежде всего — гипокалиемии.
3. Отмена или снижение дозы сердечных гликозидов (гиперкальциемия усиливает их токсичность).
4. Отмена лекарственных средств, вызывающих гиперкальциемию: витамина D, витамина А, эстрогенов, антиэстрогенов, тиазидных диуретиков.
5. Уменьшение потребления кальция с пищей в тех случаях, когда гиперкальциемия обусловлена усиленным всасыванием кальция в кишечнике (например, при гипервитаминозе D, синдроме Бернетта).
6. Лежачим больным по возможности назначают физические нагрузки.

Б. Способы лечения

- 1. Снижение вымывания кальция из костей или усиление поступления кальция в кости**

а. Кальцитонин быстро подавляет активность остеокластов и снижает канальцевую реабсорбцию кальция. Кроме того, он стимулирует остеобласты, усиливая захват кальция костной тканью. Уровень кальция снижается уже через 2—4 ч после введения препарата. Длительность действия кальцитонина невелика — всего 6—8 ч. Кальцитонин лосося и человека одинаково эффективны.

Кальцитонин назначают в/м и п/к. Начальная суточная доза: 6—8 ед/кг; максимальная суточная доза: 32 ед/кг. Дозу разделяют и вводят препарат каждые 6—12 ч. Нередко эффективность препарата снижается, если лечение продолжается более 3 сут. Иногда удается предупредить снижение эффективности кальцитонина с помощью глюкокортикоидов (преднизон внутрь, 30—60 мг/сут). Комбинированное лечение кальцитонином и глюкокортикоидами позволяет добиться стойкого снижения уровня кальция на срок до нескольких недель. Имеются также препараты кальцитонина в виде аэрозолей для интраназального введения и в виде ректальных свечей.

Обычно кальцитонин вызывает умеренное снижение уровня кальция в сыворотке. Главное достоинство кальцитонина — низкая токсичность. Препарат особенно эффективен при гиперкальциемии, вызванной витамином D или длительной обездвиженностью.

б. Дифосфонаты. Эти препараты по структуре сходны с естественным метаболитом — пирофосфатом (PO_4^{3-}). Все дифосфонаты связываются с гидроксипатитом костной ткани и уменьшают его растворимость, а также снижают активность остеокластов. К первому поколению дифосфонатов относятся производные клодроновой и этидроновой кислот, ко второму — производные памидроновой, алендроновой и тилудроновой кислот. Препараты второго поколения менее токсичны; они не только подавляют резорбцию кости, но и стимулируют остеобласты. В США разрешены к применению:

1) Этидронат натрия для приема внутрь и в/в введения. При лечении гиперкальциемии этот препарат назначают в виде ежедневных 4-часовых в/в инфузий в дозе 7,5 мг/кг; длительность лечения 3—7 сут. Этидронат натрия для приема внутрь неэффективен при лечении гиперкальциемии.

2) Памидронат натрия для в/в введения. Это более активный препарат. Его вводят однократно, в дозе 90 мг за 24 ч либо в дозе 15—45 мг/сут на протяжении 3—6 сут.

3) Тилудронат натрия для приема внутрь. Максимальная суточная доза: 400 мг. Пока используется только для лечения болезни Педжета.

4) Алендронат натрия для приема внутрь. Максимальная суточная доза: 40 мг. Применяется главным образом для лечения паранеопластической гиперкальциемии.

В Европе для длительного лечения гиперкальциемии применяют также производные клодроновой и памидроновой кислот для приема внутрь.

Сравнительная оценка эффективности дифосфонатов затруднена из-за применения разных схем лечения. Успешность лечения зависит от дозы препарата и тяжести основного заболевания. При подборе и коррекции схемы лечения ориентируются на исходный уровень и скорость снижения уровня кальция в сыворотке. Памидронат натрия, в отличие от этидроната натрия, устраняет гиперкальциемию при приеме внутрь. При в/в введении оба препарата хорошо переносятся, побочные эффекты незначительны. Основной недостаток всех дифосфонатов — кратковременность действия, поэтому при длительном лечении гиперкальциемии требуется их постоянное введение. Масштабные проспективные исследования эффективности длительного применения дифосфонатов не проводились. В одном из клинических центров показали, что длительное применение этидроната натрия может нарушать минерализацию костей и вызывать остеомаляцию.

в. Пликамицин. Это противоопухолевое средство подавляет синтез РНК, в том числе в остеокластах. Однократное в/в введение пликамицина в дозе 15—25 мкг/кг быстро снижает активность остеокластов. Уровень кальция начинает падать через 12—24 ч. Иногда достаточно однократного введения, в других случаях для устранения гиперкальциемии требуется 3—4-суточный курс лечения. Повторные курсы с интервалами в 1—3 нед позволяют длительно поддерживать нормокальциемию. Поэтому пликамицин применяют для лечения хронической гиперкальциемии, особенно паранеопластической гиперкальциемии. Побочные эффекты (тромбоцитопения, нарушения функции почек и печени) и токсичность обусловлены накоплением препарата в тканях и зависят от дозы.

- г. Галлия нитрат** снижает вымывание кальция из костей, связываясь с гидроксипатитом и уменьшая его растворимость. На остеокласты этот препарат не действует. Галлия нитрат назначают в/в, на 5—10 сут. Иногда достаточен более короткий курс лечения. Обычная суточная доза при тяжелой гиперкальциемии: 200 мг/м². Действие препарата начинается через 1—2 сут; уровень кальция снижается постепенно в течение 5—8 сут и более. Нормальный уровень кальция сохраняется на протяжении 6—10 сут. Препарат нефротоксичен, поэтому при почечной недостаточности его применяют с осторожностью. При концентрации креатинина в сыворотке > 2,5 мг% препарат противопоказан.
- д. Фосфаты** подавляют активность остеокластов и, возможно, стимулируют отложение минеральных веществ в костной ткани. Их не применяют при почечной недостаточности из-за возможного накопления фосфата кальция в почках. Обычно фосфаты назначают внутрь в дозе 1000—1500 мг/сут в пересчете на фосфор, в несколько приемов. Максимальная доза: 3000 мг/сут. При в/в введении (в течение 4—6 ч) доза не должна превышать 1000 мг/сут. Необходимо следить за электролитами крови и функцией почек. Возможно отложение фосфата кальция в мягких тканях, если произведение $[Ca^{2+}] \times [PO_4^{3-}] > 40$. Фосфаты противопоказаны при концентрации общего кальция в сыворотке > 3 ммоль/л. При длительном лечении фосфатами необходимо регулярно оценивать функцию почек и проводить рентгеноскопию.
- е. Амифостин.** Препарат изначально разрабатывался как антидот, радиопротектор и химиотерапевтическое средство для лечения злокачественных новообразований. В ходе клинических испытаний препарата обнаружили, что он снижает уровень кальция в сыворотке путем прямого угнетения секреции ПТГ, подавления резорбции костной ткани остеокластами и подавления канальцевой реабсорбции кальция. Опыт применения амифостина для лечения гиперкальциемии пока невелик. Для поддержания нормального уровня кальция требуется непрерывное введение амифостина. Препарат малотоксичен, но возможны побочные эффекты — тошнота, рвота, сонливость, чихание, артериальная гипотония.

2. Усиление экскреции кальция с мочой

- а. Инфузионные солевые растворы и петлевые диуретики.** Для усиления выведения натрия и кальция сочетают инфузионную терапию с периодическим в/в введением фуросемида или этакриновой кислоты. Обоснование такого лечения: экскреция кальция с мочой прямо пропорциональна экскреции натрия. За сутки вводят 4—8 л жидкости, чередуя 0,9% NaCl и 5% глюкозу в отношении 3:1—4:1. Фуросемид вводят в/в по 20—40 мг с интервалами 2—6 ч (общая доза 80—120 мг). Введение фуросемида начинают только после устранения гиповолемии. При таком лечении с мочой теряются большие количества калия и магния, поэтому уровень этих электролитов периодически контролируют и при необходимости восполняют. Желательно регистрировать ЭКГ и ЦВД. Возможные осложнения: перегрузка объемом из-за недостаточного диуреза или, наоборот, гиповолемия из-за усиленного диуреза. В большинстве случаев инфузионная терапия позволяет добиться лишь умеренного снижения уровня кальция.
- б. Гемодиализ и перитонеальный диализ.** При тяжелой почечной недостаточности, сердечной недостаточности, а также при угрожающей жизни гиперкальциемии показан гемодиализ или перитонеальный диализ. Использование бескальциевого диализирующего раствора позволяет быстро снизить уровень кальция. Во время диализа следят за показателями гемодинамики, поскольку

быстрое снижение концентрации кальция может вызвать артериальную гипотонию. В таких случаях вводят жидкости и вазопрессорные средства.

3. Подавление всасывания кальция в кишечнике. Гиперкальциемия, обусловленная изолированным усилением всасывания кальция в кишечнике, встречается довольно редко.

а. При гиперкальциемии, вызванной избытком витамина D (гипервитаминоз D либо эктопическая продукция $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ опухолями), назначают **глюкокортикоиды**, например преднизон (30—60 мг/сут внутрь).

б. При избытке витамина D и синдроме Бернетта ограничивают прием кальция с пищей. Применяют также **целлюлозы натрия фосфат**, образующий в кишечнике комплексы с кальцием.

в. Кетоконазол уменьшает концентрацию $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ при саркоидозе и первичном гиперпаратиреозе.

XVII. Гиперкальциемический криз. Это неотложное состояние, характеризующееся резким повышением уровня кальция в сыворотке. Уровень общего кальция $> 3,5$ ммоль/л угрожает жизни и требует немедленного лечения.

А. Этиология

1. Обострение нелеченного первичного гиперпаратиреоза.
2. Быстрая дегидратация у больных первичным гиперпаратиреозом с гиперкальциемией.
3. Гипервитаминоз D.
4. Быстрое развитие острой формы синдрома Бернетта или обострение хронической формы.
5. Тяжелая миеломная болезнь.
6. Введение больших количеств магния (приводит к снижению СКФ).

У больных первичным гиперпаратиреозом гиперкальциемический криз может быть спровоцирован беременностью, переломами, инфекцией, обездвиженностью, приемом антацидов.

Б. Клиническая картина. Гиперкальциемический криз развивается внезапно. Симптомы: тошнота, неукротимая рвота, жажда, острая боль в животе, боль в мышцах и суставах, высокая лихорадка, судороги, спутанность сознания, ступор, кома. У больных с нарушениями функции почек может развиваться ОПН (вплоть до уремии). Летальность при гиперкальциемическом кризе достигает 60%.

В. Лечение

1. Первоочередная задача — нормализация ОЦК. Проводят инфузионную терапию; одновременно назначают диуретики (см. гл. 24, п. XVI.Б.2.а).
2. Для нормализации уровня кальция назначают дифосфонаты, пликсамидин или галлия нитрат.
3. При первичном гиперпаратиреозе, обусловленном гиперплазией или аденомой паращитовидных желез, показано хирургическое вмешательство после нормализации жизненно важных функций и обследования.

Гипокальциемия

XVIII. Клиническая картина. Главный элемент клинической картины — это симптомы гипокальциемии. Они зависят от уровня кальция, магния и калия в сыворотке, сопутствующих нарушений кислотно-щелочного равновесия, а также от тяжести и продолжительности основного заболевания и возраста больного. Имеет значение и характер основного заболевания. Так, при гипокальциемии, вызванной гипопаратиреозом, некоторые симптомы обусловлены **дефицитом ПТГ**. Напротив, при гипокальциемии,

вызванной авитаминозом D или резистентностью к ПТГ, наблюдаются симптомы **гиперпаратиреоза**. Самые частые проявления гипокальциемии: неврологические, офтальмологические и сердечно-сосудистые нарушения; поражения соединительной ткани.

А. Повышение нервно-мышечной возбудимости приводит к тетании. Тетания проявляется **симптомом Труссо** (судорога мышц кисти через 2—3 мин после пережатия плеча жгутом или манжетой тонометра) и **симптомом Хвостека** (судорога лицевых мышц при постукивании в месте выхода лицевого нерва перед наружным слуховым проходом). Наблюдаются также парестезия, ларингоспазм, бронхоспазм, спазмы кишечника, гиперрефлексия (генерализованные рефлексy). Эти симптомы провоцируются или усиливаются гипервентиляцией, вызывающей алкалоз. Симптомы поражения ЦНС: судороги, эпилептические припадки, обмороки, нарушения памяти, психоз, экстрапирамидные нарушения (паркинсонизм и хореоатетоз). На ЭЭГ обычно выявляются вспышки высокоамплитудной медленноволновой активности. После устранения гипокальциемии эти нарушения постепенно исчезают.

Б. Характерно развитие катаракты; отложения кальция обнаруживаются под капсулой, в переднем или заднем отделах глазного яблока. Иногда отмечается отек дисков зрительных нервов, как при опухолях головного мозга.

В. Нередко развивается сердечная недостаточность, резистентная к сердечным гликозидам. На ЭКГ выявляются удлинение интервала QT и неспецифические изменения зубца T. Описана также артериальная гипотония, не устраняемая инфузионной терапией и введением вазопрессорных средств.

Г. При хронической гипокальциемии, обусловленной гипопаратиреозом, возникают экзостозы и очаги обызвествления в мягких тканях. Околосуставные отложения солей кальция нередко сопровождаются хондрокальцинозом и псевдоподагрой. Часто наблюдается обызвествление базальных ядер.

Д. Описана макроцитарная мегалобластная анемия из-за нарушения всасывания витамина B₁₂ в кишечнике. Чаще всего причиной бывает дефицит внутреннего фактора Касла. Нарушение всасывания витамина B₁₂ подтверждается пробой Шиллинга. После устранения гипокальциемии анемия проходит.

XIX. Этиология (см. табл. 24.5). Можно выделить следующие группы причин гипокальциемии:

А. Заболевания паращитовидных желез, приводящие к дефициту ПТГ.

Б. Резистентность тканей-мишеней к ПТГ.

В. Подавление синтеза и секреции ПТГ, в том числе лекарственными средствами.

Г. Дефицит магния.

Д. Усиленный захват кальция костной тканью.

Е. Нарушения обмена витамина D.

XX. Гипопаратиреоз

А. Послеоперационный гипопаратиреоз

1. В большинстве случаев дефицит ПТГ обусловлен повреждением или удалением паращитовидных желез при хирургических вмешательствах.

2. Вызванный операцией стресс может быть причиной частичного или преходящего дефицита ПТГ и клинически выраженной гипокальциемии.

3. Иногда тяжелая гипокальциемия возникает после массивного переливания цитратной крови или плазмы.

Б. Идиопатический гипопаратиреоз. Это редкое заболевание может начаться в любом возрасте. Описаны спорадические и наследственные случаи. Диагностические критерии: гипокальциемия, отсутствие или низкий уровень ПТГ_{1—84} в сыворотке, повышение

уровня кальция после введения ПТГ. Другие признаки: гиперфосфатемия, пониженный уровень остеокальцина и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке при нормальном уровне $25(\text{OH})\text{D}_3$. У нелеченных больных снижена экскреция кальция.

1. Наследственный гипопаратиреоз чаще всего оказывается компонентом **аутоиммунного полигландулярного синдрома типа I** (см. также гл. 49). Гипопаратиреоз — один из основных компонентов этого синдрома. Другие основные компоненты аутоиммунного полигландулярного синдрома типа I: хронический генерализованный гранулематозный кандидоз (кандидоз кожи и слизистых) и первичная надпочечниковая недостаточность. Менее частые компоненты: первичный гипотиреоз, первичный гипогонадизм, хронический активный гепатит, синдром нарушенного всасывания, витилиго, аутоиммунный гастрит, алопеция, стеаторея. Аутоиммунный полигландулярный синдром типа I обычно возникает уже в грудном возрасте. Первым его проявлением чаще всего бывает кандидоз. Аутоантитела к ПТГ обнаруживаются примерно в 30% случаев.

2. Изолированный идиопатический гипопаратиреоз обычно бывает sporadическим, реже — семейным заболеванием с аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным наследованием. Болезнь может начинаться в любом возрасте. Аутоантитела к ПТГ отсутствуют. Изолированный идиопатический гипопаратиреоз обусловлен дефектами синтеза или секреции ПТГ. По крайней мере один из вариантов заболевания обусловлен нарушением процессинга проПТГ.

3. Описано несколько наследственных синдромов, при которых идиопатический гипопаратиреоз сочетается с пороками развития. При **синдроме Кирнса—Сейра** гипопаратиреоз сочетается с пигментной дегенерацией сетчатки, офтальмоплегией, атаксией, АВ-блокадой, миопатией; при **синдроме Кенни** — с задержкой роста и сужением костномозговых полостей длинных трубчатых костей. При некоторых других синдромах гипопаратиреоз сочетается с глухотой (поражение преддверно-улиткового нерва), митральной недостаточностью, нефритом.

В. Врожденная дисгенезия паращитовидных желез чаще всего наблюдается при **синдроме Ди Джорджи**. Аплазия или дисплазия паращитовидных желез и дисплазия тимуса при этом синдроме обусловлены нарушениями эмбриогенеза третьего и четвертого глоточных карманов. Больные обычно погибают в детском возрасте.

Г. Другие формы гипопаратиреоза

1. Гипопаратиреоз бывает при идиопатическом и вторичном (в результате повторных переливаний крови) **гемохроматозе**. В паращитовидных железах обнаруживают отложения железа, деструкцию и фиброз.

2. Гипопаратиреоз может быть вызван отложением меди в паращитовидных железах при **болезни Вильсона**.

3. К частичному или полному дефициту ПТГ может привести **отложение алюминия** в паращитовидных железах при ХПН.

4. Дефицит ПТГ иногда развивается **после лечения тиреотоксикоза ^{131}I** . В таких случаях гипокальциемия, как правило, преходящая. Ее надо отличать от преходящей гипокальциемии при **синдроме голодных костей** (после хирургического лечения гиперпаратиреоза или после случайного удаления паращитовидных желез при хирургическом лечении тиреотоксикоза).

5. Редкие причины гипопаратиреоза — поражение паращитовидных желез при **гранулематозах** и их разрушение **метастазами** (например, метастазами рака молочной железы).

6. Повышение уровня магния в сыворотке приводит к подавлению секреции ПТГ и в отдельных случаях — к гипопаратиреозу и гипокальциемии.

XXI. Синдромы резистентности к ПТГ. При всех этих синдромах на фоне **повышенного уровня ПТГ** наблюдается **гипокальциемия** и гиперфосфатемия. Поэтому их обозначают общим термином **псевдогипопаратиреоз**. Нормализация уровня кальция при псевдогипопаратиреозе обычно приводит к снижению уровня ПТГ, но не устраняет резистентность тканей-мишеней к ПТГ.

А. Псевдогипопаратиреоз типа Ia

- 1. Клиническая картина.** Это семейное заболевание с аутосомно-доминантным наследованием, однако изредка встречаются спорадические случаи. **Симптомы гипокальциемии** сочетаются с характерными внешними признаками: **низкорослостью, брахидактилией, лунообразным лицом, ожирением, крыловидными складками на шее, множественными очагами подкожного обызвествления или оссификации.** Умственная отсталость встречается не всегда. Псевдогипопаратиреоз типа Ia был впервые описан F. Albright, и поэтому для обозначения совокупности его внешних признаков используют термин **наследственная остеодистрофия Олбрайта.**
- 2. Этиология.** Псевдогипопаратиреоз типа Ia обусловлен мутациями гена на 20-й хромосоме, кодирующего стимулирующую альфа-субъединицу регуляторного белка, связывающего гуаниновые нуклеотиды ($G_{\text{сальфа}}$). Этот регуляторный белок служит посредником между рецепторами гормонов на поверхности клеток-мишеней и аденилатциклазой, которая катализирует синтез цАМФ и таким образом запускает реакцию клеток на воздействие гормонов. Мутантные $G_{\text{сальфа}}$ не активируют аденилатциклазу, либо их активность сильно снижена. У больных псевдогипопаратиреозом типа Ia активность $G_{\text{сальфа}}$ в 2 раза ниже, чем у здоровых людей, поэтому реакция клеток-мишеней на ПТГ ослаблена.
- 3.** Помимо резистентности к ПТГ у больных псевдогипопаратиреозом типа Ia могут быть и другие нарушения, обусловленные дефектом $G_{\text{сальфа}}$: резистентность к ТТГ (**гипотиреоз**), глюкагону (без клинических проявлений), гонадолиберину (**аменорея**) и АДГ (**нарушение концентрационной функции почек**). Резистентность к ТТГ и глюкагону обнаруживают у 50—70% больных, к гонадолиберину и АДГ — значительно реже.

4. Диагноз

- а.** Характерная клиническая картина.
- б.** Пониженная активность $G_{\text{сальфа}}$ в эритроцитах или других клетках.
- в.** Лабораторные доказательства резистентности к ПТГ:
 - 1)** Гипокальциемия и гиперфосфатемия на фоне повышенного уровня ПТГ.
 - 2)** После введения ПТГ концентрация нефрогенного цАМФ в моче не повышается или повышается незначительно, концентрация фосфата в моче не повышается или снижается, концентрация $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке не повышается.
- г.** У некоторых больных наблюдается **перемежающаяся гипокальциемия**, хотя уровень ПТГ постоянно повышен, а экскреция кальция постоянно снижена. У таких больных при введении ПТГ экскреция кальция не снижается даже на фоне нормокальциемии.
- д.** В последнее время для диагностики псевдогипопаратиреоза типа Ia используют методы молекулярной генетики.

Б. Псевдопсевдогипопаратиреоз. Для этого заболевания характерны:

- 1.** Снижение активности $G_{\text{сальфа}}$.
- 2.** Отсутствие резистентности к ПТГ.
- 3.** Нормальные уровни кальция и фосфата в сыворотке.

4. Повышение уровня нефрогенного цАМФ в моче после введения ПТГ.
5. Наследственная остео дистрофия Олбрайта.
6. Отсутствие других эндокринных нарушений.

Таким образом, при псевдопсевдогипопаратиреозе генетический дефект $G_{\text{сальфа}}$ не приводит к развитию полной клинической картины резистентности к ПТГ, характерной для псевдогипопаратиреоза типа Ia. Поэтому предполагают, что при псевдогипопаратиреозе типа Ia помимо снижения активности $G_{\text{сальфа}}$ имеются еще какие-то генетические дефекты, определяющие полную клиническую картину заболевания.

В. Псевдогипопаратиреоз типа Ib

Биохимические признаки резистентности к ПТГ такие же, как при псевдогипопаратиреозе типа Ia. Наследование аутосомно-доминантное. Активность $G_{\text{сальфа}}$ в эритроцитах нормальная. Наследственной остео дистрофии Олбрайта нет. Предполагают, что псевдогипопаратиреоз типа Ib обусловлен дефектом рецептора ПТГ.

Г. Псевдогипопаратиреоз типа Ic

Биохимические признаки резистентности к ПТГ такие же, как при псевдогипопаратиреозе типа Ia. Наследование аутосомно-доминантное. Активность $G_{\text{сальфа}}$ нормальная. Наблюдается наследственная остео дистрофия Олбрайта и резистентность ко многим гормонам. У некоторых больных обнаружены дефекты **аденилатциклазы**. Не исключено, что псевдогипопаратиреоз типа Ic может быть обусловлен и дефектами $G_{\text{сальфа}}$, которые не выявляются существующими методами.

Д. Псевдогипопаратиреоз типа II

Описано несколько вариантов этой редкой формы резистентности к ПТГ. Наследование аутосомно-доминантное. Имеются гипокальциемия и гиперфосфатемия, но наследственной остео дистрофии Олбрайта нет. Введение ПТГ усиливает экскрецию нефрогенного цАМФ, но не повышает концентрацию фосфата в моче. У некоторых больных нормализация уровня кальция в сыворотке приводит к усилению экскреции фосфата в ответ на введение ПТГ. Псевдогипопаратиреоз типа II описан у больных с остеомаляцией, вызванной дефицитом витамина D. На этом основании предполагают, что причиной псевдогипопаратиреоза типа II являются наследственные нарушения метаболизма витамина D.

Е. Другие формы резистентности к ПТГ. Описано несколько очень редких заболеваний с резистентностью как к эндогенному, так и к экзогенному ПТГ либо с резистентностью только к эндогенному ПТГ. Генетические дефекты, характерные для разных типов псевдогипопаратиреоза, при этих заболеваниях не выявлены.

1. **Селективная резистентность почек к ПТГ.** Чувствительность почечных канальцев к ПТГ снижена или отсутствует; чувствительность костной ткани к ПТГ не нарушена. В результате в почках не синтезируется $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, экскреция кальция усилена, а уровень ПТГ₁₋₈₄ в сыворотке значительно повышен. При рентгенографии костей отмечают **признаки тяжелого гиперпаратиреоза**: фиброзно-кистозный остит, кисты и бурые опухоли (см. выше, гл. 24, п. VI.B.4). Это заболевание называют также **псевдогипогиперпаратиреозом**.
2. **Резистентность к эндогенному ПТГ.** При этом заболевании нарушена структура ПТГ. Клетки-мишени резистентны к эндогенному ПТГ, но чувствительны к экзогенному гормону. Это заболевание называют также **псевдоидиопатическим гипопаратиреозом**.
3. Описано заболевание костной ткани, при котором ее резистентность к ПТГ обусловлена дефектом синтеза $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Кратковременное лечение кальцитриолом нормализует реакцию костной ткани на ПТГ, но не позволяет восстановить структуру костной ткани.

XXII. Дефицит магния. Это самая распространенная причина гипокальциемии. Значительный дефицит магния приводит к тяжелой гипокальциемии. При восполнении магния уровень кальция быстро нормализуется.

А. Этиология. Первичный дефицит магния обусловлен наследственными нарушениями всасывания магния в кишечнике или реабсорбции магния в почках и наблюдается редко. Гораздо чаще встречается вторичный дефицит магния. Причины вторичного дефицита магния (в порядке убывания частоты):

1. Алкоголизм в сочетании с недостаточным питанием.
2. Нарушение всасывания магния в кишечнике.
3. Длительное лечение тиазидными или петлевыми диуретиками.
4. Нарушения функции почек.
5. Лечение гентамицином, тобрамицином, амикацином, амфотерицином В, пентамидином, цисплатином, циклоспорином.
6. Неправильное парентеральное питание (избыточное парентеральное питание, отсутствие магния в питательной смеси).

Б. Патогенез гипокальциемии при дефиците магния определяется двумя основными факторами: снижением секреции ПТГ и развитием резистентности костной ткани и почек к ПТГ. При снижении уровня магния в сыворотке, так же как и при снижении уровня кальция, секреция ПТГ должна была бы усиливаться. Однако при тяжелом дефиците магния **уровень ПТГ в сыворотке падает**. Предполагают, что подавление секреции ПТГ в таких случаях обусловлено истощением **внутриклеточных запасов магния**. По-видимому, дефицит магния в клетках ингибирует аденилатциклазу, для которой магний служит кофактором. Резистентность к ПТГ не так важна для развития гипокальциемии и возникает только при очень тяжелом дефиците магния.

В. Клиническая картина при тяжелом дефиците магния напоминает клиническую картину при гипокальциемии. Основные симптомы: сонливость, мышечная слабость, эпилептические припадки, аритмии, симптом Хвостека.

Г. Лабораторная диагностика

1. Уровень магния в сыворотке < 1 мэкв/л.
2. Суточная экскреция магния < 1 мэкв/л (если нет нарушений функции почек).
3. Гипокальциемия.
4. Уровень ПТГ_{1–84} в сыворотке снижен либо вообще не определяется.
5. Нередко снижен уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке; возможна резистентность тонкой кишки к витамину D.

Д. Лечение. Заместительная терапия солями магния приводит к быстрой (на протяжении нескольких минут или часов) нормализации уровня ПТГ. Уровень кальция нормализуется не так быстро: для этого может потребоваться несколько дней.

XXIII. Дифференциальная диагностика гипопаратиреоза, псевдогипопаратиреоза и дефицита магния

А. Диагноз **идиопатического гипопаратиреоза** устанавливают методом исключения. Диагностические критерии: низкий уровень или отсутствие ПТГ_{1–84} в сыворотке на фоне гипокальциемии; гиперфосфатемия; нормальный уровень магния в сыворотке.

Б. У больных гипопаратиреозом может возникнуть дефицит магния, что осложняет диагностику. В таких случаях наблюдается резистентность к ПТГ или отсутствие нормальной реакции на введение витамина D из-за дефицита магния. Восполнение магния устраняет эти нарушения.

В. **Дифференциальная диагностика форм резистентности к ПТГ** (см. также табл. 24.6)

- 1. Проба с ПТГ.** В течение 5—10 мин в/в вводят 200 ед терипаратида (синтетический человеческий ПТГ); определяют концентрацию цАМФ и фосфата в суточной моче. У здоровых людей после введения терипаратида концентрация цАМФ в моче возрастает в 10—30 раз; экскреция фосфата усиливается более чем в 2 раза. При псевдогипопаратиреозе типа Ia концентрации цАМФ и фосфата не увеличиваются. При псевдогипопаратиреозе типов Ib и Ic концентрация цАМФ не увеличивается или увеличивается незначительно, концентрация фосфата не изменяется или незначительно повышается. При псевдогипопаратиреозе типа II и псевдопсевдогипопаратиреозе концентрация цАМФ увеличивается, а концентрация фосфата не увеличивается. При резистентности к эндогенному ПТГ реакция на терипаратид нормальная.
- 2. Определение активности $G_{\text{сальфа}}$ в эритроцитах.** Низкая активность $G_{\text{сальфа}}$ на фоне гипокальциемии и повышенного уровня ПТГ подтверждает диагноз псевдогипопаратиреоза типа Ia. Если уровни кальция и ПТГ нормализуются при лечении витамином D, то для дифференциации псевдогипопаратиреоза типа Ia и псевдопсевдогипопаратиреоза проводят пробу с ПТГ (поскольку активность $G_{\text{сальфа}}$ снижена как при псевдогипопаратиреозе типа Ia, так и при псевдопсевдогипопаратиреозе). При псевдогипопаратиреозе типов Ib и Ic активность $G_{\text{сальфа}}$ нормальная, но реакция на ПТГ нарушена. Кроме того, у больных псевдогипопаратиреозом типа Ic имеется наследственная остео дистрофия Олбрайта.
- 3.** Как уже говорилось, при псевдогипопаратиреозе типа II уровень цАМФ в моче после в/в введения терипаратида повышается, а экскреция фосфата не усиливается либо усиливается незначительно. У некоторых больных такой результат пробы наблюдается только на фоне гипокальциемии, так как коррекция уровня кальция с помощью препаратов витамина D или путем инфузии препаратов кальция нормализует также экскрецию фосфата. Поэтому у леченных больных не всегда удастся подтвердить диагноз псевдогипопаратиреоза типа II.
- 4.** Для выявления **селективной резистентности почек к ПТГ** проводят **пробу с ПТГ**. Принцип пробы: поскольку ПТГ стимулирует синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в почечных канальцах, в норме после введения ПТГ уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке должен повышаться. Методика: утром натощак берут кровь для определения $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и вводят в/м 200 ед терипаратида. Через 12 ч вводят еще 200 ед терипаратида. Через 12 ч после второй инъекции опять берут кровь для определения $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. В норме концентрация $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке после введения терипаратида повышается на 50%. При селективной резистентности почек к ПТГ концентрация $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ не повышается.

XXIV. Нарушения метаболизма витамина D. Гипокальциемия может развиваться как при первичных, так и при вторичных нарушениях метаболизма витамина D. Непосредственной причиной гипокальциемии могут быть недостаточное всасывание кальция, фосфора и магния либо заболевания костей, вызванные авитаминозом D, в том числе рахит и остеомаляция. Если остеомаляция обусловлена приобретенной резистентностью к ПТГ (например, при почечной остео дистрофии), то гипокальциемия сопровождается повышением уровня ПТГ, т. е. **вторичным гиперпаратиреозом**. Вторичный гиперпаратиреоз может наблюдаться и в тех случаях, когда витамин D не стимулирует или недостаточно стимулирует резорбцию костной ткани. При заболеваниях костей, вызванных дефицитом витамина D, **всегда отмечается гипофосфатемия**, что отличает их от гипопаратиреоза и нарушений, обусловленных резистентностью к ПТГ.

А. Нарушения метаболизма $25(\text{OH})\text{D}_3$

1. Общие сведения. Долгое время считалось, что в США, в отличие от других стран, нет дефицита витамина D в пище. Однако в последнее время установили, что **авитаминоз D** нередко встречается у пожилых, малоподвижных людей, которые получают недостаточно холекальциферола и эргокальциферола с пищей и мало бывают на открытом воздухе. В некоторых странах (кроме США) авитаминоз D обусловлен пониженной инсоляцией или национальными особенностями одежды. Метаболизм любых производных витамина D и, в частности, холекальциферола и эргокальциферола оценивают по концентрации 25(OH)D₃ в сыворотке. При дефиците холекальциферола и эргокальциферола концентрация 25(OH)D₃ бывает очень низкой. Наиболее частые причины нарушений метаболизма 25(OH)D₃:

а. Заболевания печени и желчных путей.

б. Лекарственные средства, нарушающие метаболизм холекальциферола и эргокальциферола в печени.

в. Заболевания ЖКТ с нарушением всасывания холекальциферола и эргокальциферола или их транспорта в печень.

г. Заболевания, сопровождающиеся потерей белка и связанных с белком производных витамина D.

Во всех этих случаях уровень 25(OH)D₃ обычно снижен, тогда как уровень 1,25(OH)₂D₃ в сыворотке может быть нормальным, пониженным или даже повышенным. Поэтому нормальный или повышенный уровень 1,25(OH)₂D₃ не исключает авитаминоза D.

2. Заболевания печени и желчных путей

а. При **паренхиматозных** заболеваниях печени (алкогольный гепатит, хронический активный гепатит, хронический аутоиммунный гепатит, алкогольный цирроз печени) уровень 25(OH)D₃ может быть снижен из-за нарушения его синтеза из холекальциферола и эргокальциферола в печени. С помощью экспираторной пробы с ¹³C-аминопирином доказали, что метаболизм 25(OH)D₃ нарушается при нарушениях функции печени. Симптомы дефицита 25(OH)D₃, обусловленного паренхиматозными заболеваниями печени, обычно проявляются при недостаточном питании.

б. **Холестатические** заболевания, особенно первичный билиарный цирроз, сопровождаются поражениями костей, например остеомаляцией. При этом обычно имеется резистентность к обычным дозам витамина D. Поэтому считают, что в патогенезе поражений костей при холестатических заболеваниях основную роль играет не дефицит витамина D, а какие-то другие факторы.

3. Синдром нарушенного всасывания. Дефицит витамина D обусловлен нарушением всасывания жирорастворимых веществ и нарушением кишечнo-печеночного кругoоборота метаболитов витамина D, особенно 25(OH)D₃. Такие нарушения характерны для болезни Крона, язвенного энтерита и могут возникать после хирургических вмешательств — резекции желудка, наложения анастомоза между проксимальным отделом подвздошной и проксимальным отделом толстой кишки (способ лечения гиперлипoпротеидемии).

4. Потеря белка. Метаболиты витамина D транспортируются кровью преимущественно в связанной с белками форме. Потеря белка при энтеропатиях и нефротическом синдроме часто сопровождается снижением уровня 25(OH)D₃. Поэтому энтеропатии и нефротический синдром могут сопровождаться метаболическими болезнями костей. Надо помнить, что вторичные нарушения метаболизма витамина D могут сочетаться с первичным авитаминозом D.

5. Лекарственные средства. Противосудорожные препараты, такие, как фенобарбитал и фенитоин, ускоряют превращение $25(\text{OH})\text{D}_3$ в печени в неактивные метаболиты и тем самым снижают уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке. При длительном применении эти препараты могут вызвать рахит или остеомаляцию. Для профилактики и лечения применяют инсоляцию или назначают умеренные дозы витамина D (1000—3000 ед/сут).

Б. Нарушения метаболизма $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

1. Общие сведения. Уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке повышен примерно у половины больных с **первичным гиперпаратиреозом** и коррелирует со степенью гиперкальциурии и частотой мочекаменной болезни. Напротив, при **гипопаратиреозе** и разных формах **псевдогипопаратиреоза** уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ падает, что приводит к снижению всасывания кальция в кишечнике. Поэтому гипокальциемия и поражения костей при гипопаратиреозе и псевдогипопаратиреозе поддаются заместительному лечению витамином D. При **ХПН** синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в канальцах постепенно снижается. Поскольку $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ синтезируется только в почках, возникает **почечная остеодистрофия**.

2. Витамин-D-зависимый рахит типа I (псевдовитамин-D-дефицитный рахит). Это редкое заболевание с аутосомно-рецессивным наследованием, обусловленное отсутствием или недостаточностью 1-альфа-гидроксилазы в почечных канальцах. Нарушено превращение $25(\text{OH})\text{D}_3$ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, поэтому уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке снижен. Для лечения с успехом используют кальцитриол внутрь в дозах 0,5—3 мкг/сут. Лечение эргокальциферолом или кальцифедиолом менее эффективно.

3. Витамин-D-зависимый рахит типа II наследуется аутосомно-рецессивно и проявляется у детей рахитом, а у взрослых — остеомаляцией. Описаны спорадическая и семейная формы. Причина заболевания — дефект рецепторов $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в клетках-мишенях, поэтому оно называется также наследственным $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -резистентным рахитом. Уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке повышен в 5—50 раз; в некоторых случаях наблюдается алопеция. У ряда больных выявлено нарушение 24-гидроксилазной активности 1-альфа-гидроксилазы; при этом уровень $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке низкий или вообще не определяется. Для лечения витамин-D-зависимого рахита типа II назначают большие дозы эргокальциферола (40 000—80 000 ед/сут внутрь) или кальцитриола (10—25 мкг/сут внутрь) вместе с препаратами кальция.

4. Витамин-D-резистентный рахит и витамин-D-резистентная остеомаляция

а. Витамин-D-резистентный рахит — это общее название группы заболеваний, обусловленных нарушениями мембранного транспорта фосфата, прежде всего — нарушением реабсорбции фосфата в почечных канальцах. Витамин-D-резистентный рахит — самая распространенная разновидность неосложненного рахита у детей в США. У взрослых заболевания этой группы проявляются остеомаляцией. Известны семейные и спорадические варианты витамин-D-резистентного рахита.

б. Общие **биохимические признаки** разных форм витамин-D-резистентного рахита — гипофосфатемия, нормокальциемия, нормальный уровень ПТГ, относительное (по сравнению с уровнем фосфора в крови) увеличение экскреции фосфата. Отношение максимальная канальцевая реабсорбция фосфата/СКФ снижено. Уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке в пределах нормы, уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ обычно нормальный или немного понижен. Иногда отмечается селективная аминоацидурия.

в. Классификация

1) X-сцепленный гипофосфатемический рахит (синонимы: X-сцепленная гипофосфатемия, первичная гипофосфатемия) — самая частая форма витамин-D-резистентного рахита. Это наследственное заболевание проявляется, когда ребенок начинает ходить. Основные признаки — задержка роста и деформация костей ног. Иногда заболевание у ребенка проходит без лечения, но возобновляется у взрослых, например во время беременности и лактации. При X-сцепленном гипофосфатемическом рахите аминоацидурии нет. Заболевание обусловлено мутациями генов, локализованных на Xp22. Эти гены контролируют активность Na/P-переносящего белка в почечных канальцах и эпителии кишечника. Генетический дефект приводит к нарушению реабсорбции фосфата в канальцах почек и его всасывания в тонкой кишке. Хотя гипофосфатемия должна была бы стимулировать синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, его уровень в сыворотке нормальный или понижен. Кроме того, синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ не усиливается под влиянием ПТГ. Поэтому предполагают, что при X-сцепленном гипофосфатемическом рахите может быть нарушен метаболизм витамина D.

2) Аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит проявляется так же, как X-сцепленный гипофосфатемический рахит, но обусловлен дефектом гена на 12p13. При этом заболевании также нарушен транспорт фосфата в почках.

3) Аутосомно-рецессивный гиперкальциурический гипофосфатемический рахит характеризуется гипофосфатемией и нормокальциемией, а также повышенной экскрецией фосфата и кальция. Уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ повышен, поэтому всасывание кальция в тонкой кишке усилено. Уровень ПТГ_{1–84} в сыворотке снижен. Клиническая картина: низкорослость, признаки рахита и остеомаляции; мочекаменная болезнь нехарактерна. Заболевание обусловлено мутациями генов Na/P-переносящих белков на 5-й и 6-й хромосомах.

г. Для лечения всех форм витамин-D-резистентного рахита применяют препараты фосфора и витамина D. Для длительного поддержания нормального уровня фосфора обычно используют фосфат калия либо комбинированные препараты фосфата калия и фосфата натрия. Фосфаты (в пересчете на фосфор) назначают внутрь; детям — по 60—90 мг/кг/сут, взрослым — до 4 г/сут, в несколько приемов. Кальцитриол назначают внутрь в дозе 0,5—1 мкг/сут.

5. Паранеопластическая остеомаляция. В последние годы этот паранеопластический синдром встречается все чаще. Он обычно возникает при доброкачественных новообразованиях мезенхимного происхождения, но может наблюдаться и при злокачественных новообразованиях. Описаны следующие опухоли, вызывающие паранеопластическую остеомаляцию: злокачественные и доброкачественные мезенхимомы, оссифицирующие и неоссифицирующие фибромы, гемангиомы, гигантоклеточные остеоидные остеомы, невромы, нейрофибромы, рак предстательной железы.

а. Патогенез. Опухоль образует одно или несколько веществ, подавляющих канальцевый транспорт фосфата и синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в проксимальных канальцах.

б. Клиническая картина и биохимические признаки. Боли в костях, патологические переломы или псевдопереломы, гипофосфатемия, нормокальциемия (иногда гипокальциемия) на фоне повышенной активности щелочной фосфатазы. Уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке снижен по сравнению со

степенью гипофосфатемии. Усилена экскреция фосфата; отношение максимальная канальцевая реабсорбция фосфата/СКФ снижено.

в. Лечение. После удаления опухоли признаки паранеопластической остеомалации **всегда** исчезают. До операции почти у всех больных отмечается резистентность к витамину D. Если операция противопоказана или невозможна, назначают препараты фосфора и кальцитриол. Такое лечение позволяет добиться уменьшения болей и устранения остеомалации у многих больных с неоперабельными опухолями.

XXV. Медикаментозное лечение гипокальциемии. Основной метод — назначение препаратов кальция или препаратов витамина D внутрь. При лечении гипопаратиреоза необходимо устранить гипокальциемию, не допуская гиперкальциемии. Конечная цель лечения — поддерживать уровень общего кальция в сыворотке в пределах 2,1—2,4 ммоль/л при экскреции кальция < 10 ммоль/сут.

А. Препараты кальция для приема внутрь (см. табл. 24.7) эффективны даже при тяжелой гипокальциемии, **если не нарушено всасывание кальция** в тонкой кишке. Их назначают по 3—7 г/сут в пересчете на кальций, в несколько приемов. Препараты кальция без препаратов витамина D обычно назначают на короткий срок, хотя в некоторых случаях монотерапия препаратами кальция позволяет длительно поддерживать нормальный уровень кальция в сыворотке. Препараты кальция выбирают эмпирически.

Б. Дозы препаратов витамина D зависят от причины гипокальциемии.

1. При нарушениях минерализации костной ткани (например, при остеомалации) назначают максимально переносимые дозы витамина D. После достижения лечебного эффекта дозу уменьшают, чтобы не вызывать гиперкальциемию.
2. Необходимость в препаратах кальция снижается при использовании активных форм витамина D, например кальцитриола или альфакальцидола. В таких случаях достаточна диета с высоким содержанием кальция. При лечении эргокальциферолом или холекальциферолом обычно требуются препараты кальция.
3. Поскольку кальцитриол — высокоактивный препарат, иногда бывает трудно подобрать его дозу при сочетании с препаратами кальция.
4. При выборе препарата витамина D надо учитывать его активность, время начала и прекращения действия, а также длительность лечения, необходимого для нормализации уровня кальция. Рекомендации по выбору препаратов витамина D даны в табл. 24.8.

Литература

1. Brown EM, Chen CJ. Calcium, magnesium and the control of PTH secretion. *Bone Miner* 5:249, 1989.
2. Brown EM. Mutations in the calcium-sensing receptor and their clinical implications. *Horm Res* 48:199, 1997.
3. Coe FL, Favrus MJ (eds). *Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. New York: Raven, 1992.
4. Econs MJ, et al. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is linked to chromosome 12p13. *J Clin Invest* 100:2653, 1997.
5. Mundy GR. *Calcium Homeostasis: Hypercalcemia and Hypocalcemia* (2nd ed). London: Martin Dunitz, 1990. Pp. 1.
6. Pak CYC. Metabolic bone disease. *Semin Nephrol* 12:77, 1992.
7. Pollak MR, et al. Three inherited disorders of calcium sensing. *Medicine (Baltimore)* 75:115, 1996.
8. Potts JT, Jr et al (eds): Proceedings of the NIH Consensus Development Conference on Diagnosis and Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 6(Suppl 2):S1, 1991.
9. Rating D, Langhans CD. Breath tests: concepts, applications and limitations. *Eur J Pediatr* 156:Suppl 1:S18, 1997.
10. Rowe PS. Molecular biology of hypophosphatemic rickets and oncogenic osteomalacia. *Hum Genet* 94:457, 1994.
11. Schipani E, et al. Constitutively activated receptors for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide in Jansen's metaphyseal chondrodysplasia. *N Engl J Med* 335:708, 1996.

Общие сведения

I. Морфология и физиология костной ткани. Костная ткань состоит из трех компонентов: клеток, органического матрикса и минеральных веществ. На долю клеток приходится всего около 3% объема костной ткани.

А. Остеобласты происходят из мезенхимных клеток-предшественников. Остеобласты образуют сплошной клеточный пласт на поверхности образующейся кости. Основная функция остеобластов — синтез белков органического матрикса, в частности — коллагена, остеокальцина и остеопонтинина. Впоследствии в органическом матриксе откладываются минеральные вещества. Остеобласты содержат щелочную фосфатазу, несут рецепторы ПТГ и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и способны к пролиферации. Остеобласты, окруженные минерализованным органическим матриксом, превращаются в остеоциты.

Б. Остеоциты — это зрелые, непролиферирующие клетки. Остеоциты располагаются в полостях между слоями новообразованной кости.

В. Остеокласты — крупные многоядерные клетки, образующиеся путем слияния гемопоэтических стволовых клеток моноцитарно-макрофагального ростка. Главная функция остеокластов — резорбция костной ткани.

Г. Органический матрикс включает коллагеновые волокна и другие белки, синтезируемые остеобластами, а также белки, поступающие из крови. Главный компонент органического матрикса — коллаген типа I (90—95% массы всех органических веществ костной ткани).

Д. Минеральные вещества кости представлены главным образом кристаллами гидроксиапатита $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OH}_2]$ и аморфным фосфатом кальция $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]$. Минеральные вещества нековалентно связаны с белками органического матрикса. Ориентация кристаллов гидроксиапатита определяется в первую очередь ориентацией коллагеновых волокон матрикса.

II. Причины метаболических болезней костей. В костной ткани постоянно идут процессы образования и резорбции. В норме они уравновешены. Если преобладает резорбция, возникает **остеопения** (уменьшение массы кости). Форма, размеры, химический состав и прочность кости зависят от множества факторов — как местных, так и гуморальных. Все эти факторы регулируют функции остеобластов и остеокластов. Поэтому в конечном счете метаболические болезни костей — это всегда результат нарушений образования или резорбции костной ткани. Возможные причины этих нарушений:

А. Дефицит минеральных веществ в пище, нарушение их всасывания в кишечнике либо нарушение их захвата костной тканью.

Б. Дефицит или нарушения метаболизма витамина D.

В. Избыточная секреция ПТГ, T_4 или кортизола.

Г. Действие лекарственных средств, в том числе гормонов.

Д. Длительная обездвиженность либо недостаточная физическая активность, замедляющие образование костной ткани.

Е. Возрастное угнетение функции остеобластов.

Ж. Врожденные нарушения синтеза коллагена.

III. Принципы диагностики

А. Лабораторная диагностика

1. Исследование крови. Для определения сывороточных концентраций общего кальция, свободного (ионизированного) кальция, **фосфата** и других неорганических веществ кровь берут **утром натощак**, поскольку прием пищи влияет на эти показатели. Для оценки функции паращитовидных желез измеряют концентрацию **ПТГ₁₋₈₄** в сыворотке.

2. Исследование мочи

а. Экскреция кальция. При определении содержания кальция в суточной моче никаких ограничений в диете не требуется. Экскреция считается пониженной, если содержание кальция в суточной моче $< 0,04$ ммоль/кг идеального веса, повышенной — если содержание кальция $> 0,1$ ммоль/кг. Полноту сбора мочи оценивают по содержанию креатинина. **Внимание:** тиазидные диуретики уменьшают суточную экскрецию кальция на 24—40%, а фуросемид может усиливать экскрецию кальция.

б. Канальцевая реабсорбция фосфата. Этот показатель отражает полноту реабсорбции фосфата. Для определения концентраций фосфата и креатинина мочу собирают утром натощак, через 2 ч после приема жидкости. Кровь для определения концентраций фосфата и креатинина в сыворотке берут через 1 ч после приема жидкости. Канальцевую реабсорбцию фосфата рассчитывают по формуле: $[1 - (\text{концентрация фосфата в моче} / \text{концентрация фосфата в сыворотке}) : (\text{концентрация креатинина в моче} / \text{концентрация креатинина в сыворотке})] \times 100\%$.

В норме канальцевая реабсорбция фосфата равна 83—95%. Уменьшение канальцевой реабсорбции фосфата обусловлено повышением уровня ПТГ либо первичным дефектом реабсорбции фосфата в почечных канальцах.

в. Отношение канальцевая реабсорбция фосфата/СКФ — самый информативный показатель полноты реабсорбции фосфата и потерь фосфата с мочой, поскольку он учитывает как концентрацию фосфата в сыворотке, так и фильтрационную способность почек.

Б. Инструментальная диагностика

1. Рентгенография. На обычных рентгенограммах остеопения определяется только при потере 30—50% костной массы.

а. Позвоночник. Для выявления остеопении делают снимки грудного или поясничного отделов позвоночника в боковой проекции. Различают три степени остеопении:

- 1) Легкая:** снижение плотности губчатого вещества (тел позвонков) при нормальной плотности компактного вещества.
- 2) Умеренная:** вогнутость верхней и нижней поверхностей позвонков из-за истончения субхондральных зон и давления межпозвоночных дисков (рыбьи позвонки).
- 3) Тяжелая:** множественные компрессионные переломы позвонков с клиновидной деформацией.

б. Кисть. При тяжелом **гиперпаратиреозе** иногда обнаруживается субпериостальная резорбция компактного вещества фаланг.

в. Другие кости. При тяжелой, длительно существующей **остеомалации** наблюдаются псевдопереломы длинных костей, особенно бедренных и большеберцовых, а также костей таза и лопаток.

2. Денситометрия костей

- а.** В 70-х годах для оценки массы костей и содержания минеральных веществ в основном веществе кости был разработан метод **ИЗОТОПНОЙ абсорбциометрии**. Принцип метода: исследуемый участок скелета помещают между источником гамма-частиц (^{131}I , ^{153}Gd) и детектором излучения, соединенным с компьютером. Часть гамма-частиц поглощается при прохождении через кость. По величине поглощения рассчитывают плотность костной ткани и содержание в ней минеральных веществ. Основной недостаток изотопной абсорбциометрии — значительная лучевая нагрузка (50—500 Зв).
- б.** В последнее время для диагностики остеопении чаще всего применяют **двухфотонную рентгеновскую абсорбциометрию**. Принцип метода тот же, но вместо излучателей гамма-частиц используется рентгеновская трубка, дающая гораздо меньшую лучевую нагрузку (< 10 Зв). Двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия — высокочувствительный метод. Он позволяет выявить потерю всего 2—3% массы кости. В США и некоторых европейских странах двухфотонную рентгеновскую абсорбциометрию используют для массовых обследований женщин в постменопаузе для ранней диагностики остеопороза.
- в.** Иногда денситометрию сочетают с **нейтронно-активационным анализом** содержания кальция в организме.
- г.** В начале 90-х годов появились приборы для **ультразвуковой денситометрии** костей. Этот метод применяют главным образом для ранней диагностики остеопороза. Он позволяет оценивать не только плотность, но и особенности строения костной ткани. Не исключено, что в скором времени ультразвуковая денситометрия как метод для массовых обследований заменит изотопную и рентгеновскую абсорбциометрию.
- д.** Иногда для исследования костей используют сцинтиграфию с $^{99\text{m}}\text{Tc}$, эмиссионную томографию, КТ и МРТ.
- В. Биопсия костной ткани.** К ней прибегают в отдельных случаях для выяснения причины остеопении и оценки эффективности лечения. Обычно биоптат берут из гребня подвздошной кости; исследовать материал должен опытный гистолог. Чтобы оценить скорость образования органического матрикса и минерализации костной ткани, используют **двойную тетрациклиновую метку** (тетрациклин накапливается во фронтах минерализации органического матрикса). Назначают два трехсуточных курса тетрациклина в дозе 250 мг внутрь 4 раза в сутки с интервалом в 2 нед. Затем проводят биопсию, готовят срезы нативной кости и под флюоресцентным микроскопом определяют расстояние между фронтами минерализации. Иногда вместо тетрациклина используют специальные красители для световой микроскопии.

Остеопения

IV. Определение. Это собирательное понятие, означающее ненормально низкую массу костной ткани. Этим термином также пользуются для обозначения клинических, лабораторных и рентгенологических проявлений потери костной массы. Диагноз остеопении устанавливают с учетом возраста, пола и расы больного. Различают три типа остеопенических поражений:

А. Остеопороз: одновременная потеря органического матрикса и минеральных веществ из-за низкой активности остеобластов. Основной дефект при остеопорозе — истончение балок губчатого вещества кости и компактного вещества. При остеопорозе нарушается связь между пересекающимися балками; отдельные балки перфорируются и могут

ломаться. В результате кость становится хрупкой. Поэтому термин остеопороз используют для обозначения любых поражений костей, повышающих риск переломов.

Б. Остеомаляция: недостаточная минерализация костной ткани. В костях накапливается слабо минерализованный органический матрикс; отношение минеральные вещества/органические вещества снижается. В результате кости теряют жесткость и становятся гибкими.

В. Фиброзно-кистозный остит: усиленная резорбция основного вещества кости (органического матрикса и минеральных веществ) и его замещение фиброзной тканью. Фиброзно-кистозный остит обычно наблюдается при тяжелом гиперпаратиреозе. Причина — избыточная секреция ПТГ и активация остеокластов.

У большинства больных с остеопенией обычно наблюдаются все перечисленные изменения костной ткани, но преобладает что-нибудь одно.

V. Обследование

А. Рентгенография позвоночника в боковой проекции позволяет выявить только тяжелую остеопению (при потере 30—50% массы костей).

Б. При **рентгенографии отдельных костей** иногда определяются характерные признаки остеопенических заболеваний: изменения эпифизов при **рахите** у детей, псевдопереломы проксимальных отделов длинных костей и костей таза при **остеомаляции**, гантелеобразные деформации длинных костей при **несовершенном остеогенезе типов I и IV**, резорбция компактного вещества фаланг при **гиперпаратиреозе**.

В. Денситометрия костей, в частности двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия позвоночника, — самый чувствительный метод ранней диагностики остеопороза.

Г. Исключают злокачественные новообразования, которые могут вызывать остеопению. При подозрении на **миеломную болезнь** показаны исследование СОЭ, определение белка Бенс-Джонса в моче, электрофорез белков сыворотки. Электрофорез рекомендуется проводить всем взрослым больным с остеопенией. Иногда для выявления очагов остеолита применяют сцинтиграфию костей с дифосфонатами, мечеными ^{99m}Tc .

Д. Исследование крови

1. В сыворотке, полученной утром натощак, определяют содержание кальция, фосфата, электролитов, ПТГ_{1–84}, 25(OH)D₃, Т₄ и ТТГ. Обязательно определяют активность щелочной фосфатазы, особенно изоферментов костной фракции.

2. Определяют содержание кортизола в сыворотке в утренние и вечерние часы.

Е. Исследование мочи

1. Утром натощак собирают мочу и оценивают канальцевую реабсорбцию фосфата или отношение канальцевая реабсорбция фосфата/СКФ. Измеряют pH мочи или проводят пробу с хлоридом аммония для подтверждения достаточного закисления мочи (pH < 5,4) и исключения дистальноканальцевого ацидоза.

2. Оценивают экскрецию кальция. Для этого измеряют содержание кальция в двух суточных порциях мочи.

VI. Остеопороз

А. Классификация

1. Первичный остеопороз

а. Постклимактерический остеопороз (остеопороз типа I) наблюдается у женщин в возрасте 50—75 лет. Основные осложнения: переломы тел позвонков, костей предплечья и запястья.

б. Старческий остеопороз (остеопороз типа II) поражает женщин и мужчин старше 70 лет. Основные осложнения: переломы шейки бедренной кости, проксимальных отделов плечевой и большеберцовой кости, костей таза.

в. Идиопатический остеопороз поражает детей, подростков и взрослых мужчин и женщин; патогенез неизвестен. Выделяют взрослую и юношескую формы.

2. Вторичный остеопороз

а. Чаще всего он вызван эндокринными нарушениями: эндогенным и экзогенным синдромом Кушинга, тиреотоксикозом, гиперпаратиреозом, гипогонадизмом.

б. Остеопорозом сопровождаются остеомалация, фиброзно-кистозный остит, синдром нарушенного всасывания, цинга, гипокальциемия, обездвиженность, длительное лечение гепарином, системный мастоцитоз, гипофосфатазия.

в. Остеопороз может быть проявлением наследственных болезней соединительной ткани — несовершенного остеогенеза, гомоцистинурии вследствие дефекта цистатионинсинтетазы, синдрома Элерса—Данло, синдрома Марфана.

г. Другие состояния, для которых характерен остеопороз: ревматоидный артрит, недостаточное питание, алкоголизм, эпилепсия, первичный билиарный цирроз, ХОЗЛ, синдром Менкеса.

Б. Постклимактерический остеопороз. Это самая распространенная форма первичного остеопороза.

1. Патогенез

а. Масса костной ткани у всех людей после 30 лет постепенно уменьшается. У женщин костная масса исходно значительно ниже, чем у мужчин; у негров — несколько больше, чем у белых и азиатов. Скорость потери костной массы после 30 лет у женщин выше, чем у мужчин. Кроме того, в первые 5 лет после наступления **менопаузы** потеря костной массы сильно ускоряется. Остеопороз у женщин в постменопаузе (50—75 лет) встречается в 8—10 раз чаще, чем у мужчин того же возраста.

б. Существует **генетическая предрасположенность** к остеопорозу. У женщин среднего возраста риск значительно повышен, если в семейном анамнезе есть случаи остеопороза. Заболеваемость остеопорозом наиболее высока среди европейских женщин, особенно у уроженок скандинавских стран.

в. Снижение физической активности с возрастом или вследствие сопутствующих болезней, таких, как ревматоидный артрит, подавляет образование и ускоряет резорбцию костной ткани.

г. Алкоголизм и курение приводят к уменьшению костной массы.

д. Важный фактор риска остеопороза — недостаточное поступление кальция с пищей.

2. Диагностика. Исключают заболевания, вызывающие вторичный остеопороз: остеомалацию, эндогенный или экзогенный синдром Кушинга, гиперпаратиреоз, тиреотоксикоз, миеломную болезнь. Надо помнить, что у 30% больных миеломной болезнью наблюдается генерализованная остеопения.

3. Профилактика. Остеопороз с трудом поддается лечению, поэтому на первый план выходят профилактические мероприятия.

а. Диета. Все женщины в пременопаузе должны потреблять не менее 800 мг кальция в сутки. В постменопаузе суточное потребление кальция должно быть не менее 1200 мг, так как его всасывание в кишечнике в этот период ухудшается. Лучше всего добавлять в пищу **кальция карбонат** дробными дозами. Пожилым женщинам с ахлоргидрией назначают **кальция цитрат**, который лучше

всасывается. Перед назначением препаратов кальция надо исключить гиперкальциурию. Для этого измеряют суточную экскрецию кальция.

б. Физическая нагрузка. Для стимуляции образования костной ткани рекомендуют регулярные прогулки и легкие упражнения с гантелями. Минимальная нагрузка — ежедневная прогулка быстрым шагом в течение получаса.

в. Профилактика в группе высокого риска. Женщинам с наследственной предрасположенностью к остеопорозу в климактерическом периоде рекомендуется **заместительная терапия эстрогенами** (если нет противопоказаний). Такое лечение продолжают несколько лет, затем эстрогены постепенно отменяют. После отмены эстрогенов потеря костной массы вновь ускоряется, но риск переломов уменьшается. Показано, что профилактическое лечение эстрогенами в течение 5—10 лет снижает частоту переломов позвоночника и бедренных костей на 75—90%. Кроме того, значительно снижается заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Для профилактического лечения остеопороза назначают **конъюгированные эстрогены** внутрь в дозе 0,625 мг/сут либо **этинилэстрадиол** в дозе 0,035—0,05 мг/сут (обычно в составе комбинированных пероральных контрацептивов). Нерожавшим показано профилактическое лечение небольшими дозами эстрогенов и прогестагенов (непрерывное или по циклической схеме). Во время лечения регулярно измеряют АД и проводят цитологические исследования шейки матки.

г. При **преждевременной менопаузе**, вызванной хирургическим вмешательством, облучением или химиотерапией, назначают поддерживающую терапию эстрогенами в тех же дозах.

д. При противопоказаниях к эстрогенам применяют **дифосфонаты** или **кальцитонин**. Этидронат натрия назначают по циклической схеме: 400 мг 1 раз в сутки внутрь натощак, в течение 2 нед через 3 мес. Это лечение значительно увеличивает костную массу, замедляет ее потерю и снижает риск переломов. **Внимание:** непрерывное лечение этидронатом натрия недопустимо, поскольку этот препарат нарушает минерализацию костной ткани. Кальцитонин назначают в дозе 50—100 ед/сут 3 раза в неделю, обычно в виде аэрозоля для интраназального введения.

4. Лечение подтвержденного остеопороза. Основные назначения — физическая нагрузка, достаточное потребление кальция, эстрогены, дифосфонаты или кальцитонин. Постоянное лечение эстрогенами и прогестагенами позволяет добиться увеличения костной массы даже у пожилых больных. При компрессионных переломах позвонков назначают небольшие дозы спазмолитиков и анальгетиков и ношение легкого поясничного корсета; полезны также упражнения, укрепляющие поясничные мышцы и мышцы передней брюшной стенки. Если у пожилых больных имеются признаки дефицита витамина D (низкий уровень 25(OH)D₃ в сыворотке, сниженная экскреция кальция), назначают эргокальциферол, 400—800 ед/сут в виде поливитаминов (1—2 таблетки в сутки).

В. Стероидный остеопороз. Эта форма вторичного остеопороза вызвана избытком эндогенных или экзогенных глюкокортикоидов.

1. Патогенез. Известно два механизма развития остеопороза при избытке глюкокортикоидов:

а. Глюкокортикоиды непосредственно подавляют активность остеобластов. Этот механизм играет основную роль.

- б. Глюкокортикоиды угнетают всасывание кальция в кишечнике. Гипокальциемия усиливает секрецию ПТГ, который стимулирует остеокласты.
2. **Экзогенный синдром Кушинга**, вызванный длительным приемом глюкокортикоидов, — самая частая причина вторичного остеопороза. Тяжесть заболевания прямо пропорциональна общей дозе глюкокортикоидов и длительности лечения. Кроме того, развитию остеопороза способствует недостаточная физическая активность больных.
- а. **Диагностика.** Собирают анамнез (сведения о приеме глюкокортикоидов) и исключают другие причины остеопороза.
- б. **Лечение**
- 1) Дозу глюкокортикоидов снижают до минимально возможной. Прием глюкокортикоидов через день не дает существенного улучшения. При воспалительных заболеваниях вместо глюкокортикоидов применяют НПВС и другие препараты. Назначают препараты кальция и рекомендуют физические нагрузки.
 - 2) У большинства больных на фоне приема глюкокортикоидов возникает **гиперкальциурия**, обусловленная подавлением активности остеобластов и выведением неусвоенного кальция с мочой. Гиперкальциурия сохраняется на протяжении 6—24 мес. В это время **нельзя применять препараты витамина D и кальций**. Чтобы устранить гиперкальциурию, назначают гидрохлортиазид внутрь, 50 мг/сут в 2 приема. Во время лечения гидрохлортиазидом необходимо возмещать потери калия. Каждые 8 нед измеряют суточную экскрецию кальция.
 - 3) Когда экскреция кальция нормализуется, для усиления всасывания кальция назначают эргокальциферол внутрь, по 50 000 ед 2 раза в неделю, либо кальцифедиол внутрь, по 50 мкг 4 раза в неделю. Параллельно назначают кальций внутрь в дозе 800 мг/сут. Концентрацию кальция в сыворотке и суточной моче определяют каждые 8 нед. Предполагают, что резорбцию костной ткани можно затормозить с помощью кальцитонина или дифосфонатов, однако эффективность этого лечения пока не доказана. Женщинам в постменопаузе, леченым кортикостероидами, показана заместительная терапия эстрогенами. У мужчин, длительно получающих кортикостероиды, снижается уровень тестостерона в сыворотке из-за угнетения надпочечников. В таких случаях для сохранения костной и мышечной массы назначают тестостерона энантат, 50—200 мг в/м каждые 3 нед.
3. **Эндогенный синдром Кушинга**
- а. **Гипофизарный синдром Кушинга** (АКТГ-секретирующая аденома гипофиза) почти всегда сопровождается тяжелым остеопорозом. Хирургическое или медикаментозное лечение аденомы приводит к нормализации уровня глюкокортикоидов. После этого у некоторых больных происходит частичная реминерализация костной ткани. Остаточный остеопороз лечат как указано выше, в гл. 25, п. VI.Б.4.
- б. **Эктопический синдром Кушинга** чаще всего бывает вызван АКТГ-секретирующими АПУДомами — мелкоклеточным раком легкого, карциноидами ЖКТ или бронхов, медуллярным раком щитовидной железы. Быстро растущие опухоли, в том числе мелкоклеточный рак легкого, редко сопровождаются остеопорозом, поскольку он не успевает развиваться. Напротив, медленно растущие опухоли (например, медуллярный рак щитовидной железы) могут вызвать выраженный остеопороз. Удаление опухоли или подавление секреции

глюкокортикоидов, аминокислот, метирапоном или митотаном замедляют развитие остеопороза.

Г. Остеопороз при гипогонадизме

1. **Этиология и патогенез.** Врожденная или приобретенная гипофункция половых желез неизбежно приводит к остеопорозу. Патогенез его не вполне понятен, хотя известно, что андрогены оказывают анаболическое действие на костную ткань у мужчин, а эстрогены замедляют резорбцию кости у женщин детородного возраста.
 - а. **У мужчин** остеопороз обычно наблюдается при первичном гипогонадизме (синдроме Клайнфельтера, анорхии), но может быть обусловлен и вторичным гипогонадизмом (синдромом Кальмана, приобретенными заболеваниями и травмами гипоталамо-гипофизарной области). Предполагают, что возрастное угнетение гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы играет роль в развитии старческого остеопороза.
 - б. **У женщин** остеопороз нередко развивается при преждевременной менопаузе, вызванной облучением, хирургическим вмешательством или химиотерапией.
2. **Диагностика** включает лабораторные исследования функции половых желез, рентгенологическое и другие инструментальные исследования костей.
3. **Лечение.** У всех больных первичным или вторичным гипогонадизмом повышен риск остеопороза, поэтому им показаны периодические обследования, включающие рентгенографию и денситометрию костей. Сразу после выявления остеопороза начинают заместительную гормональную терапию. Женщинам назначают конъюгированные эстрогены внутрь, 0,625 мг/сут. Оптимальные дозы андрогенов для лечения остеопороза у мужчин с гипогонадизмом не установлены. Считается, что достаточно одной в/м инъекции 200 мг тестостерона пролонгированного действия ежемесячно. Заместительную гормональную терапию проводят **пожизненно**. Если масса костной ткани не увеличивается после нескольких лет заместительной терапии, пробуют лечить остеопороз другими способами.

Д. Остеопороз, вызванный избытком тиреоидных гормонов

1. **Патогенез.** Тиреоидные гормоны активируют главным образом остеокласты, а не остеобласты, поэтому при **тиреотоксикозе** усиливается резорбция кости. Потеря костной массы особенно выражена у молодых из-за более активного метаболизма костной ткани. У таких больных наблюдаются гиперкальциурия и даже легкая гиперкальциемия. Эти нарушения усиливаются при уменьшении физических нагрузок, приводящем к снижению активности остеобластов (например, при постельном режиме). Выраженный остеопороз может возникнуть и у больных с **гипотиреозом** даже **при незначительной передозировке тиреоидных гормонов**. Поэтому их дозы подбирают так, чтобы поддерживать уровень ТТГ в середине диапазона нормальных значений.
2. **Диагностика и лечение.** Диагноз тиреотоксикоза устанавливают по клинической картине и данным лабораторных исследований. Поскольку тиреотоксикоз обычно проявляется быстро и его лечение начинают своевременно, тяжелый остеопороз не успевает развиваться. После излечения тиреотоксикоза остеопороз проходит. Молодым больным показаны умеренные физические нагрузки. Остаточную остеопению у пожилых лечат как указано в гл. 25, п. VI.Б.4.

Е. Остеопороз при сахарном диабете

1. **Патогенез.** Остеопороз характерен для инсулинозависимого сахарного диабета и редко встречается у больных инсулинонезависимым сахарным диабетом. Потеря костной массы обусловлена следующими факторами:
 - а. Снижением активности остеобластов из-за дефицита инсулина и ИФР.

- б. Метаболическим ацидозом (при декомпенсированном сахарном диабете).
- в. Сниженной физической активностью.
- г. Усилением секреции глюкокортикоидов в ответ на гипогликемию при передозировке инсулина.
- д. Вероятно, подавлением синтеза $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в почках.

2. Лечение. Необходимы точный подбор режима инсулинотерапии и самостоятельный контроль уровня глюкозы в крови. Показаны умеренные физические нагрузки. Медикаментозное лечение: эргокальциферол, 400—800 ЕД/сут внутрь; кальций, 800 мг/сут внутрь.

Ж. Гипокинетический остеопороз. Эта форма вторичного остеопороза наблюдается при длительной обездвиженности.

1. Патогенез. В отсутствие физических нагрузок и длительной обездвиженности активность остеобластов снижается, а активность остеокластов не изменяется. В результате резорбция костной ткани преобладает над ее образованием. Гипокинетический остеопороз развивается быстрее у молодых больных, длительно прикованных к постели, а также у больных с усиленным метаболизмом костной ткани (например, при гиперпаратиреозе, болезни Педжета). У таких больных полная обездвиженность может вызвать гиперкальциурию и гиперкальциемию.

2. Лечение. Для устранения гиперкальциурии назначают обильное питье. При тяжелой гиперкальциемии показан кальцитонин в виде аэрозоля для интраназального введения, по 50—200 ед каждые 12—24 ч. Через 2—4 нед эффективность кальцитонина снижается. При неэффективности кальцитонина и гиперкальциемическом кризе назначают пликсамидин в/в, по 15 мкг/кг через 2—4 сут. Пликсамидин позволяет длительно поддерживать нормокальциемию, но он токсичен для костного мозга и печени. **Препараты кальция, фосфора и витамина D противопоказаны**, поскольку они усиливают гиперкальциемию и гиперкальциурию. Пассивные физические упражнения, массаж и компрессия конечностей малоэффективны. Больной должен как можно быстрее начать самостоятельно двигаться.

3. Несовершенный остеогенез типов I и IV. Эти редкие наследственные заболевания возникают обычно в молодом возрасте и сопровождаются тяжелым остеопорозом.

1. Патогенез. Остеопороз обусловлен генетическим дефектом синтеза коллагена типа I. Значительно уменьшаются диаметр диафизов длинных костей и их прочность. Заболевание может не проявляться до 30—40 лет.

2. Диагностика. Прежде всего следует исключить другие причины остеопороза. Важный анамнестический признак несовершенного остеогенеза — многократные переломы длинных костей в детстве. Характерный внешний признак — голубые (из-за истончения) склеры. При рентгенографии обнаруживают гантелеобразные деформации длинных костей, особенно пястных и плюсневых. Гантелеобразная деформация обусловлена уменьшением диаметра диафизов. В биоптатах кости увеличено число остеоцитов.

3. Лечение. Специфическое лечение несовершенного остеогенеза не разработано. Применяют обычные методы лечения остеопороза, но они малоэффективны.

VII. Остеомаляция и рахит

А. Общие сведения

1. Главное звено патогенеза этих заболеваний — накопление неминерализованного органического матрикса и снижение скорости образования нормальной костной ткани. **У детей** (при рахите) нарушается минерализация эпифизарного хряща, поэтому эпифизы деформируются и утолщаются; на рентгенограммах определяется

нечеткость зон предварительного обызвествления; дистальные отделы метафизов и эпифизы имеют изъеденные очертания. Кроме того, нарушается минерализация компактного вещества диафизов длинных трубчатых костей и происходит их искривление. **У взрослых** из-за накопления неминерализованного органического матрикса и замещения им нормальной костной ткани снижается прочность костей. Легкая и умеренная остеомалация часто протекают бессимптомно, хотя и сопровождаются остеопенией. Тем не менее даже легкая остеомалация повышает риск переломов. При тяжелой остеомалации статические нагрузки вызывают деформации костей, а динамические нагрузки приводят к **псевдопереломам** (перестроечным переломам). Псевдопереломы обычно захватывают только компактное вещество кости. Они чаще всего возникают в шейке бедренной кости, в диафизах длинных трубчатых костей (в том числе пястных и плюсневых) и в костях таза. Псевдопереломы могут быть одиночными и множественными. При тяжелой остеомалации наблюдаются разные варианты деформации длинных трубчатых костей; особенно часто встречаются Х-образная и О-образная деформация нижней трети бедренных костей. Характерна боль в костях, особенно ребрах, костях таза и ног. Рентгенологические признаки остеомалации: остеопения, зоны перестройки Лоозера (псевдопереломы) в виде светлых поперечных полос в длинных костях, костях таза и лопатках. При двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии выявляется значительное снижение плотности костей. Содержание минеральных веществ в трубчатых костях может снижаться на 50—80%.

2. При тяжелой остеомалации больные с трудом передвигаются из-за боли в костях и деформации конечностей. Нелеченная или неправильно леченная остеомалация может привести к инвалидизации.
3. Причины рахита и остеомалации: дефицит витамина D, нарушения метаболизма витамина D, резистентность к витамину D, хроническая гипофосфатемия, врожденная или приобретенная дисфункция остеобластов.

Б. Дефицит витамина D может быть следствием нарушенного всасывания жиров и жирорастворимых веществ в кишечнике или дефицита витамина D в пище. При дефиците витамина D ухудшается всасывание кальция в кишечнике; снижаются уровни кальция, фосфата и $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке; увеличивается активность щелочной фосфатазы и умеренно повышается уровень ПТГ₁₋₈₄ в сыворотке. При избытке ПТГ уменьшается канальцевая реабсорбция фосфата и отношение канальцевая реабсорбция фосфата/СКФ. Кроме того, ПТГ подавляет экскрецию кальция.

1. Заболевания ЖКТ

а. Этиология и патогенез. Умеренный или тяжелый дефицит витамина D возникает при целиакии (глутеновой энтеропатии), надпочечниковой недостаточности, обструкции желчных путей, дивертикулезе тонкой кишки, синдроме слепой петли, а также после наложения анастомоза между проксимальным отделом подвздошной и проксимальным отделом толстой кишки (способ лечения ожирения и гиперлипотеидемии). Связывание пищевого кальция жирными кислотами с образованием нерастворимых комплексов еще больше уменьшает его всасывание. Дефицит витамина D после гастрэктомии может быть обусловлен изменением привычного режима питания; у таких больных часто возникает остеопороз вследствие хронического дефицита кальция и белка.

б. Лечение. Первостепенные задачи — лечение основного заболевания и нормализация всасывания жиров. Назначают внутрь **эргокальциферол** в дозе 50 000—200 000 ед 3—7 раз в неделю. Препараты витамина D для

парентерального введения не рекомендуются, поскольку их активность сильно варьирует. Хорошие результаты дает **кальцифедиол** внутрь в дозе 50—150 мкг/сут. Этот препарат лучше растворяется в воде, обладает высокой активностью и действует быстро. Назначают **кальция карбонат** внутрь в дозе 1000—2000 мг/сут в пересчете на кальций. По мере лечения потребность в витамине D уменьшается, поэтому нужно регулярно определять содержание кальция в сыворотке и суточной моче.

- 2. Дефицит витамина D в пище** редко встречается в США, где его принято добавлять в пищевые продукты. Умеренный авитаминоз D наблюдается при хроническом недоедании (когда в организм поступает менее 70 ед витамина D в сутки) и при недостаточной инсоляции. В этих случаях назначают эргокальциферол в дозе 50 000 ед/сут на 2 нед, а затем переходят на поддерживающую дозу (400 ед/сут).

В. Нарушения метаболизма витамина D

- 1. Противосудорожная терапия.** У больных, потребляющих недостаточные количества витамина D и мало бывающих на воздухе, рахит и остеомаляция могут быть вызваны длительным лечением противосудорожными средствами, особенно фенобарбиталом и фенитоином. Эти препараты усиливают распад витамина D в печени и экскрецию его активных метаболитов с желчью. Кроме того, фенитоин подавляет всасывание кальция в кишечнике и активность остеобластов. Нередко на фоне лечения противосудорожными средствами значительно снижается уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке и экскреция кальция; отмечаются и другие биохимические признаки дефицита витамина D. В тяжелых случаях назначают эргокальциферол, 4000—20 000 ед/сут внутрь, и кальций, 1000—1500 мг/сут внутрь. Иногда такое лечение приходится продолжать в течение 6 мес и более. С профилактической целью назначают 800—1000 ед/сут эргокальциферола или холекальциферола (2—3 таблетки поливитаминов).
- 2. Паранеопластическая остеомаляция** (см. также гл. 24, п. XXIV.Б.5). Некоторые опухоли мезенхимного происхождения вызывают остеомаляцию в сочетании с гипофосфатемией. Эти опухоли чаще доброкачественные. Гипофосфатемия обусловлена снижением реабсорбции фосфата в почках. Уровни кальция, ПТГ и $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке нормальные, а уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ значительно снижен. Поэтому предполагают, что опухоли секретируют вещества, подавляющие образование $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в почках. Назначение кальцитриола внутрь в дозе 0,5—1,5 мкг/сут устраняет биохимические нарушения и тормозит остеомаляцию. После излечения опухоли остеомаляция исчезает. Остеомаляция бывает также при раке предстательной железы и миеломной болезни; в последнем случае усиление экскреции фосфата обусловлено нарушением его реабсорбции в проксимальных почечных канальцах (синдром Фанкони).
- 3. Витамин-D-зависимый рахит типа I** (псевдовитамин-D-дефицитный рахит) — редкое заболевание с аутосомно-рецессивным наследованием, обусловленное отсутствием или недостаточностью 1-альфа-гидроксилазы в почечных канальцах. Этот фермент превращает $25(\text{OH})\text{D}_3$ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Витамин-D-зависимый рахит типа I напоминает рахит, вызванный дефицитом витамина D в пище, но для лечения требуются более высокие дозы эргокальциферола (10 000—30 000 ед/сут). Диагностические критерии: симптомы рахита; уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке нормальный, а уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ понижен; гипокальциемия не устраняется обычными дозами холекальциферола (400—1000 ед/сут) или эргокальциферола (3000—5000 ед/сут). Лечение: кальцитриол внутрь в дозе 0,5—3 мкг/сут.

- 4. Витамин-D-зависимый рахит типа II** обусловлен резистентностью клеток-мишеней к $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Характерны клинические и биохимические признаки остеомалации, иногда наблюдается алопеция; уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке нормальный, уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ — повышенный. Для лечения применяют кальцитриол.

Г. Гипофосфатемия

1. X-сцепленный гипофосфатемический рахит (см. также гл. 24, п. XXIV.Б.4)

а. Клиническая картина. X-сцепленный гипофосфатемический рахит — самая распространенная форма витамин-D-резистентного рахита и одна из наиболее частых причин рахита и остеомалации. Легкая гипофосфатемия протекает бессимптомно, выраженная гипофосфатемия приводит к поражениям костей. У мальчиков болезнь протекает тяжелее, чем у девочек. Характерны признаки тяжелого рахита, в частности деформации и частые переломы длинных костей. Заболевание обычно выявляют у детей до 2 лет. После закрытия эпифизарных зон роста проявления болезни ослабевают, но у нелеченных больных в зрелом возрасте встречаются тяжелые поражения костей.

б. Патогенез. Заболевание обусловлено дефектом мембранного транспорта фосфата в почечных канальцах, тонкой кишке и, возможно, в других органах. Снижаются всасывание фосфата в кишечнике и канальцевая реабсорбция фосфата.

в. Диагностика. На рентгенограммах выявляются значительная деминерализация костной ткани и псевдопереломы. Плотность костной ткани по данным денситометрии значительно снижена. Уровень кальция и ПТГ_{1–84} в сыворотке нормальный, а уровень фосфата понижен; активность щелочной фосфатазы в сыворотке повышена; канальцевая реабсорбция фосфата и отношение канальцевая реабсорбция фосфата/СКФ уменьшаются; иногда наблюдается снижение экскреции кальция. Уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке нормальный, уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ снижен или нормальный (несмотря на то что при гипофосфатемии уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ должен был бы повышаться).

г. Лечение. Используют фосфат калия или комбинированные препараты фосфата калия и фосфата натрия. Фосфаты (в пересчете на фосфор) назначают внутрь, по 1,5—3 г/сут в 4—5 приемов. Для стимуляции всасывания кальция, поддержания нормального уровня фосфора и кальция в сыворотке и для предотвращения вторичного гиперпаратиреоза назначают кальцитриол, 0,5—2 мкг/сут внутрь, и кальций, 500—1000 мг/сут внутрь. Это лечение проводят пожизненно. Как правило, оно позволяет нормализовать развитие скелета и рост ребенка. Иногда для коррекции искривлений ног требуется хирургическое вмешательство.

2. Спорадическая гипофосфатемия у взрослых с изолированным повышением экскреции фосфата встречается редко. Ее нужно отличать от повышенной экскреции фосфата при доброкачественных мезенхимных опухолях, миеломной болезни, гипопроteinемиях, гликогенозах, болезни Вильсона, отравлении тяжелыми металлами. Обычные проявления: потеря костной массы, снижение плотности костей, миалгия, гипофосфатемия. Деформации костей нехарактерны. Лечение такое же, как при X-сцепленном гипофосфатемическом рахите.

3. Приобретенные тубулопатии. Остеомалацией нередко сопровождаются дистальноканальцевый ацидоз и вторичный синдром Фанкони. При этих заболеваниях дефект реабсорбции фосфата в почечных канальцах сопряжен с дефектами транспорта ионов водорода, калия, натрия, глюкозы и аминокислот. Дистальноканальцевый ацидоз обычно сопровождается повышением экскреции кальция, реже — вторичным гиперпаратиреозом. Для устранения ацидоза применяют

бикарбонат. При тяжелом течении заболевания назначают эргокальциферол, 50 000—150 000 ед/сут, а также препараты кальция и фосфора.

- 4. Длительный прием антацидов.** Невсасывающиеся антациды — гидроксиды магния и алюминия — связывают фосфат и потому могут вызывать гипофосфатемию, которая проявляется болями в костях, остеомалацией, мышечной слабостью и повышенной экскрецией кальция. В отличие от других форм остеомалации, на фоне приема этих антацидов наблюдаются увеличение канальцевой реабсорбции фосфата, нормальное отношение канальцевая реабсорбция фосфата/СКФ и гиперкальциурия. Лечение: отменяют антациды и назначают препараты кальция и фосфора.

Д. Интоксикация алюминием

- 1. Патогенез.** Накопление алюминия в костной ткани приводит к подавлению функции остеобластов и нарушению минерализации органического матрикса. При гистологическом исследовании костной ткани выявляются многочисленные тонкие прослойки неминерализованного органического матрикса; алюминий накапливается во фронтах минерализации. Отмечается резистентность к препаратам витамина D и кальция. Более того, лечение этими средствами зачастую приводит к гиперкальциемии, поскольку костная ткань не может усвоить избыток кальция.

2. Этиология

- а.** Интоксикация алюминием встречается при ХПН, так как алюминий выводится преимущественно почками.
- б.** Ранее для приготовления диализирующих растворов использовали емкости из алюминия либо применяли воду с высоким его содержанием. Поэтому у многих больных на гемодиализе наблюдалась алюминиевая интоксикация, в том числе поражение костей. После введения жесткого ограничения на содержание алюминия в воде для приготовления диализирующих растворов (< 10 мкг/л) частота поражений костей снизилась.
- в.** Для подавления всасывания фосфата в кишечнике (для предупреждения гиперфосфатемии) больным с ХПН раньше часто назначали антациды, содержащие алюминий. Такое лечение нередко приводило к поражению костной ткани, особенно у детей. В последнее время для предупреждения гиперфосфатемии при ХПН предпочитают использовать карбонат кальция.

- 3. Диагностика и лечение.** Основные признаки интоксикации алюминием: боли в костях, потеря костной массы и снижение плотности костей, высокая частота переломов. Уровень ПТГ₁₋₈₄ в сыворотке снижен. Остеомалация не поддается лечению препаратами витамина D; после приема этих препаратов и препаратов кальция нередко возникает гиперкальциемия. Главная цель лечения: снизить до минимума поступление алюминия в организм. При тяжелой интоксикации назначают дефероксамин — средство, образующее хелатные комплексы с алюминием. При улучшении функции почек (например, после трансплантации) содержание алюминия в костной ткани постепенно снижается, но остается повышенным на протяжении нескольких лет.

VIII. Первичный гиперпаратиреоз

- А. Патогенез.** Заболеваемость первичным гиперпаратиреозом среди взрослых достигает 1:800. При денситометрии костей (например, при двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии позвоночника) у большинства больных обнаруживают значительную потерю костной массы. Она обусловлена повышением активности остеокластов на фоне избытка ПТГ. При гистологическом исследовании выявляют увеличение числа

остеокластов, остеопению, очаги резорбции и замещение резорбированной костной ткани фиброзной тканью (фиброзно-кистозный остит).

Б. Диагноз основан на выявлении гиперкальциемии натошак, гипофосфатемии и повышенного уровня ПТГ_{1–84} в сыворотке. Потерю костной массы оценивают методами денситометрии, например с помощью двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии. Гиперкальциемия натошак и гипофосфатемия на фоне пониженного уровня ПТГ_{1–84} в сыворотке свидетельствуют о гуморальной паранеопластической гиперкальциемии, вызванной секрецией ПТГ-подобных пептидов (см. также гл. 24, п. IX.Г.1).

В. Лечение

1. Общие рекомендации: ограничение потребления кальция, обильное питье, легкие упражнения с гантелями. Женщинам в постменопаузе показана заместительная терапия эстрогенами.

2. Показания к хирургическому лечению первичного гиперпаратиреоза (см. также гл. 24, п. VI.Е.2):

а. Выраженная гиперкальциемия (концентрация общего кальция в сыворотке стойко превышает верхнюю границу нормы на 0,25 ммоль/л).

б. Повышенная экскреция кальция (содержание кальция в суточной моче превышает 0,1 ммоль/кг идеального веса).

в. Возникновение или обострение мочекаменной болезни.

г. Снижение функции почек.

д. Значительная потеря костной массы по данным денситометрии.

е. Хирургическое вмешательство показано всем больным моложе 40 лет и больным с высоким риском остеопении, например женщинам, имеющим родственников с остеопорозом.

Почечная остеодистрофия

IX. Этиология и патогенез. Под этим названием объединяют четыре типа поражений костной ткани **при ХПН:** остеомалация, фиброзно-кистозный остит, остеопороз и остеосклероз. Возможны любые комбинации этих поражений.

А. Остеомалация нередко оказывается первым проявлением почечной остеодистрофии и может не отличаться от остеомалации, вызванной другими причинами. Она обусловлена снижением синтеза $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в почечных канальцах и накоплением алюминия в костной ткани. Риск остеомалации повышен у больных, получающих недостаточное количество витамина D с пищей. Признак дефицита витамина D у таких больных — низкий уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке.

Б. При нарастании почечной недостаточности на первый план выступает **фиброзно-кистозный остит**, вызванный избыточной секрецией ПТГ (вторичным гиперпаратиреозом). Секреция ПТГ усиливается вследствие гипокальциемии, обусловленной задержкой фосфата и нарушением синтеза $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в почках. При достаточном поступлении витамина D с пищей генерализованный фиброзно-кистозный остит с множественными очагами обызвествления мягких тканей становится преобладающей патологией. В США он выявляется у 40% больных с почечной остеодистрофией.

В. Остеопороз при ХПН обычно сочетается с другими типами поражений костей. Он обусловлен хронической гипокальциемией, повышением уровня ПТГ (вторичным гиперпаратиреозом), канальцевым ацидозом и потерей белка.

Г. Остеосклероз возникает обычно на поздних стадиях ХПН. В отличие от остеопороза и остеомалации, при остеосклерозе масса костной ткани и ее плотность

увеличиваются. Возникают очаги усиленного образования органического матрикса, который впоследствии минерализуется. Остеосклероз хорошо заметен на рентгенограммах грудных и поясничных позвонков в виде чередующихся светлых и темных полос. Такая картина обусловлена тем, что компактное вещество в области верхних и нижних границ позвонков очень плотное, а губчатое вещество менее плотное (поскольку вокруг балок образуются толстые прослойки органического матрикса). Остеосклероз чаще всего встречается у больных с повышенным производением концентраций кальция и фосфата.

Х. Лечение

- А.** При снижении СКФ до 50 мл/мин **ограничивают поступление фосфора с пищей.** Еще более строгое ограничение фосфора необходимо при падении СКФ до 25—30 мл/мин. В таких случаях для предупреждения гиперфосфатемии назначают средства, связывающие фосфат: карбонат кальция или невсасывающиеся антациды, содержащие гидроксид алюминия. Стараются поддерживать уровень фосфата в сыворотке в пределах 1,3—1,6 ммоль/л. Более низкий уровень фосфата может привести к остеомалации, а более высокий вызывает гипокальциемию, которая стимулирует секрецию ПТГ и приводит к обызвествлению мягких тканей.
- Б.** **Препараты кальция** назначают уже на ранних стадиях почечной недостаточности, особенно больным, получающим низкобелковую диету (обычно такая диета обеспечивает поступление менее 400 мг кальция в сутки). Чтобы предупредить обызвествление мягких тканей, кальций назначают только при уровне фосфата в сыворотке $\leq 1,6$ ммоль/л. Обычно используют карбонат кальция в дозах, соответствующих 1—1,5 г кальция. Суточную дозу делят на 2—4 приема. Применение диализирующих растворов с высокой концентрацией кальция также помогает поддерживать нормокальциемию.
- В.** **Препараты витамина D** используют для усиления всасывания кальция в кишечнике и подавления секреции ПТГ. Передозировка витамина D может вызвать осложнения, поэтому лечение должен проводить опытный эндокринолог. **Нельзя назначать препараты витамина D до нормализации уровня фосфата в сыворотке.** Лечение кальцитриолом в дозе 0,5—1 мкг/сут внутрь при постоянном контроле уровня фосфата в сыворотке облегчает боли в костях, снижает уровень ПТГ и активность щелочной фосфатазы в сыворотке и усиливает минерализацию костной ткани у больных с преобладанием фиброзно-кистозного остита. У больных с преобладанием остеомалации кальцитриол менее эффективен: улучшение наступает через 6—12 мес; минерализация костной ткани восстанавливается не полностью.
- Г.** Многие случаи изолированной остеомалации и некоторые случаи сочетания остеомалации с фиброзно-кистозным оститом **обусловлены интоксикацией алюминием** (см. гл. 25, п. VII.Д.3). Алюминий может поступать в организм с водой и в составе невсасывающихся антацидов. Из-за нарушения функции почек алюминий накапливается в костной ткани. При интоксикации алюминием назначение препаратов кальция и витамина D может привести к тяжелой гиперкальциемии и гиперкальциемическому кризу. Чтобы предупредить интоксикацию алюминием, ограничивают или отменяют антациды, содержащие алюминий, и контролируют концентрацию алюминия в воде. При тяжелой интоксикации применяют комплексобразующее средство дефероксамин.

Болезнь Педжета (деформирующий остоз)

- XI. Эпидемиология.** Заболеваемость у взрослых в США, Великобритании и Австралии составляет около 1%; в Индии, Японии, на Ближнем Востоке и в Скандинавии она ниже.

Риск болезни Педжета повышается с возрастом: у лиц старше 40 лет заболеваемость составляет 3%, а у лиц старше 70 лет достигает 10%. Семейные случаи встречаются очень редко.

XII. Клиническая картина. Болезнь часто протекает бессимптомно, особенно при поражении одной или двух костей, и в таких случаях выявляется случайно при рентгенологическом исследовании, например, позвоночника или таза. Многоочаговые и генерализованные формы могут сопровождаться сильными болями, деформациями костей, неврологическими симптомами и вызывать обездвиженность и инвалидизацию. Варианты течения болезни Педжета многообразны: она может длительно оставаться локализованной и проявляться редкими обострениями; в других случаях она протекает волнообразно или быстро прогрессирует. Клинические проявления зависят от локализации, характера и тяжести поражений костной ткани.

A. Симптомы

1. Появление наростов на костях, искривление или разная длина конечностей.
2. Боль в мышцах и суставах, нарушения осанки и походки.
3. Головная и лицевая боль, боль в спине. Боль обычно тупая, но может быть стреляющей или режущей.
4. Слуховые и зрительные нарушения.
5. Параллелия.

Б. Происхождение симптомов

1. Мышечное напряжение обусловлено нарушением осанки и искривлением бедренных и большеберцовых костей. Эти же причины приводят к быстрому развитию деформирующего остеоартроза.
2. Деформации суставов обусловлены поражением эпифизов (особенно бедренной кости).
3. Увеличение позвонков приводит к сдавлению спинномозговых корешков.
4. Разрастание костной ткани приводит к натяжению и постоянному раздражению надкостницы.
5. Сужение черепных отверстий вызывает сдавление черепных нервов, особенно зрительного и преддверно-улиткового.
6. Отосклероз приводит к глухоте.
7. Из-за обездвиженности снижается активность остеобластов, что приводит к гиперкальциемии и повышенной экскреции кальция.
8. Поражение основания черепа служит причиной платибазии и проводниковых расстройств.
9. У пожилых увеличенный кровоток в костях приводит к сердечной недостаточности с высоким сердечным выбросом.
10. При тяжелом и длительном течении болезни может возникнуть остеогенная саркома. Она чаще всего поражает проксимальную часть плечевой кости.

XIII. Этиология. Наиболее популярна гипотеза вирусного происхождения болезни Педжета. В остеокластах больных обнаружены белки нуклеокапсида вируса кори; мРНК этих белков выявлена и в других клетках костной ткани, а также в клетках костного мозга. У некоторых больных в остеокластах выявляются белки респираторного синцитиального вируса. В некоторых районах Великобритании у больных обнаружена ДНК вируса чумы собак. Таким образом, причиной болезни Педжета могут быть парамиксовирусы.

XIV. Патогенез

A. На ранней стадии болезни в одной или нескольких костях появляются очаги усиленной резорбции костной ткани, поэтому эту стадию иногда называют **остеолитической**.

Увеличивается число остеокластов, и повышается их активность. Одна из причин активации остеокластов — повышение уровня интерлейкина-6 в сыворотке и одновременное увеличение числа рецепторов интерлейкина-6. Из-за усиления резорбции значительно повышается активность щелочной фосфатазы. Резорбции в первую очередь подвергается губчатое вещество кости. Костный мозг в очагах резорбции замещается богато васкуляризованной волокнистой соединительной тканью. Одновременно с резорбцией усиливается и образование новой костной ткани. На остеолитической стадии уровень кальция в сыворотке может быть повышен, но обычно он нормальный. Чаще всего поражаются кости таза, бедренные кости, череп, большеберцовые кости и позвоночник. Поражение трубчатых костей начинается с одного из эпифизов и постепенно захватывает диафиз и второй эпифиз.

Б. На более поздней — **остеопластической** — стадии образование новой костной ткани преобладает над резорбцией. В очагах резорбции разрастается ретикулофиброзная костная ткань с хаотически расположенными балками. Кости деформируются, теряют прочность, на них появляются наросты. Повышается риск переломов. Поскольку заболевание захватывает в первую очередь эпифизы, нарушается функция суставов.

XV. Диагностика

А. Инструментальные исследования. Характерный признак остеолитической стадии — широкие полосы просветления на рентгенограммах лобной, теменных и затылочной костей черепа (так называемый опоясывающий остеопороз). Эти полосы соответствуют зонам активной резорбции. На рентгенограммах трубчатых костей очаги резорбции видны у одного из эпифизов. Сцинтиграфия костей с мечеными ^{99m}Tc дифосфонатами позволяет выявить зоны усиленного метаболизма костной ткани. Иногда изотоп не накапливается в очагах резорбции, обнаруженных при рентгенографии. Это обычно наблюдается после обострений или на поздних стадиях болезни.

Б. Лабораторные исследования

1. При болезни Педжета активность щелочной фосфатазы в сыворотке повышается гораздо сильнее, чем при других метаболических заболеваниях костей (за исключением наследственной гиперфосфатазии).
2. Содержание кальция в сыворотке и моче обычно нормальное, но при обездвиженности больного может значительно повышаться.
3. Уровень фосфата в сыворотке нормальный или слегка повышен.
4. При резорбции костной ткани образуются небольшие пептиды, содержащие пиридинолин и дезоксипиридинолин. Эти пептиды не усваиваются при образовании новой костной ткани и экскретируются с мочой. Содержание пиридинолина и дезоксипиридинолина в моче, которое определяют иммунохимическими методами, отражает интенсивность метаболизма костной ткани.

В. Биопсия костной ткани показана, если на рентгенограммах имеются признаки злокачественного новообразования. Редкое осложнение длительно текущей болезни Педжета — остеогенная саркома. Она проявляется внезапным усилением болей в костях. При остеогенной саркоме на рентгенограммах отмечается разрастание костной ткани в виде протуберанцев и выбухание надкостницы.

XVI. Лечение

А. Показания: боль в костях и суставах, радикулит, искривление ног, нарушения осанки и походки, поражение опорных суставов (особенно тазобедренного), слуховые нарушения, сердечная недостаточность с высоким сердечным выбросом, множественные очаги остеолита на рентгенограммах, повышенная экскреция кальция и

гиперкальциемия. Особенно энергичное лечение требуется при поражении костей черепа из-за риска тяжелых осложнений.

Б. Общие рекомендации. Все больные должны получать достаточное количество жидкости и как можно больше двигаться. При строгом постельном режиме назначают обильное питье для предотвращения гиперкальциемии и гиперкальциурии. При первой возможности расширяют двигательный режим.

В. Медикаментозное лечение

1. При легком течении болезни (имеются только симптомы поражения костей и суставов) назначают **анальгетики и НПВС**: аспирин, по 650 мг 3—5 раз в сутки, или ибупрофен, 1600—2400 мг/сут.

2. При тяжелом течении болезни применяют **кальцитонин и дифосфонаты**. Эти средства подавляют резорбцию костной ткани и вызывают вторичное снижение активности остеобластов. Длительное лечение значительно облегчает симптомы сдавления нервов, но не позволяет добиться обратного развития костных деформаций. Эффективность лечения оценивают по клиническим проявлениям и по активности щелочной фосфатазы в сыворотке, которую измеряют каждые 1—2 мес. Каждые 6—12 мес проводят сцинтиграфию костей.

а. Кальцитонин назначают в дозе 100 ед/сут п/к. Перед лечением проводят кожную пробу с 1 ед препарата. Если лечение эффективно, то активность щелочной фосфатазы в сыворотке через несколько месяцев снижается. После этого дозу снижают до 50 ед/сут или вводят препарат в дозе 100 ед/сут 3 раза в нед. Лечение может продолжаться неопределенно долго. При успешном лечении кальцитонин можно отменить на несколько месяцев, но при повышении активности щелочной фосфатазы введение препарата возобновляют. Примерно 10—20% больных не реагируют на кальцитонин; у некоторых развивается вторичная резистентность к кальцитонину (даже к дозам > 100 ед/сут). **Побочные эффекты кальцитонина**: тошнота, металлический привкус во рту, гиперемия лица на протяжении 30 мин — 2 ч после инъекции; потеря аппетита. Обычно эти эффекты не настолько тяжелы, чтобы прекратить лечение. Можно использовать препараты кальцитонина в виде аэрозолей для интраназального введения. В этом случае доза должна составлять 200 ед/сут.

б. Дифосфонаты (см. также гл. 24, п. XVI.Б.1.б)

1) Этидронат натрия назначают внутрь в дозе 5 мг/кг/сут дробными дозами, обычно по 1 таблетке (200 мг) 2 раза в сутки. Длительный прием более высоких доз может привести к остеомалации из-за нарушения минерализации костной ткани. Курс лечения — 6 мес. Боли в костях и активность щелочной фосфатазы уменьшаются уже через 2 мес. Через 4—6 мес боли исчезают, а активность щелочной фосфатазы нормализуется. У 10—30% больных препарат вообще не дает улучшения. Если же препарат эффективен, то после 6-месячного курса лечения у 25—50% больных развивается ремиссия длительностью от нескольких месяцев до нескольких лет. У остальных клинические проявления и активность щелочной фосфатазы вновь нарастают. В таких случаях лечение возобновляют через 3 мес. Побочные эффекты: раздражение слизистой желудка, понос. **Препарат не назначают** при почечной недостаточности и перед ортопедическими операциями (поскольку он подавляет функцию остеобластов).

2) В последнее время для лечения болезни Педжета используют **дифосфонаты второго поколения** — производные памидроновой, алендроновой и тилудроновой кислот. Эти препараты более активны (например, алендронат

натрия в 700 раз активнее этидроната натрия) и не нарушают минерализацию кости. В США разрешены к применению памидронат натрия для в/в введения и алендронат натрия для приема внутрь. В Европе применяют и другие дифосфонаты. Для лечения болезни Педжета назначают 40 мг/сут алендроната натрия внутрь; курс лечения составляет 6 мес.

3) Все дифосфонаты плохо всасываются в кишечнике. Этидронат натрия принимают натощак или не ранее чем через 2 ч после приема молочных продуктов, антацидов и минеральных добавок. Алендронат натрия принимают за 30—60 мин до завтрака, с большим количеством воды.

в. Комбинированная терапия кальцитонином и дифосфонатами показана при тяжелом течении заболевания. Чередуют 5-месячные курсы лечения этими препаратами.

г. Пликамицин быстро подавляет резорбцию костной ткани, действуя на остеокласты. Из-за нефро- и гепатотоксичности пликамицин применяют в двух случаях:

1) При неотложных состояниях, например при остром сдавлении нервов или при гиперкальциемическом кризе у обездвиженных больных.

2) При неэффективности кальцитонина и дифосфонатов.

Начальная доза пликамицина составляет 15—20 мкг/кг/сут. Ее вводят в виде в/в инфузии за 6—8 ч ежедневно или через день (всего 10 инфузий). Затем переходят к в/в струйному введению препарата в дозе 15—20 мкг/кг 1 раз в неделю.

Побочные эффекты — токсическое действие на костный мозг, печень и почки; преходящая гипокальциемия.

Г. Хирургическое лечение. При тяжелых поражениях тазобедренных и коленных суставов, не поддающихся лечению кальцитонином и дифосфонатами, показано протезирование этих суставов. При сильном искривлении большеберцовых костей иногда прибегают к остеотомии.

Литература

1. Blake GM, et al. Vertebral morphometry studies using dual-energy x-ray absorptiometry. *Semin Nucl Med* 27:276, 1997.
2. Bone HG, Kleerekoper M. Clinical review 39: Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab* 75:1179, 1992.
3. Chines A, Pacifici R. Antiacid and sucralfate-induced hypophosphatemic osteomalacia: A case report and review of the literature. *Calcif Tissue Int* 47:291, 1990.
4. Christiansen C, Riis BJ. 17 beta-estradiol and continuous norethisterone: A unique treatment for established osteoporosis in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 71:836, 1990.
5. Delmez JA, Slatopolsky E. Recent advances in the pathogenesis and therapy of uremic secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 72:735, 1991.
6. Delvin EE, et al. Vitamin D dependency: Replacement therapy with calcitriol. *J Pediatr* 99:26, 1981.
7. Gluer CC. Quantitative ultrasound techniques for the assessment of osteoporosis: expert agreement on current status. The International Quantitative Ultrasound Consensus Group. *J Bone Miner Res* 12:1280, 1997.
8. Hahn TJ. Drug-induced disorders of vitamin D and mineral metabolism. *Clin Endocrinol Metab* 9:107, 1980.
9. Liberman UA, et al. Resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D: Association with heterogenous defects in cultured skin fibroblasts. *J Clin Invest* 71:192, 1983.
10. Ljunghall S, et al. Synthetic human calcitonin in postmenopausal osteoporosis: A placebo-controlled, double-blind study. *Calcif Tissue Int* 49:17, 1991.
11. Malluche H, Fuagere MC. Renal bone disease 1990: An unmet challenge for the nephrologist. *Kidney Int* 38:193, 1990.
12. Marcus R. Estrogens and progestins in the management of primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 18:715, 1989.
13. Nuovo MA, et al. Tumor-induced osteomalacia and rickets. *Am J Surg Path* 13:588, 1989.
14. Reid IR, et al. X-linked hypophosphatemia: A clinical, biochemical, and histopathologic assessment of morbidity in adults. *Medicine* 68:336, 1989.
15. Riggs BL, Melton LJ III. Involutional osteoporosis. *New Engl J Med* 314:1676, 1986.
16. Siris E, et al. Comparative study of alendronate versus etidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab* 81:961, 1996.
17. Stewart AF, Brodus AE. Parathyroid hormone-related proteins: Coming of age in the 1990s. *J Clin Endocrinol Metab* 71:1410, 1990.
18. Storm T, et al. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *New Engl J Med* 322:1265, 1990.
19. Terry LP, et al. Long-term thyroxine therapy is associated with decreased bone density in premenopausal women. *JAMA* 259:3137, 1988.
20. Wahner HW. Measurements of bone mass and bone density. *Endocrinol Metab Clin North Am* 18:995, 1989.
21. Walton RJ, Bijvoet OLM. Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. *Lancet* 2:309, 1975.

Глава 26. Болезни костей и нарушения минерального обмена у детей

Д. Гертнер

Нарушения обмена кальция

I. Биологическая роль кальция и регуляция его содержания в плазме. Кальций поступает в плазму из кишечника (с водой и пищей) и из костной ткани (в процессе резорбции). В плазме присутствуют свободные ионы Ca^{2+} и ионы, связанные с белками, главным образом — с альбумином. Кальцийсвязывающие белки плазмы — это депо Ca^{2+} . Незначительная часть ионов Ca^{2+} образует недиссоциирующие комплексы с цитратом, сульфатом, фосфатом и карбонатом. Кальций — это не только структурный компонент костной ткани. Ионы Ca^{2+} необходимы для мышечного сокращения и служат важнейшими посредниками во внутриклеточной передаче сигналов от рецепторов гормонов и факторов роста. Поэтому в процессе эволюции у позвоночных животных возникла система, поддерживающая постоянство концентрации Ca^{2+} в плазме (см. рис. 26.1). Эта система состоит из двух петель отрицательной обратной связи — внутренней и внешней. Внутренняя петля включает паращитовидные железы и кости и регулирует поступление Ca^{2+} из костной ткани в плазму. Малейшее снижение концентрации Ca^{2+} в плазме стимулирует секрецию ПТГ. Под влиянием ПТГ активируются остеокласты и усиливается резорбция костной ткани. Внешняя петля включает паращитовидные железы, почки и кишечник. ПТГ стимулирует реабсорбцию Ca^{2+} в дистальных извитых канальцах. В результате снижаются потери Ca^{2+} с мочой. Другой важный эффект ПТГ — стимуляция синтеза $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в проксимальных извитых канальцах. В свою очередь, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ усиливает всасывание Ca^{2+} в кишечнике. Предполагают, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, кроме того, усиливает резорбцию костной ткани и подавляет секрецию ПТГ. Повреждения одного или нескольких звеньев этой системы либо внешние воздействия (дефицит или избыток кальция в пище, дефицит витамина D) приводят к нарушениям обмена кальция — гипокальциемии или гиперкальциемии.

II. Измерение уровня кальция. Концентрация **общего** (свободного и связанного) кальция **в сыворотке** — это основной показатель кальциевого обмена. Ее обычно определяют крезолфталеиновым методом. Концентрации общего кальция у здоровых детей разного возраста указаны в табл. 26.1. У взрослых концентрация общего кальция находится в интервале 2,2—2,6 ммоль/л. В некоторых случаях приходится определять концентрацию **свободного** кальция. У здоровых детей она составляет 0,95—1,05 ммоль/л. Концентрацию свободного кальция измеряют прямым методом с помощью кальций-селективных электродов или рассчитывают по концентрации общего кальция и концентрации альбумина. Обычно пользуются формулой Мак-Лина и Гастингса в модификации Пейна и соавт.: $[\text{Ca}^{2+}_{\text{св}}] = [\text{Ca}^{2+}_{\text{общ}}] - 0,025 \times [\text{альбумин}] + 1$, где $[\text{Ca}^{2+}_{\text{св}}]$ — концентрация свободного кальция, ммоль/л; $[\text{Ca}^{2+}_{\text{общ}}]$ — концентрация общего кальция, ммоль/л; [альбумин] — концентрация альбумина, г/л.

Расчетный метод может давать неточные результаты у новорожденных, поскольку белковый состав сыворотки у них существенно отличается от состава сыворотки у детей старшего возраста и взрослых. Уровень кальция в сыворотке определяют утром натощак, поскольку он изменяется после приема пищи и зависит от физической активности.

III. Гипокальциемия

A. Общие сведения. Наиболее распространенные формы гипокальциемии у детей и изменения основных лабораторных показателей при гипокальциемии представлены в

табл. 26.2. Клинические проявления гипокальциемии обусловлены главным образом нарушениями нервно-мышечной возбудимости. Тетания и парестезия характерны для детей старшего возраста и взрослых, тогда как у новорожденных и детей младшего возраста чаще наблюдаются эпилептические припадки. Тяжелая гипокальциемия может привести к снижению сердечного выброса и падению АД.

Б. Ранняя гипокальциемия новорожденных

1. Клиническая картина. Гипокальциемия обычно возникает у недоношенных и больных новорожденных в возрасте от 1 до 4 дней. Характерны повышенная возбудимость, пронзительный крик, подергивания, судороги, иногда апноэ и аритмия. При изолированной гипокальциемии прогноз чаще благоприятный, но при тяжелых сопутствующих заболеваниях гипокальциемия повышает смертность новорожденных. Поэтому при симптомах гипокальциемии немедленно измеряют уровень кальция в сыворотке. Желательно прямое определение свободного кальция, поскольку при этом не нужны поправки на содержание белка и рН. Обычно клинические проявления гипокальциемии наблюдаются при концентрации свободного кальция $< 0,63$ ммоль/л. Электрокардиографический признак гипокальциемии: $QT/\sqrt{RR} < 0,4$.

2. Этиология и патогенез

а. Физиологическая послеродовая гипокальциемия. Во время беременности плацента работает как насос, переносящий кальций от матери к плоду. Уровень кальция в крови плода выше, а секреторная активность паращитовидных желез ниже, чем у детей старшего возраста и взрослых. После рождения поступление кальция внезапно прекращается и паращитовидные железы на некоторое время оказываются неспособными мобилизовать кальций из костной ткани. В итоге содержание кальция в сыворотке новорожденного снижается. Уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ у новорожденных не ниже, чем у детей старшего возраста, однако неизвестно, повышается ли активность 1-альфа-гидроксилазы в почках в ответ на гипокальциемию.

б. Патологическая гипокальциемия. У недоношенных и больных новорожденных послеродовая гипокальциемия усиливается из-за недостаточного питания или неправильного искусственного вскармливания. Кроме того, вскоре после родов происходит выброс кальцитонина и кортизола. Эти гормоны подавляют резорбцию костной ткани и тем самым противодействуют гиперкальциемическому эффекту ПТГ. Наиболее частые ятрогенные причины гипокальциемии: массивное переливание цитратной или фосфатсодержащей цельной крови (приводит к образованию недиссоциирующих цитрата и фосфата кальция); ИВЛ; слишком быстрая инфузия бикарбоната при коррекции ацидоза (алкалоз стимулирует связывание Ca^{2+} с белками сыворотки).

в. Гипомагниемия предрасполагает к развитию гипокальциемии новорожденных или повышает ее тяжесть. Механизм действия гипомагниемии не выяснен.

В. Поздняя гипокальциемия новорожденных. Эта форма гипокальциемии проявляется у внешне здоровых доношенных новорожденных на 5—10-й день жизни и **всегда сочетается с гиперфосфатемией**. Гиперфосфатемия может быть как следствием, так и причиной гипокальциемии. Избыток фосфата стимулирует переход кальция из крови в костную ткань и подавляет синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в почках. Возможные причины поздней гипокальциемии новорожденных: гипопаратиреоз, избыток фосфора в пище, ОПН.

1. Идиопатический гипопаратиреоз — редкое заболевание новорожденных. Обычно он оказывается компонентом наследственных синдромов: аутоиммунного

полигландулярного синдрома типа I, Ди Джорджи, Кирнса—Сейра, Кенни (см. гл. 24, п. XX.Б).

2. **Преходящий гипопаратиреоз новорожденных** встречается довольно часто и вызван гиперкальциемией у матери. Одной из причин гиперкальциемии может быть гиперпаратиреоз. Поэтому если у новорожденного имеется гипокальциемия, особенно в сочетании с гиперфосфатемией, необходимо проверить уровень кальция и ПТГ_{1—84} в сыворотке матери.
3. **Избыток фосфора.** Коровье молоко содержит в 6 раз больше фосфора, чем женское (950 и 162 мг/л соответственно). Кормление коровьим молоком или смесями на его основе приводит к гиперфосфатемии из-за неспособности почек новорожденного выводить избыток фосфора. Даже в современных питательных смесях на основе коровьего молока отношение кальция/фосфор меньше, чем в женском молоке. У детей, получающих такие смеси, содержание свободного кальция в сыворотке в первые 2 нед жизни хотя и не намного, но достоверно ниже, чем у детей, вскармливаемых грудным молоком.
4. **Почечная недостаточность** может проявиться в первые 1—2 нед жизни судорогами или тетанией, которые обусловлены тяжелой гипокальциемией. Гипокальциемия при почечной недостаточности обусловлена нарушением экскреции фосфата. Поэтому если у новорожденного имеется гипокальциемия в сочетании с гиперфосфатемией, необходимо измерить АМК и уровень креатинина в сыворотке.

Г. Гипокальциемия у грудных детей и детей младшего возраста. Система, поддерживающая постоянный уровень кальция в плазме, окончательно формируется к концу периода новорожденности. Поэтому риск гипокальциемии у грудных детей и детей младшего возраста гораздо ниже, чем у новорожденных. Тем не менее у грудных детей и детей младшего возраста гипокальциемия может быть вызвана тяжелыми заболеваниями, гипопаратиреозом, резистентностью к ПТГ, дефицитом или нарушениями метаболизма витамина D, а также гиперфосфатемией.

1. **Тяжелые заболевания.** Имеются сообщения о гипокальциемии после операций на сердце и тяжелых травм. Предполагаемые причины:
 - а. Относительный дефицит ПТГ.
 - б. Повышение уровня кальцитонина и кортизола в сыворотке.
2. **Гипопаратиреоз.** Все формы гипопаратиреоза характеризуются гипокальциемией и гиперфосфатемией на фоне **пониженного уровня ПТГ** в сыворотке. Причины дефицита ПТГ перечислены в табл. 26.3. Врожденные нарушения обычно проявляются в грудном или раннем детском возрасте, а приобретенные — в более позднем возрасте. Гипопаратиреоз обнаруживают чаще всего при выяснении причин гипокальциемии. Иногда гипопаратиреоз выявляют при обследовании детей с наследственными синдромами.
3. **Синдромы резистентности к ПТГ** (см. также гл. 24, п. XXI). Все эти наследственные синдромы проявляются в возрасте 1—5 лет и характеризуются гипокальциемией и гиперфосфатемией на фоне **повышенного уровня ПТГ** в сыворотке.
 - а. **Псевдогипопаратиреоз типа Ia** обусловлен генетическим дефектом стимулирующей альфа-субъединицы регуляторного белка, связывающего гуаниновые нуклеотиды ($G_{\text{сальфа}}$). Этот белок сопрягает рецепторы ПТГ с аденилатциклазой, которая катализирует синтез цАМФ и запускает реакцию клеток на ПТГ. У больных псевдогипопаратиреозом типа Ia активность $G_{\text{сальфа}}$ в 2 раза ниже, чем у здоровых людей, поэтому реакция клеток-мишеней на ПТГ ослаблена.

- б. Псевдогипопаратиреоз типа Ib** обусловлен дефектом самого рецептора ПТГ.
- в. Псевдогипопаратиреоз типа Ic** обусловлен дефектами $G_{\text{сальфа}}$ и аденилатциклазы.
- г. Псевдогипопаратиреоз типа II**, вероятно, обусловлен наследственными нарушениями метаболизма витамина D.

Для больных псевдогипопаратиреозом типов Ia и Ic характерны низкорослость, брахидактилия, лунообразное лицо, ожирение, крыловидные складки на шее, множественные очаги подкожного обызвествления или оссификации, иногда умственная отсталость. Этот симптомокомплекс называют **наследственной остеодистрофией Олбрайта**.

4. Нарушения метаболизма витамина D — см. гл. 26, п. V.

Д. Лечение. Для лечения гипокальциемии применяют препараты кальция и витамина D. Основная цель лечения: предотвращение эпилептических припадков у новорожденных, тетании и парестезии — у детей старшего возраста.

1. Показания

- а. Новорожденные:** уровень общего кальция в сыворотке $< 1,88$ ммоль/л либо уровень свободного кальция в сыворотке $< 0,7$ ммоль/л.
- б. Грудные дети и дети младшего возраста:** уровень общего кальция в сыворотке $< 2,0$ — $2,2$ ммоль/л.

2. Препараты кальция

- а. При острой, угрожающей жизни гипокальциемии** препараты кальция назначают в/в. Надо помнить, что быстрая инфузия кальция может привести к опасной аритмии, а попадание солей кальция в окружающие ткани вызывает их некроз. Струйное в/в введение 10% раствора кальция хлорида в дозе 0,1 мл/кг или 10% раствора кальция глюконата в дозе 0,3 мл/кг допустимо лишь по неотложным показаниям при нарушениях сердечной деятельности. В остальных случаях назначают 10% раствор кальция глюконата в дозе 2—5 мл/кг/сут в/в (20—50 мг/кг/сут в пересчете на кальций). Если доступны только периферические вены, инфузию проводят медленно и осторожно. При катетеризации центральных вен 10% раствор кальция глюконата разводят в 0,9% NaCl или 5% глюкозе и налаживают постоянную в/в инфузию.
- б. Хроническая гипокальциемия.** При умеренной гипокальциемии, если нет судорог или тетании, назначают препараты кальция внутрь. Для грудных детей и детей младшего возраста лучше всего подходит кальция глюконат в виде сиропа. Обычная доза составляет 5 мл/кг/сут (115 мг/кг/сут в пересчете на кальций) в 4—6 приемов. Большие дозы вызывают понос из-за высокого содержания моносахаридов в препарате. Детям старшего возраста назначают кальция глюконат, кальция карбонат или кальция лактат в виде таблеток в дозах, соответствующих 50 мг/кг/сут кальция. При расчете эквивалентных доз разных препаратов надо учитывать, что кальция глюконат содержит примерно 9%, кальция карбонат — 40%, а кальция лактат — 13% кальция.

3. Препараты витамина D используют для лечения легкой и умеренной хронической гипокальциемии. Эргокальциферол, холекальциферол и дигидротахистерол в последнее время применяют редко по следующим причинам:

- а.** Низкая активность.
- б.** Медленное наступление эффекта (10—14 сут для эргокальциферола и холекальциферола и 4—7 сут для дигидротахистерола).
- в.** Слишком длительное действие (несколько недель).

г. Опасность стойкой гиперкальциемии при передозировке.

Наилучшим препаратом считается **кальцитриол** — аналог самого активного метаболита витамина D — $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Эффект кальцитриола проявляется уже через 1—2 сут после приема и продолжается 2—3 сут. Гиперкальциемия из-за случайной передозировки кальцитриола быстро проходит после его отмены. Кальцитриол назначают внутрь в дозе 0,25—1 мкг/сут, в 2 приема. Дозу корректируют, пока не будет достигнута нормокальциемия. Надо помнить, что при гипопаратиреозе экскреция кальция усиливается и возрастает риск мочекаменной болезни. Поэтому при лечении гипопаратиреоза стараются поддерживать уровень кальция в сыворотке у нижней границы нормы. Чтобы уменьшить потери кальция с мочой, можно назначить хлортиазид или гидрохлортиазид.

IV. Гиперкальциемия

А. Общие сведения. У детей гиперкальциемия встречается реже, чем гипокальциемия. Однако даже легкая гиперкальциемия может привести к тяжелым последствиям. Поэтому при малейшем подозрении на гиперкальциемию необходимо срочно измерить уровень общего и свободного кальция в сыворотке (либо уровень общего кальция с учетом содержания альбумина).

- 1. Причины и биохимические признаки** гиперкальциемии у детей перечислены в табл. 26.4.
- 2. Клиническая картина** при гиперкальциемии определяется поражениями ЦНС, сердечно-сосудистой системы, почек и ЖКТ (см. также гл. 24, п. V.Б). Самые характерные проявления: недомогание, полиурия, жажда, рвота, запоры, боль в животе. У грудных детей и детей младшего возраста отмечается задержка физического развития. При хронической гиперкальциемии нередко повышена экскреция кальция, что приводит к мочекаменной болезни. При УЗИ почек выявляются эхогенные участки (места обызвествления); в тяжелых случаях нарушается функция почек.

Б. Синдром Вильямса (идиопатическая гиперкальциемия новорожденных)

- 1. Клиническая картина.** Самые характерные признаки синдрома Вильямса: лицо эльфа (см. рис. 26.2), надклапанный стеноз аорты и стеноз периферических ветвей легочной артерии, задержка психического развития. У детей старшего возраста и взрослых отмечаются умственная отсталость, нарушения речи и когнитивных функций. У некоторых больных наблюдаются поражения соединительной ткани. Установлено, что гиперкальциемия в грудном возрасте не является причиной умственной отсталости.
- 2. Этиология.** У 90% больных выявляются мутации гена эластина на 7q11.23. Эти мутации служат причиной сосудистых аномалий и дефектов соединительной ткани, но не имеют отношения к гиперкальциемии и умственной отсталости. Большинство случаев sporadические.
- 3. Патогенез гиперкальциемии.** При синдроме Вильямса значительно повышены чувствительность тканей-мишеней к $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке. Гиперкальциемия обусловлена усилением всасывания кальция в кишечнике.
- 4. Диагноз**
 - а.** Триада клинических признаков (см. гл. 26, п. IV.Б.1).
 - б.** Гиперкальциемия (проявляется в грудном возрасте и исчезает после 1 года).
 - в.** Гиперкальциемия усиливается при добавлении к пище витамина D.
 - г.** Уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке повышен; уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ нормальный.

- д. Разрабатываются методы молекулярно-генетической диагностики синдрома Вильямса (ПЦР с последующей гибридизацией с сайт-специфичными олигонуклеотидами; флюоресцентная гибридизация *in situ*).

5. Лечение

- а. Ограничивают потребление кальция до 400 мг/сут.
б. Не допускают передозировки витамина D.
в. При тяжелой гиперкальциемии назначают **глюкокортикоиды**, например гидрокортизон, 10 мг/кг/сут.

Гиперкальциемия обычно проходит в возрасте от 9 до 18 мес, поэтому периодически определяют уровень кальция в сыворотке и оценивают необходимость продолжения лечения.

В. Семейная доброкачественная гиперкальциемия (синоним: гетерозиготная гипокальциурическая гиперкальциемия)

1. Этиология и патогенез. Это редкое семейное заболевание с аутосомно-доминантным наследованием. Причина — мутации гена рецептора Ca^{2+} на паратироцитах и клетках почечных канальцев. Мутантные рецепторы связывают Ca^{2+} хуже, чем нормальные. Поэтому клетки — носители мутантных рецепторов — реагируют на их сигнал так, как будто концентрация кальция в сыворотке понижена. В результате в паращитовидных железах секретируются избыточные количества ПТГ, а в почках усиливается реабсорбция кальция. Паращитовидные железы обычно не изменены; иногда наблюдается гиперплазия главных паратироцитов.

2. Клиническая картина. Дети с этим синдромом выглядят здоровыми, и заболевание обычно выявляют при случайном обследовании. Если у ближайшего родственника ребенка обнаружена бессимптомная гиперкальциемия, проводят целенаправленное обследование. Некоторые больные плохо прибавляют в весе и страдают запорами.

3. Лабораторная диагностика

- а. Гиперкальциемия.
б. Суточная экскреция кальция $< 1,5$ ммоль и не соответствует уровню кальция в сыворотке.
в. Уровень магния в сыворотке повышен; уровень фосфата может быть нормальным, повышенным или пониженным.
г. Уровень ПТГ_{1–84} нормальный или слегка повышен.
д. Концентрация общего и нефрогенного цАМФ в моче нормальная или слегка повышена.
е. Уровни $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке нормальные.
ж. Клиренс креатинина слегка повышен.

4. Прогноз благоприятный, **лечение** обычно не требуется.

Г. Тяжелый гиперпаратиреоз новорожденных (синоним: гомозиготная гипокальциурическая гиперкальциемия). Это заболевание встречается редко, проявляется тяжелой, угрожающей жизни гиперкальциемией и требует неотложного лечения. Наследование аутосомно-рецессивное. Генетический дефект такой же, как при семейной доброкачественной гиперкальциемии, но в гомозиготной форме. Болезнь чаще всего поражает детей больных семейной доброкачественной гиперкальциемией; риск особенно высок при близкородственном браке. Клиническая картина: симптомы тяжелой гиперкальциемии, аномалии скелета, задержка развития, умственная отсталость. Биохимические признаки: значительное снижение экскреции кальция, выраженная гиперкальциемия, значительное повышение уровня ПТГ. Прогноз неблагоприятный. Хирургическое лечение (паратиреоэктомиа с аутоперитрансплантацией

фрагментов ткани парашитовидных желез в мышцы предплечья) позволяет устранить гиперкальциемию и нормализовать рост и развитие. После паратиреоэктомии назначают препараты витамина D и препараты кальция.

Д. Гиперпаратиреоз

1. Первичный гиперпаратиреоз очень редко встречается у детей. Причины первичного гиперпаратиреоза: гиперплазия всех парашитовидных желез либо аденома или рак одной или нескольких желез. У взрослых преобладающей причиной являются новообразования, а у детей, напротив, — гиперплазия. Гиперплазия парашитовидных желез нередко наблюдается при тяжелом гиперпаратиреозе новорожденных (см. гл. 26, п. IV.Г), а также при МЭН типов I и IIa.

а. Патогенез гиперкальциемии при первичном гиперпаратиреозе: избыток ПТГ активирует остеокласты и стимулирует синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в почках. В результате усиливается резорбция костной ткани и всасывание кальция в кишечнике.

б. Биохимические признаки первичного гиперпаратиреоза:

1) Гиперкальциемия.

2) Уровни ПТГ_{1–84} и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке повышены.

3) Уровень фосфата в сыворотке снижен, так как ПТГ подавляет канальцевую реабсорбцию фосфата.

2. Вторичный гиперпаратиреоз возникает при относительной или полной резистентности тканей-мишеней к ПТГ. Заболевания, сопровождающиеся вторичным гиперпаратиреозом:

а. Почечная недостаточность.

б. Рахит и остеомаляция, обусловленные дефицитом витамина D.

в. X-сцепленный гипофосфатемический рахит.

г. Псевдогипопаратиреоз типов Ia, Ib и Ic.

В отличие от первичного гиперпаратиреоза, вторичный гиперпаратиреоз сопровождается **гипокальциемией**. Хроническая гипокальциемия и резистентность к ПТГ приводят к его гиперсекреции и обратимой гиперплазии парашитовидных желез. Поэтому при тяжелой почечной недостаточности и уремии (когда экскреция кальция нарушена) вторичный гиперпаратиреоз может вызвать гиперкальциемию. Вторичный гиперпаратиреоз с гиперкальциемией встречается также при длительном лечении X-сцепленного гипофосфатемического рахита препаратами фосфора и витамина D.

3. Лечение

а. При первичном гиперпаратиреозе и тяжелом гиперпаратиреозе новорожденных показано хирургическое лечение. Оно может быть радикальным или паллиативным. Радикальное лечение — удаление всех парашитовидных желез с немедленной аутотрансплантацией части измельченной паратиреоидной ткани в мышцы предплечья. Паллиативные операции проводят при гиперплазии или аденоме одной железы (удаляют только пораженную железу, проводят биопсию остальных желез). Паллиативные операции сложнее, чем радикальные, поскольку необходимо сохранить нормальное кровоснабжение оставшихся желез.

б. Вторичный гиперпаратиреоз проходит после излечения основного заболевания.

Е. Иммобилизационная гиперкальциемия

1. Этиология и патогенез. Известно, что длительная обездвиженность и состояние невесомости во время космических полетов приводят к значительной

демнерализации костной ткани у здоровых людей. В отсутствие нагрузки на скелет активность остеобластов снижается, а активность остеокластов не изменяется. В результате резорбция костной ткани преобладает над ее образованием. Усиление резорбции — главная причина гиперкальциемии, поскольку секреция ПТГ при обездвиженности подавляется. У детей, длительно прикованных к постели, потеря костной ткани выражена сильнее, чем у взрослых, и сопровождается не только гиперкальциемией, но и гиперкальциурией. Имобилизационная гиперкальциемия иногда наблюдается у детей и подростков при лечении травм ног и обширных ожогов, но чаще всего возникает при повреждениях спинного мозга и посттравматической параплегии и тетраплегии. Тяжелая имобилизационная гиперкальциемия может нарушать фильтрационную функцию почек (при этом уменьшается СКФ).

- 2. Лечение.** Ранняя активизация больного и потребление больших количеств жидкости могут предотвратить гиперкальциемию. При тяжелой гиперкальциемии показана в/в инфузия 0,9% NaCl: детям старшего возраста и подросткам — до 4 л/сут, детям младшего возраста — меньше. Одновременно назначают фуросемид в/в, 1 мг/кг 1—4 раза в сутки. Такое лечение нормализует экскрецию кальция. Для подавления резорбции костной ткани применяют кальцитонин п/к, 4 ед/кг каждые 12 ч. Через 2—4 нед эффективность кальцитонина обычно снижается. Если инфузионная терапия и кальцитонин не помогают, назначают дифосфонаты и пликсамидин (см. гл. 24, п. XVI.Б.1).

Ж. Гипервитаминоз D

1. Этиология

- а.** Врачебная ошибка (назначение слишком больших доз витамина D).
- б.** Ребенок самовольно принимает лишние таблетки или драже.
- в.** Родители, не посоветовавшись с врачом, дают ребенку избыточные количества витамина D.
- г.** Употребление молочных и других продуктов, обогащенных витамином D.
- д.** Дозы витамина D правильные, но ребенок одновременно потребляет много кальция, например в составе молочных продуктов.
- е.** К гипервитаминозу D предрасполагают обездвиженность и нарушение функции паращитовидных желез (например, при ХПН).

- 2. Патогенез.** При длительном лечении эргокальциферолом или холекальциферолом гиперкальциемия обусловлена накоплением $25(\text{OH})\text{D}_3$. Его уровень в сыворотке может в 5—10 раз превышать норму, а уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ обычно нормальный или слегка повышен. Гиперкальциемия и гиперкальциурия возникают вследствие действия $25(\text{OH})\text{D}_3$ на рецепторы $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в тонкой кишке и, возможно, в костной ткани. Все препараты витамина D при передозировке усиливают экскрецию кальция и повышают риск мочекаменной болезни. Из-за накопления $25(\text{OH})\text{D}_3$ в мышцах и жировой ткани и медленного его высвобождения высокий уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке и проявления гипервитаминоза сохраняются на протяжении недель и месяцев после прекращения приема витамина D.

Риск гиперкальциемии повышен и при приеме более активных препаратов витамина D — кальцифедиола, кальцитриола, дигидротахистерола и альфакальцидола. Однако эти препараты метаболизируются быстро, и потому продолжительность гиперкальциемии после прекращения их приема меньше, чем после прекращения приема эргокальциферола и холекальциферола.

- 3. Лечение.** Отменяют препараты витамина D и ограничивают потребление кальция с пищей. Иногда применяют кортикостероиды, блокирующие действие витамина D на

тонкую кишку и кости, например преднизон. При тяжелой гиперкальциемии показана инфузия жидкостей и фуросемид для усиления экскреции кальция. Кратковременный эффект дают инъекции кальцитонина.

Метаболические болезни костей

Эти болезни можно разделить на две группы. К первой относятся рахит, почечная остеодистрофия и остеопороз. Эти заболевания вызваны **системными нарушениями** обмена кальция и фосфора. Вторая группа включает заболевания, обусловленные **первичными метаболическими дефектами костной ткани**. В эту группу входят несовершенный остеогенез (нарушение структуры коллагена типа I) и остеопетроз (отсутствие или недостаточность остеокластов).

V. Рахит

А. Определение. Рахит — это поражение скелета у детей, вызванное недостаточной минерализацией костной ткани.

Б. Классификация и этиология. Типы и формы рахита, а также их причины перечислены в табл. 26.5. Самые распространенные формы болезни детально описаны ниже (см. гл. 26, пп. V.Ж—Л).

В. Патогенез. Нарушение минерализации костной ткани при рахите вызвано дефицитом кальция, фосфора или обоих веществ во внеклеточной жидкости.

1. Дефицит кальция может быть обусловлен дефицитом витамина D, дефектами метаболизма витамина D либо резистентностью клеток-мишеней к $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Все эти нарушения приводят к снижению всасывания кальция в кишечнике и его мобилизации из костной ткани. Возникающая **гипокальциемия** стимулирует секрецию ПТГ. При умеренном дефиците витамина D ПТГ постепенно нормализует уровень кальция во внеклеточной жидкости за счет усиления резорбции костной ткани, но одновременно подавляет реабсорбцию фосфата в проксимальных почечных канальцах. В результате развивается **гипофосфатемия**. Когда концентрация фосфата во внеклеточной жидкости падает ниже критического уровня, нарушается образование аморфного фосфата кальция и кристаллов гидроксиапатита в органическом матриксе. При тяжелом дефиците витамина D ПТГ не может нормализовать уровень кальция во внеклеточной жидкости и потому гипофосфатемия сочетается с гипокальциемией.
2. Причиной рахита может быть **первичная гипофосфатемия**, обусловленная изолированными генетическими дефектами канальцевой реабсорбции фосфата, а также гипофосфатемия при врожденных и приобретенных заболеваниях почек, например при разных вариантах синдрома Фанкони.
3. Еще одна причина нарушения минерализации костной ткани — **ацидоз**, обусловленный гипофосфатемией или заболеваниями почек (например, почечный канальцевый ацидоз). Ацидоз препятствует отложению кристаллов гидроксиапатита и аморфного фосфата кальция в органическом матриксе.

Г. Патоморфологические и рентгенологические признаки

1. **В эпифизах трубчатых костей** из-за накопления неминерализованного хряща резко расширяются зоны предварительного обызвествления. В норме их ширина не превышает 1 мм, а при рахите достигает 8—10 мм. На рентгенограммах выявляется разрежение зон предварительного обызвествления; дистальные отделы метафизов и эпифизы имеют изъеденные очертания; расстояние между ядрами оссификации в диафизах и эпифизах увеличено (см. рис. 26.3). Поражения эпифизов приводят к замедлению роста трубчатых костей в длину и к патологии суставов.

- 2. В диафизах трубчатых костей** нарушается формирование компактного вещества. Под надкостницей образуются прослойки неминерализованного органического матрикса. На рентгенограммах они выглядят как полосы просветления. Иногда выявляются зоны перестройки Лоозера. Трубчатые кости теряют жесткость и прочность.
- 3. В плоских костях** поражается как компактное, так и губчатое вещество. Поэтому плоские кости, особенно у грудных детей, размягчаются и легко деформируются даже при незначительных нагрузках.
4. Локальные отложения неминерализованного матрикса на поверхности плоских костей и метафизов трубчатых костей превращаются в **остеофиты** (рахитические «браслеты» и «четки»).

Д. Клиническая картина

- 1. Скелет.** Если рахит начинается в грудном возрасте, в первую очередь поражаются кости черепа. По краям родничков и по ходу швов при пальпации определяются размягчения. Характерны плоский затылок, выступающий («олимпийский») лоб, бугры на темени. После 3 мес проявляются изменения грудной клетки: на реберно-грудинных сочленениях образуются утолщения — четки, а по линии прикрепления диафрагмы — гаррисонова борозда. При тяжелом рахите грудная клетка вместе с грудиной выступает вперед (куриная грудь). После 6—8 мес деформируются трубчатые кости и суставы рук и ног. Утолщаются эпифизы костей предплечья (браслеты); на фалангах пальцев появляются остеофиты, которые выглядят как бусы. Самые типичные деформации ног — Х-образное (если рахит начинается в возрасте до 3 лет) либо О-образное искривление (если болезнь возникает в школьном возрасте).
- 2. ЦНС.** Из-за деформации суставов и слабости связок задерживается моторное развитие. Дети, больные рахитом, садятся, встают и начинают ходить позднее, чем обычно. При тяжелой гипокальциемии могут возникать судороги, ларингоспазм или бронхоспазм.
- 3. Другие органы.** Вследствие гипотонии мышц передней брюшной стенки увеличивается и выпячивается живот. При деформации грудной клетки отмечается одышка, повышается риск пневмонии. Из-за застоя в воротной системе печени могут увеличиваться печень и селезенка.

Е. Диагностика

- 1. Клинический диагноз** в большинстве случаев несложен и основан на данных анамнеза, физикального исследования и осмотра. Для оценки тяжести заболевания иногда требуется рентгенологическое исследование.
- 2. Дифференциальный диагноз.** Для выяснения причины рахита определяют уровни кальция, фосфата, ПТГ и метаболитов витамина D в сыворотке и уровни кальция и фосфата в моче (табл. 26.6).

Ж. Витамин-D-дефицитный рахит. Активный метаболит витамина D — $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ — стимулирует всасывание кальция в кишечнике, усиливает резорбцию костной ткани и подавляет секрецию ПТГ. $25(\text{OH})\text{D}_3$ также стимулирует всасывание кальция, хотя и слабее, чем $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Поэтому дефицит $25(\text{OH})\text{D}_3$ или $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ приводит к нарушениям образования костной ткани. Источники витамина D и пути его метаболизма показаны на рис. 26.4. Для витамин-D-дефицитного рахита характерны боли в костях и мышечная гипотония. Из-за этого грудные дети не встают на ноги, а дети, уже научившиеся ходить, могут потерять этот навык. Еще один признак витамин-D-дефицитного рахита — гипокальциемия, проявляющаяся тетанией и судорогами.

- 1. Дефицит витамина D в пище и недостаточная инсоляция** были основными причинами рахита в европейских странах в прошлом веке. В наше время рахит, обусловленный этими причинами, встречается главным образом в слаборазвитых странах. Однако в последние годы в США было описано несколько случаев рахита у грудных детей при длительном естественном вскармливании. Матери таких детей, как правило, были вегетарианками и получали мало витамина D с пищей. Рахит чаще возникает у негров, возможно, из-за пониженной способности сильно пигментированной кожи синтезировать холекальциферол под действием солнечного света.
- 2. Заболевания печени и ЖКТ** — самая частая причина рахита в Северной Америке, Канаде, Австралии и европейских странах. При этих заболеваниях нарушено образование хиломикронов в слизистой кишечника. Поскольку витамин D транспортируется из слизистой в кровь в составе хиломикронов, его всасывание также нарушается.
 - а. Атрезия желчных протоков** вызывает холестаз. В результате подавляются синтез $25(\text{OH})\text{D}_3$ в печени, его экскреция с желчью и повторное усвоение в кишечнике. Кроме того, заболевания печени и желчных путей сопровождаются стеатореей, которая затрудняет всасывание витамина D. Таким образом, при нарушениях печеночно-кишечного кругооборота теряются как экзогенный витамин D, так и эндогенный $25(\text{OH})\text{D}_3$.
 - б. Целиакия** (глютеновая энтеропатия) и врожденные аномалии кишечника приводят к снижению всасывания витамина D в тонкой кишке.
- 3. Противосудорожные средства** фенобарбитал и фенитоин усиливают распад витамина D в печени и экскрецию $25(\text{OH})\text{D}_3$ с желчью. Кроме того, фенитоин подавляет всасывание кальция в кишечнике и активность остеобластов. Поэтому у детей, длительно принимающих эти препараты, нередко отмечается витамин-D-дефицитный рахит. Пока не выяснено, при каких дозах противосудорожных препаратов и при какой длительности лечения возникает рахит. Риск рахита особенно высок у детей с эпилепсией при дефиците витамина D в пище и при недостаточной инсоляции. Таким детям с профилактической целью назначают 400—1000 ед/сут эргокальциферола или холекальциферола (2—3 таблетки поливитаминов).
- 4. Профилактика и лечение**
 - а.** Основной способ предупреждения витамин-D-дефицитного рахита — правильное питание и достаточная инсоляция. Для медикаментозной профилактики применяют холекальциферол в дозе 400 ед/сут внутрь в виде таблеток или пищевых добавок. Профилактическая доза холекальциферола может быть и меньшей: она зависит от инсоляции и времени года.
 - б.** При подтвержденном витамин-D-дефицитном рахите, если нет нарушений всасывания, назначают холекальциферол или эргокальциферол в дозах 1600—2000 ед/сут. Если всасывание нарушено, доза может достигать 10 000 ед/сут. Лечение продолжается 1—3 мес. После исчезновения симптомов рахита переходят на поддерживающую дозу 400 ед/сут. Дозы подбирают индивидуально, не допуская гиперкальциемии. Для этого регулярно определяют уровень кальция в сыворотке и моче. При уровне общего кальция в сыворотке $> 2,8$ ммоль/л и суточной экскреции кальция $> 3,5$ ммоль препараты витамина D отменяют и пересматривают план лечения.
 - в.** Чтобы предупредить деформации костей, грудному ребенку не дают слишком рано вставать и слишком много ходить.

- г. При тяжелых поражениях скелета может потребоваться ортопедическое лечение, вплоть до хирургических вмешательств.

3. Рахит недоношенных

1. Этиология

- а. У недоношенных рахит чаще всего возникает на фоне парентерального питания из-за дефицита кальция и фосфора в питательной смеси. Другая возможная причина: гипокальциемия и гипофосфатемия у матери.
- б. Рахит нередко развивается и у доношенных **маловесных новорожденных**, если они получают только грудное молоко. Дело в том, что содержание кальция и фосфора в грудном молоке не соответствует очень быстрому росту скелета у маловесного ребенка.

2. Лечение

- а. В рацион включают **кальций** в виде кальция глюконата или кальция глюбионата в дозе 60 мг/кг/сут (в пересчете на кальций) и **фосфор** в виде фосфата калия в дозе 30 мг/кг/сут (в пересчете на фосфор). Раннее назначение этих препаратов маловесным новорожденным позволяет **предупредить** рахит.
- б. При рахите у недоношенных и маловесных новорожденных уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке повышен из-за дефицита фосфора. Поэтому такие больные не нуждаются в лечении витамином D (при достаточном содержании кальция и фосфора в рационе). Они должны получать обычные количества витамина D: не более 400 ед/сут.

И. Гипофосфатемический рахит

1. **Этиология и патогенез.** Этот тип рахита по распространенности занимает второе место после витамин-D-дефицитного рахита. Если больной ребенок получает достаточные количества витамина D с пищей и нет нарушений всасывания, следует заподозрить гипофосфатемию. Патогенез гипофосфатемического рахита описан выше, в гл. 26, п. V.V. Причины гипофосфатемии (см. также табл. 26.5):

- а. Дефицит фосфора в рационе.
- б. Наследственные и приобретенные нарушения всасывания фосфата в кишечнике.
- в. Наследственные дефекты реабсорбции фосфата в проксимальных почечных канальцах. Характерный признак рахита, вызванного такими дефектами, — его резистентность к препаратам витамина D. Поэтому заболевания этой группы объединяют под названием витамин-D-резистентный рахит.
- г. Приобретенная дисфункция проксимальных почечных канальцев, например при мезенхимных опухолях, вторичном синдроме Фанкони, синдроме Мак-Кьюна—Олбрайта, ХПН.

2. **Витамин-D-резистентный рахит** (синонимы: семейный гипофосфатемический рахит, фосфат-диабет, синдром Олбрайта—Баттлера—Блумберга)

- а. **X-сцепленный гипофосфатемический рахит** — самое распространенное заболевание из этой группы и одна из самых частых форм гипофосфатемического рахита. Заболеваемость среди детей составляет 1:25 000. X-сцепленный гипофосфатемический рахит обусловлен мутациями генов, локализованных на Xp22 и контролирующих активность Na/P-переносящего белка в почечных канальцах и в эпителии кишечника. Генетический дефект приводит к нарушению реабсорбции фосфата в почках и его всасывания в кишечнике. У мальчиков болезнь протекает тяжелее, чем у девочек, поскольку мальчики гемизиготны, а девочки гетерозиготны по мутантному гену.

Заболевание проявляется на первом году жизни, когда ребенок начинает ходить. Основные симптомы — задержка роста и деформация костей ног. Мышечная гипотония нехарактерна. Легкая форма заболевания у девочек проявляется только задержкой роста и гипофосфатемией. Иногда заболевание у ребенка проходит без лечения, но возобновляется во взрослом возрасте, например во время беременности и лактации. Биохимические признаки: гипофосфатемия, нормокальциемия, уменьшенное отношение канальцевая реабсорбция фосфата/СКФ, аминоацидурии нет. Хотя гипофосфатемия должна была бы стимулировать синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, его уровень в сыворотке нормальный или понижен. Кроме того, синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ не усиливается под влиянием ПТГ. Поэтому предполагают, что при X-сцепленном гипофосфатемическом рахите может быть нарушен и метаболизм витамина D.

б. Аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит проявляется так же, как X-сцепленный гипофосфатемический рахит, но обусловлен дефектом гена на 12p13. При этом заболевании также нарушен транспорт фосфата в почках.

в. Аутосомно-рецессивный гиперкальциурический гипофосфатемический рахит характеризуется гипофосфатемией и нормокальциемией, а также повышенной экскрецией фосфата и кальция. Уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ повышен, поэтому всасывание кальция в тонкой кишке усилено. Уровень ПТГ_{1–84} в сыворотке снижен. Клиническая картина: низкорослость, признаки рахита и остеомаляции; мочекаменная болезнь нехарактерна. Заболевание обусловлено мутациями генов Na/P-переносящих белков на 5-й и 6-й хромосомах.

г. Лечение. Первоначально заболевания этой группы объединяли по признаку резистентности к витамину D и пытались лечить очень высокими дозами витамина D. Когда же выяснилось, что основную роль в их патогенезе играет гипофосфатемия, стали назначать большие дозы препаратов фосфора. В результате у многих больных развивался вторичный гиперпаратиреоз. В настоящее время применяют комбинированное лечение препаратами фосфора и витамина D. Под влиянием витамина D повышается уровень кальция в сыворотке, что предупреждает вторичный гиперпаратиреоз.

Средство выбора при лечении витамин-D-резистентного рахита — **кальцитриол**. Так как этот препарат быстро метаболизируется, снижается риск гиперкальциемии. Кальцитриол назначают внутрь в дозе 0,5—2 мкг/сут и корректируют ее, чтобы избежать гиперкальциемии и усиления экскреции фосфата. Для поддержания нормального уровня фосфора в сыворотке обычно используют фосфат калия либо комбинированные препараты фосфата калия и фосфата натрия. Фосфаты назначают внутрь, по 60—90 мг/кг/сут (в пересчете на фосфор) в 5 приемов. Максимальная суточная доза — 1250 мг фосфора. Во время лечения регулярно проводят УЗИ почек для выявления мочекаменной болезни. У некоторых больных лечение вызывает гиперпаратиреоз.

3. Синдром Фанкони у новорожденных и детей младшего возраста. Синдром Фанкони — это комплекс биохимических и клинических проявлений поражения проксимальных почечных канальцев. При синдроме Фанкони нарушена канальцевая реабсорбция фосфата, глюкозы, аминокислот и бикарбоната. Потеря фосфора приводит к рахиту (у детей старшего возраста и взрослых — к остеомаляции), а потеря аминокислот и бикарбоната — к метаболическому ацидозу. На фоне ацидоза усиливается резорбция костной ткани и снижается реабсорбция калия и кальция в почках. В результате возникают гипокалиемия и гиперкальциурия.

а. Этиология и патогенез. Описаны семейные и спорадические случаи **первичного изолированного синдрома Фанкони**. Семейные варианты заболевания наследуются аутосомно-рецессивно, аутосомно-доминантно либо сцепленно с X-хромосомой. Однако чаще всего синдром Фанкони оказывается компонентом наследственных болезней, при которых поражаются проксимальные почечные канальцы. К таким заболеваниям относятся цистиноз, тирозинемия типа I, галактоземия, болезнь Вильсона, непереносимость фруктозы. Вторичный синдром Фанкони у детей может быть вызван и другими причинами, например миеломной болезнью.

Иногда в литературе встречается термин **синдром де Тони—Дебре—Фанкони**. Под этим названием объединяют первичный изолированный синдром Фанкони и вторичный синдром Фанкони при наследственных заболеваниях.

б. Клиническая картина. Болезнь обычно начинается в возрасте до 2 лет. Начальные проявления: вялость, потливость, рвота, жажда и полидипсия, мышечная гипотония, запоры. Позже присоединяются симптомы рахита. У всех больных отмечается задержка роста и моторного развития. Если болезнь начинается в возрасте 5—6 лет, то первыми появляются симптомы остеомаляции, деформация костей и гипокалиемические параличи. Биохимические признаки (см. также табл. 26.5): фосфатурия, глюкозурия, аминоацидемия, гипофосфатемия, гипокалиемия, метаболический ацидоз, повышение активности щелочной фосфатазы.

в. Лечение. Увеличивают потребление фосфора с пищей, ограничивают потребление продуктов, включающих серосодержащие аминокислоты, назначают большие дозы витамина D. Начальная доза эргокальциферола составляет обычно 20 000 ед/сут. Чтобы предупредить гиперкальциемию, регулярно определяют уровень кальция в сыворотке и моче. Вторичный синдром Фанкони проходит после излечения основного заболевания. Самое распространенное наследственное заболевание, сопровождающееся синдромом Фанкони, — цистиноз. В последнее время для лечения цистиноза применяют меркаптамин для приема внутрь. Этот препарат подавляет накопление цистина в тканях, в том числе — в проксимальных почечных канальцах.

К. Витамин-D-зависимый рахит типа I (синонимы: витамин-D-зависимый рахит, тип Прадера; псевдовитамин-D-дефицитный рахит). Это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное отсутствием или недостаточностью 1-альфа-гидроксилазы в почечных канальцах. Этот фермент превращает $25(\text{OH})\text{D}_3$ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Витамин-D-зависимый рахит типа I по клиническим проявлениям напоминает рахит, вызванный дефицитом витамина D в пище, но для лечения требуются более высокие дозы эргокальциферола (10 000—30 000 ед/сут). Диагностические критерии: симптомы рахита; уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке нормальный, а уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ понижен; гипокальциемия не устраняется обычными дозами холекальциферола (400—1000 ед/сут) или эргокальциферола (3000—5000 ед/сут). Лечение: кальцитриол внутрь в дозе 0,5—3 мкг/сут.

Л. Витамин-D-зависимый рахит типа II (синонимы: витамин-D-зависимый рахит, тип Брукса; наследственный $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -резистентный рахит). Наследование аутосомно-рецессивное; описаны спорадический и семейный варианты. Причина заболевания — дефект рецепторов $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в клетках-мишенях. Характерные признаки: алопеция; уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке повышен в 5—50 раз. У ряда больных уровень $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке низкий или вообще не определяется. Иногда отмечается недостаточность 24(OH)-25-гидроксилазы. Для лечения применяют большие дозы

эргокальциферола (40 000—80 000 ед/сут внутрь) или кальцитриола (10—25 мкг/сут внутрь) вместе с препаратами кальция.

VI. Почечная остеоодистрофия. Под этим названием объединяют различные поражения костной ткани при ХПН.

А. Патогенез. При почечной недостаточности снижаются синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и экскреция фосфата. Из-за падения уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке подавляется всасывание кальция в кишечнике. В результате возникают гипокальциемия и гиперфосфатемия и, как следствие, вторичный гиперпаратиреоз. Таким образом, главные факторы патогенеза почечной остеоодистрофии — это дефицит $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, гипокальциемия и избыток ПТГ. При тяжелой почечной недостаточности к ним присоединяются почечный канальцевый ацидоз и потеря белка.

Б. Варианты поражений костной ткани

1. Остеомаляция (рахит) вызвана дефицитом $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

2. Фиброзно-кистозный остит вызван избытком ПТГ.

3. Остеопороз обусловлен гипокальциемией, избытком ПТГ, канальцевым ацидозом и потерей белка.

4. Любые комбинации этих поражений.

В. Клиническая картина. Почечная остеоодистрофия проявляется задержкой роста и деформациями костей. Эти нарушения отмечаются у детей даже при умеренном нарушении функции почек (при СКФ от 25 до 50 мл/мин/1,73 м²). При рентгенологическом исследовании выявляются поднадкостничные эрозии фаланг и эрозии метафизов длинных трубчатых костей. При биопсии костной ткани обнаруживают фиброз и обширные зоны резорбции. Разрушение эпифизов, особенно бедренных костей, может привести к некрозу головок костей.

Г. Лечение (см. также гл. 25, п. X). Профилактика и лечение почечной остеоодистрофии должны быть включены в план терапии ХПН. Основные задачи лечения: устранение гипокальциемии, гиперфосфатемии и ацидоза; восстановление минерализации костной ткани. Для нормализации уровня кальция в сыворотке назначают эргокальциферол, холекальциферол либо кальцитриол. При этом больной должен получать достаточные количества кальция с пищей. При гиперфосфатемии ограничивают поступление фосфора с пищей и назначают средства, связывающие фосфат, например карбонат кальция. Невсасывающиеся антациды, содержащие гидроксид алюминия, назначать не рекомендуется, поскольку алюминий может накапливаться в костной ткани и усиливать остеомаляцию.

VII. Остеопороз (см. также гл. 25, п. VI)

А. Общие сведения. Остеопороз — это потеря основного вещества кости (органического матрикса вместе с минеральными веществами), обусловленная низкой активностью остеобластов. Основной дефект при остеопорозе — истончение балок губчатого вещества кости и компактного вещества. При остеопорозе нарушается связь между пересекающимися балками; отдельные балки перфорируются и могут ломаться. В отличие от остеомаляции, при остеопорозе минерализация костной ткани не нарушена, поэтому кости не деформируются, но становятся хрупкими.

Б. Классификация и этиология. Принято различать первичный и вторичный остеопороз. Первичный остеопороз обусловлен первичными нарушениями перестройки костной ткани и у детей встречается редко. При вторичном остеопорозе потеря костной ткани может быть вызвана множеством причин. Самые распространенные причины вторичного остеопороза у детей: длительная обездвиженность после тяжелой травмы, лечение кортикостероидами, злокачественные новообразования (в частности, лейкоз или нейробластома). Нередко остеопороз бывает компонентом наследственных

синдромов. Например, при синдроме Тернера остеопороз возникает более чем у половины больных старше 18 лет. Характеристика типов остеопороза у детей дана в табл. 26.7.

В. Юношеская форма идиопатического остеопороза. Это заболевание поражает мальчиков и девочек в препубертатном периоде. Этиология и патогенез не выяснены. Болезнь проявляется компрессионными переломами одного или нескольких позвонков (обычно поясничных) либо переломами длинных костей. Переломы длинных костей возникают даже при небольших нагрузках или травмах. При рентгенографии и денситометрии костей обнаруживают потерю костной массы без нарушения минерализации. Биохимических нарушений при этом заболевании нет. Диагноз устанавливают методом исключения. В первую очередь исключают гипогонадизм, наследственные синдромы и несовершенный остеогенез. Прогноз благоприятный: все проявления остеопороза полностью исчезают вскоре после начала полового созревания, возможно, за счет действия половых гормонов. Тем не менее в активном периоде болезни поражения скелета могут приводить к инвалидизации. Специфическая терапия не разработана. При тяжелых поражениях скелета прибегают к ортопедическому лечению (корсеты, шинирование, гипсовые повязки), однако иммобилизация может привести к еще большей потере костной ткани.

VIII. Несовершенный остеогенез. Это группа наследственных болезней, характеризующихся генерализованной остеопенией и хрупкостью костей. При всех типах несовершенного остеогенеза повышен риск переломов даже при незначительных нагрузках и травмах.

А. Этиология. Несовершенный остеогенез обусловлен мутациями, нарушающими первичную структуру, синтез или сборку коллагена I типа. Этот тип коллагена входит в состав рыхлой и плотной соединительной ткани, но преобладает в костной ткани. Поэтому самые тяжелые поражения при несовершенном остеогенезе — это поражения костей.

Б. Классификация (см. табл. 26.8). Несовершенный остеогенез делят на типы и подтипы, которые различаются по этиологии, патогенезу и клиническим проявлениям. Современная классификация создана Д. Силленсом (D. Silience) на основе данных о структуре, синтезе и генетических дефектах коллагена. Классификация Силленса вытеснила ранние классификации, в которых применялись термины «врожденный» и «поздний» несовершенный остеогенез, а также другие описательные и эпонимические названия.

В. Генетика. Все типы несовершенного остеогенеза обусловлены точечными мутациями генов, кодирующих цепи проальфа1 и проальфа2 коллагена I типа. Если мутации затрагивают N-конец этих цепей, течение болезни легкое или умеренное (несовершенный остеогенез подтипов IA, IB, IVA и IVB). Если нарушается структура срединного или C-концевого фрагментов коллагена, болезнь протекает очень тяжело и приводит к внутриутробной гибели плода или смерти ребенка вскоре после рождения (несовершенный остеогенез типов II и III). Особенности наследования разных типов несовершенного остеогенеза указаны в табл. 26.8. Большинство случаев несовершенного остеогенеза типа II — спорадические. Они обусловлены аутосомно-доминантными мутациями, вновь возникающими в первичных половых клетках родителей. Повторный риск рождения больного ребенка в таких семьях составляет 7%. Это свидетельствует о гонадном мозаицизме одного из родителей (см. гл. 4, пп. V—VII). Закономерности наследования разных типов несовершенного остеогенеза необходимо учитывать при медико-генетическом консультировании и пренатальной диагностике.

Г. Клиническая картина зависит от типа заболевания, возраста его проявления и от тяжести поражения скелета и других органов. Если болезнь выявлена у новорожденного, то это, скорее всего, **несовершенный остеогенез типа II** (традиционное название — врожденный несовершенный остеогенез). Прогноз в этом случае крайне неблагоприятный. При несовершенном остеогенезе типа II ребенок рождается со множественными переломами длинных трубчатых костей; после заживления переломов кости укорачиваются, утолщаются и деформируются. Рождение мертвого плода или ранняя смерть новорожденного обычно вызваны дыхательной недостаточностью или повреждением ЦНС. При несовершенном остеогенезе типа III переломы отмечаются реже; нет врожденного укорочения и деформаций конечностей. Такие дети обычно живут несколько лет, причем деформации длинных костей прогрессируют (см. рис. 26.5). И в этом случае непосредственной причиной смерти обычно бывает дыхательная недостаточность. Несовершенный остеогенез типов I и IV протекает не так тяжело. Больные доживают до пожилого возраста. Повышенная ломкость костей сопровождается слабостью и разболтанностью суставов, кровоподтеками и кондуктивной тугоухостью (обусловленной плохой костной проводимостью). Для подтипов IB и IVB характерна дисплазия зубов, а именно нарушение развития эмали и дентина (*dentinogenesis imperfecta*). Зубы имеют янтарный, желто-коричневый или голубоватый цвет из-за нарушения образования дентина. Постоянные зубы нередко колоколообразные, суженные у шейки. Отличительная черта несовершенного остеогенеза типа I — устойчивая голубая окраска склер. Несовершенный остеогенез типа IV по клинической картине сходен с несовершенным остеогенезом типа I, но у детей младшего возраста склеры имеют нормальный белый цвет. При оценке окраски склер надо помнить, что голубые склеры могут быть и у здоровых новорожденных и грудных детей.

Д. Диагноз. Множественные спонтанные переломы и деформации трубчатых костей заставляют заподозрить несовершенный остеогенез. Если переломы и деформации сочетаются с голубыми склерами, нарушением развития зубов или с несовершенным остеогенезом в семейном анамнезе, диагноз почти не вызывает сомнений. Исключают хондродисплазии, гипофосфатазию, злокачественные новообразования, авитаминоз D, жестокое обращение с ребенком.

Е. Лечение. Специфические методы лечения не разработаны. Применяют препараты витамина D, соматропин, кальцитонин, цинк, фториды, дифосфонаты, однако не доказано, что они уменьшают ломкость костей. Используют также ортопедические методы лечения.

IX. Остеопетроз

А. Общие сведения. Под этим названием объединяют группу наследственных и спорадических заболеваний, характеризующихся **разрастанием костной ткани**. Причина остеопетроза — нарушение резорбции костной ткани, обусловленное функциональными дефектами **остеокластов**.

Б. Клиническая картина

1. Остеопетроз у новорожденных и грудных детей — это тяжелое аутосомно-рецессивное заболевание. Во время внутриутробного развития компактное вещество костей врастает в костномозговые полости и замещает губчатое вещество. В результате угнетается костномозговое и усиливается экстрамедуллярное кроветворение. Поэтому у новорожденных и грудных детей остеопетроз проявляется в первую очередь панцитопенией, гепатоспленомегалией и увеличением лимфоузлов (см. рис. 26.6 и рис. 26.7). Кроме того, сужаются отверстия черепа и сдавливаются

черепные нервы, что приводит к слепоте и тугоухости. Из-за большого веса головы нарушается моторное развитие. Больные обычно не доживают до 10 лет.

2. У детей старшего возраста и подростков болезнь может быть как спорадической, так и наследственной (с аутосомно-доминантным наследованием) и протекает не так тяжело. Иногда остеопетроз выявляют случайно при рентгенологическом исследовании. В других случаях болезнь обнаруживают при обследовании по поводу патологических переломов, боли в костях, остеомиелита, поражений черепных нервов.

В. Лабораторная и инструментальная диагностика. Характерны гипокальциемия, гипофосфатемия и повышение уровня ПТГ в сыворотке (вторичный гиперпаратиреоз). Всасывание кальция в кишечнике усилено, но гипокальциемия тем не менее сохраняется, поскольку ПТГ не активирует остеокласты. При рентгенографии и денситометрии костей обнаруживают их равномерное уплотнение и увеличение костной массы; компактное и губчатое вещество имеют одинаковую плотность. При гистологическом исследовании биоптатов кости выявляются толстые прослойки неминерализованного органического матрикса, иногда встречаются признаки остеомалации (рахита). Количество остеокластов нормальное или даже увеличенное, но они малоактивны.

Г. Лечение

1. **Экспериментальные модели.** Теоретически возможны следующие подходы к лечению остеопетроза:

- а. Поскольку остеокласты — это клетки моноцитарно-макрофагального ростка, можно стимулировать пролиферацию и дифференцировку собственных гемопоэтических клеток — предшественников остеокластов.
- б. Можно активировать собственные остеокласты цитокинами.
- в. Можно заместить дефектные остеокласты нормальными путем трансплантации гемопоэтических клеток.

В опытах на грызунах с генетически детерминированным остеопетрозом (мыши *ор/ор* и крысы *tl/tl*) показали, что болезнь может быть излечена путем инъекций макрофагального колониестимулирующего фактора. У животных других линий удалось активировать остеокласты с помощью интерферона гамма. Остеопетроз у мышей линии *gray-lethal* исчезает после трансплантации клеток селезенки или костного мозга.

2. **Трансплантация костного мозга** HLA-идентичных доноров в настоящее время все шире применяется для лечения новорожденных и грудных детей с тяжелым остеопетрозом. У нескольких реципиентов лечебный эффект трансплантации сохранялся в течение 4 лет.
3. Имеются сообщения об успешном лечении остеопетроза макрофагальным колониестимулирующим фактором, интерфероном гамма, кальцитриолом и ПТГ.

Литература

1. Broner CW, et al. Hypermagnesemia and hypocalcemia as predictors of high mortality in critically ill pediatric patients. *Crit Care Med* 18:921, 1990.
2. Burritt MF, et al. Pediatric reference intervals for 19 biologic variables in healthy children [see comments] *Mayo Clin Proc* 65:329, 1990.
3. Byers PH, et al. Osteogenesis imperfecta: Translation of mutation to phenotype. *J Med Genet* 28:433, 1991.
4. Clark AG, et al. Safety and efficacy of calcium carbonate in children with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 4:539, 1989.
5. Coccia PF, et al. Successful bone marrow transplantation for infantile malignant osteopetrosis. *New Engl J Med* 300:701, 1980.
6. Cohn DH, et al. Recurrence of lethal osteogenesis imperfecta due to parental mosaicism for a dominant mutation in a human type I collagen gene (COL1A1). *Am J Hum Genet* 46:591, 1990.
7. Colletti RB, et al. Detection of hypocalcemia in susceptible neonates: The Q-oTc Interval. *New Engl J Med* 290:931, 1974.
8. Culler FL, et al. Impaired calcitonin secretion in patients with Williams syndrome. *J Pediatr* 107:720, 1985.
9. Dent CE, Friedman M. Idiopathic juvenile osteoporosis. *Q J Med* 34:177, 1966.
10. Forman DT, Lorenzo L. Ionized calcium: Its significance and clinical usefulness. *Ann Clin Lab Sci* 21:297, 1991.
11. Garabedian M, et al. Elevated plasma 1,25 dihydroxyvitamin D concentrations in infants with hypercalcemia and an elfin facies. *New Engl J Med* 312:948, 1985.
12. Gershanick JJ, et al. The association of hypocalcemia and recurrent apnea in premature infants. *Am J Dis Child* 113:646, 1972.
13. Gertner JM, Disorders of bone and mineral metabolism. In BE Clayton, JM Round, (eds) *Chemical Pathology and the Sick Child*. Oxford: Blackwell, 1984. P. 367.
14. Gertner JM, Root L. Osteogenesis Imperfecta. In JM Lane (ed) *Pathologic Fractures in Metabolic Bone Disease*. *Orthopedic Clin N Am* 20:151, 1990.
15. Glorieux FH, et al. Induction of bone resorption by parathyroid hormone in congenital malignant osteopetrosis. *Metab Bone Dis Relat Res* 3:143, 1981.
16. Hochman N, et al. Reversal of immune dysfunction in osteopetrotic rats by interferon-gamma: Augmentation of macrophage Ia expression and lymphocyte interleukin-2 production and proliferation. *Cell Immunol* 137:14, 1991.
17. Holland PC, et al. Prenatal deficiency of phosphate, phosphate supplementation, and rickets in very-low-birthweight infants. *Lancet* 335:697, 1990.
18. Hughes MR, et al. Point mutations in the human vitamin D receptor gene associated with hypocalcemic rickets. *Science* 242:1702, 1988.
19. Key L, et al. Treatment of congenital osteopetrosis with high-dose calcitriol. *N Engl J Med* 310:409, 1984.
20. Key LL Jr, et al. Long-term treatment of osteopetrosis with recombinant human interferon gamma. *N Engl J Med* 332:1594, 1995.
21. Krabbe S, et al. Bone mineral homeostasis, bone growth, and mineralization during years of pubertal growth: A unifying concept. *Arch Dis Child* 57:359, 1982.
22. Lajeunesse D, et al. Demonstration of an osteoblast defect in two cases of human malignant osteopetrosis. Correction of the phenotype after bone marrow transplant. *J Clin Invest* 98:1835, 1996.

23. Levine MA, et al. Deficient activity of guanine nucleotide regulatory protein in erythrocytes from patients with pseudohypoparathyroidism. *Biochem Biophys Res Comm* 94:1319, 1980.
24. Madyastha PR, et al. Cytophilic immunoglobulin G binding on neutrophils from a child with malignant osteopetrosis who developed fatal acute respiratory distress mimicking transfusion-related acute lung injury. *Am J Hematol* 53:196, 1996.
25. Marini JC, et al. Evaluation of growth hormone axis and responsiveness to growth stimulation of short children with osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet* 45:261, 1993.
26. Marx SJ, et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia: Mild expression of the gene. *Am J Med* 78:15, 1985.
27. Matsuoka LY, et al. Racial pigmentation and the cutaneous synthesis of vitamin D. *Arch Dermatol* 127:536, 1991.
28. McLean FC, Hastings AB. Clinical estimation and significance of calcium ion concentration in the blood. *Am J Med Sci* 189:601, 1935.
29. Nesbit T, et al. Crosstransplantation of kidneys in normal and hyp mice. Evidence that the hyp mouse phenotype is unrelated to an intrinsic renal defect. *J Clin Invest* 89:1453, 1992.
30. Nussbaum SR, et al. Highly sensitive two-site immunoradiometric assay of parathyrin, and its clinical utility in evaluating patients with hypercalcemia. *Clin Chem* 33:1364, 1987.
31. Osborne LR, et al. Identification of genes from a 500-kb region at 7q11.23 that is commonly deleted in Williams syndrome patients. *Genomics* 36:328, 1996.
32. Patten JL, et al. Mutation in the gene encoding the stimulatory G protein of adenylate cyclase in Albright's hereditary osteodystrophy. *N Engl J Med* 322:1412, 1990.
33. Payne RB, et al. Letter: Correction of plasma calcium measurements. *Br Med J* 1(904):393, 1974.
34. Rowe JC, et al. Nutritional hypophosphatemic rickets in a premature infant fed breast milk. *New Engl J Med* 300:293, 1979.
35. Rowe PS. Molecular biology of hypophosphatemic rickets and oncogenic osteomalacia. *Hum Genet* 94:457, 1994.
36. Russo AF, et al. Characterization of the calcitonin/CGRP gene in Williams syndrome. *Am J Med Genet* 39:28, 1991.
37. Silience DO. Osteogenesis imperfecta: an expanding panorama of variance. *Clin Orthop* 191:11, 1981.
38. Specker BL, et al. Low serum calcium and high parathyroid hormone levels in neonates fed "humanized" cow's milk-based formula. *Am J Dis Child* 145:941, 1991.
39. Stewart AF, et al. Calcium homeostasis in immobilization: An example of resorptive hypercalciuria. *N Engl J Med* 306:1136, 1982.
40. Thoene JG. Cystinosis. *J Inherit Metab Dis* 18:380, 1995.
41. Troughton O, Singh SP. Heart failure and neonatal hypocalcemia. *Br Med J* 4:76, 1972.
42. Verge CF, et al. Effects of therapy in X-linked hypophosphatemic rickets. *N Engl J Med* 325:1843, 1991.
43. Walton RJ, Bijvoet OLM. Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. *Lancet* 2:309, 1975.
44. Zaloga GP. Hypocalcemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 20:251, 1992.

VI. Болезни щитовидной железы

Глава 27. Оценка функции щитовидной железы

П. Сингер

I. Секреция и метаболизм тиреоидных гормонов

А. Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система. Главным стимулятором секреции T_4 и T_3 является **ТТГ**. В свою очередь, секреция ТТГ контролируется двумя механизмами:

1. Пептидный гормон **тиролиберин** образуется в серобугорных ядрах гипоталамуса и поступает в воротную систему гипофиза. Тиролиберин стимулирует синтез и секрецию ТТГ в аденогипофизе.
2. **Тиреоидные гормоны** непосредственно ингибируют секрецию ТТГ по принципу отрицательной обратной связи, воздействуя на тиреотропные клетки аденогипофиза. T_4 и T_3 могут влиять и на секрецию тиролиберина, но является ли их эффект стимулирующим или ингибирующим — неизвестно. Поэтому считается, что основной мишенью отрицательного регуляторного действия T_4 и T_3 является именно аденогипофиз. Регуляторные взаимоотношения в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системе представлены на рис. 27.1.

Кроме тиролиберина и тиреоидных гормонов на секрецию ТТГ прямо или косвенно влияют и многие другие факторы, но их роль не столь значительна.

Б. Свободные и связанные тиреоидные гормоны. T_4 и T_3 присутствуют в сыворотке как в свободной (несвязанной), так и в связанной формах. Гормональной активностью обладают только свободные T_4 и T_3 . Доля свободных гормонов очень мала. Содержание свободного T_4 и свободного T_3 составляет соответственно 0,03 и 0,3% их общего содержания в сыворотке. Преобладающее количество T_4 и T_3 прочно связано с транспортными белками, в первую очередь — с **тироксинсвязывающим глобулином**. На долю тироксинсвязывающего глобулина приходится 75% связанного T_4 и более 80% связанного T_3 . На долю других связывающих белков — **транстиретина** (тироксинсвязывающего преальбумина) и **альбумина** приходится примерно 15 и 10% связанного T_4 соответственно. T_3 не связывается ни с транстиретином, ни с альбумином.

1. Изменения концентраций белков, связывающих тиреоидные гормоны, приводят к изменениям содержания самих T_4 и T_3 . Например, при повышении концентрации тироксинсвязывающего глобулина уровни общего T_4 и общего T_3 в сыворотке возрастают, а при дефиците тироксинсвязывающего глобулина — снижаются. Между общим содержанием T_4 и T_3 и содержанием свободных T_4 и T_3 существует динамическое равновесие. Увеличение концентрации тироксинсвязывающего глобулина вначале приводит к кратковременному снижению свободного T_4 и свободного T_3 . Затем секреция T_4 и T_3 усиливается и их общее содержание в сыворотке повышается до тех пор, пока не восстановится нормальный уровень свободного T_4 и свободного T_3 . Таким образом, **уровни свободных T_4 и T_3 в сыворотке не изменяются**, поэтому не изменяется и интенсивность процессов, регулируемых T_4 и T_3 в тканях-мишенях. Факторы, влияющие на концентрацию тироксинсвязывающего глобулина, перечислены в табл. 27.1.
2. Изменения концентраций транстиретина или альбумина меньше влияют на содержание T_4 и T_3 , поскольку сродство T_4 и T_3 к этим белкам гораздо ниже, чем к тироксинсвязывающему глобулину. Однако недавно был описан **синдром**

семейной дисальбуминемической гипертироксинемии, при котором усиливается связывание T_4 с альбумином (из-за нарушения структуры альбумина). Свободный T_4 при этом синдроме нормальный, а общий T_4 значительно увеличен. Описан также случай повышения уровня транстиретина, при котором общий T_4 был повышен, а свободный T_4 оставался нормальным. Такие нарушения встречаются редко.

В. Периферический метаболизм тиреоидных гормонов

1. Единственным источником T_4 служит щитовидная железа. За сутки секретруется 80—90 мкг T_4 . Около 30% T_4 превращается в T_3 (30 мкг/сут). T_3 образуется путем 5'-монодейодирования внешнего фенольного кольца T_4 . Примерно 80% общего количества T_3 образуется в результате дейодирования T_4 в периферических тканях (главным образом в печени и почках), а 20% секретруется щитовидной железой. Гормональная активность T_3 в 3 раза выше, чем у T_4 .
2. Альтернативный путь метаболизма T_4 — 5-монодейодирование внутреннего фенольного кольца T_4 с образованием позиционного изомера T_3 — **реверсивного T_3** . Последний не обладает гормональной активностью и не тормозит секрецию ТТГ. Реверсивный T_3 образуется главным образом из T_4 ; общая суточная продукция реверсивного T_3 составляет примерно 30 мкг. При всех нарушениях образования T_3 из T_4 содержание реверсивного T_3 в сыворотке возрастает. Факторы, нарушающие превращение T_4 в T_3 , перечислены в табл. 27.2.

II. Методы оценки функции щитовидной железы

А. Лабораторные и инструментальные исследования

1. **Общий T_4** . Самый простой и распространенный способ оценки секреторной функции щитовидной железы — определение общего T_4 в сыворотке с помощью РИА. Однако общее содержание T_4 не всегда точно отражает функциональное состояние щитовидной железы и метаболический статус организма. На уровень общего T_4 влияют изменения концентраций белков, связывающих тиреоидные гормоны. Эти изменения чаще всего наблюдаются при лечении эстрогенами или во время беременности (см. гл. 27, п. I.B.1). Общий T_4 может повышаться или понижаться и при нетиреоидных заболеваниях.
2. **Свободный T_4** — самый точный показатель секреторной активности щитовидной железы и метаболического статуса организма. Прямой метод определения свободного T_4 (равновесный диализ сыворотки с добавлением $^{125}\text{I}-T_4$) сложен, трудоемок и дорог. Поэтому в большинстве лабораторий для оценки свободного T_4 до недавнего времени использовали косвенный показатель — **расчетный свободный T_4** : расчетный свободный T_4 (не имеет размерности) = $T_4 \times$ индекс связывания тиреоидных гормонов, где T_4 — общее содержание T_4 , измеренное методом РИА (мкг%); индекс связывания тиреоидных гормонов = (поглощение $^{125}\text{I}-T_3$ смолой или другим сорбентом в исследуемой сыворотке) / (поглощение $^{125}\text{I}-T_3$ сорбентом в контрольной сыворотке, определяется в каждой лаборатории). Эта формула учитывает зависимость содержания свободного T_4 от концентрации тироксинсвязывающего глобулина. Доказано, что при различных нарушениях функции щитовидной железы изменения расчетного свободного T_4 соответствуют изменениям истинной концентрации свободного T_4 в сыворотке.
3. **Свободный T_3** . Поскольку T_3 связывается с тироксинсвязывающим глобулином, его содержание зависит от концентрации этого белка так же, как содержание T_4 . Поэтому для оценки свободного T_3 используют **расчетный свободный T_3** : расчетный свободный $T_3 = T_3 \times$ индекс связывания тиреоидных гормонов.

4. В последнее время появилось множество наборов для измерения содержания свободных T_4 и T_3 методом ИФА. Этот метод гораздо проще, быстрее и дешевле, чем определение расчетных T_4 и T_3 . Однако далеко не все наборы, имеющиеся в продаже, обеспечивают достаточную чувствительность и специфичность измерений. Поэтому следует пользоваться только теми наборами, которые успешно прошли внешний и внутренний контроль качества.
5. **ТТГ.** Для определения концентрации ТТГ в сыворотке используют РИА, иммунорадиометрический анализ и ИФА. Поскольку два последних метода основаны на применении моноклональных антител к ТТГ, их чувствительность на 2 порядка превышает чувствительность РИА. Современные диагностические наборы позволяют обнаруживать концентрации ТТГ $< 0,01$ мЕ/л, поэтому с их помощью удается выявлять малейшие изменения уровня ТТГ и четко разграничивать тиреотоксикоз и эутиреоз. Такие наборы используют и для выявления лиц с заболеваниями щитовидной железы при массовых обследованиях. Вместе с тем определение ТТГ само по себе не позволяет установить точный диагноз у больных с клиническими признаками дисфункции щитовидной железы; для этого необходимо определять T_4 и T_3 (см. гл. 27, п. III).

Б. Функциональные пробы

1. **Поглощение радиоактивного йода щитовидной железой.** Радиоактивные изотопы йода (^{131}I , ^{123}I) или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетат дают внутрь или вводят в/в. С помощью радиометра измеряют радиоактивность щитовидной железы в любое время между 4 и 24 ч после введения изотопа и рассчитывают поглощение в процентах от введенной дозы. Эта проба дает ценные сведения при дифференциальной диагностике форм тиреотоксикоза с высоким и низким поглощением йода; ее обязательно проводят для подтверждения диагноза диффузного токсического зоба у больных с тиреотоксикозом. Классификация тиреотоксикоза в соответствии с величиной поглощения радиоактивного йода приведена в табл. 27.3.
2. **Пробу с тиролиберином** ранее широко применяли для оценки секреторного резерва ТТГ и степени подавления секреции ТТГ. В настоящее время разработаны высокочувствительные методы определения ТТГ и потому пробу с тиролиберином используют редко. Методика: определяют базальную концентрацию ТТГ в сыворотке, затем быстро вводят в/в 200—500 мкг протирелина и спустя 30 мин вновь определяют концентрацию ТТГ. В норме уровень ТТГ после стимуляции в 2—10 раз превышает базальный уровень ТТГ. При подозрении на вторичный гипотиреоз уровень ТТГ определяют также через 60 и 90 (или 120) мин после введения тиролиберина.
3. **Супрессивная проба с T_3 .** Цель — проверка автономности функции щитовидной железы (т. е. независимости секреции тиреоидных гормонов от ТТГ) при дифференциальной диагностике тиреотоксикоза. Методика: больной принимает стандартную дозу лиотиронина ежедневно на протяжении 7 сут, после чего определяют общий T_4 и измеряют поглощение радиоактивного йода щитовидной железой. В норме оба показателя уменьшаются не менее чем на 50%. При тиреотоксикозе общий T_4 и поглощение радиоактивного йода не снижаются или снижаются незначительно, так как секреция тиреоидных гормонов не зависит от ТТГ. В последнее время эту пробу используют редко, поскольку разработаны чувствительные методы определения содержания ТТГ и скинтиграфии щитовидной железы.

В. Серологические пробы

- 1. Маркеры аутоиммунного поражения щитовидной железы.** К ним относятся аутоантитела к тиреоглобулину, микросомальным антигенам, йодидпероксидазе, тиреостимулирующие и тиреоблокирующие аутоантитела (связываются с рецепторами ТТГ на клетках щитовидной железы), а также аутоантитела к T_4 и T_3 . Роль тиреостимулирующих аутоантител и аутоантител к тиреоглобулину и микросомальным антигенам в дифференциальной диагностике форм гипотиреоза и тиреотоксикоза подробно рассмотрена в гл. 29.
- 2. Маркеры рака щитовидной железы.** Диагностическое значение маркеров рака щитовидной железы, таких, как тиреоглобулин и кальцитонин, обсуждается в гл. 30.

III. Принципы диагностики дисфункции щитовидной железы

А. Гипотиреоз

- 1. Первичный гипотиреоз.** Критерии лабораторного диагноза первичного гипотиреоза: свободный T_4 (или расчетный свободный T_4) ниже нормы, содержание ТТГ в сыворотке выше нормы. Повышение уровня ТТГ — самый убедительный признак первичного гипотиреоза. При легком гипотиреозе общий T_4 может оставаться в пределах нормы, но уровень ТТГ повышен. Состояние, при котором клинические признаки гипотиреоза слабо выражены или отсутствуют, общий T_4 нормальный, а уровень ТТГ повышен, называют **скрытым гипотиреозом**.
- 2. Вторичный гипотиреоз и гипотиреоз, связанный с нетиреоидными заболеваниями.** Низкий общий T_4 на фоне нормального или сниженного содержания ТТГ указывает на вторичный (гипофизарный или гипоталамический) гипотиреоз. В таких ситуациях требуется дифференциально-диагностическое обследование, цель которого — выявление заболевания гипофиза или гипоталамуса. Детальное обследование проводят и в тех случаях, когда необходимо дифференцировать вторичный гипотиреоз от нетиреоидных заболеваний, которые могут сопровождаться снижением общего содержания T_4 на фоне нормального или пониженного уровня ТТГ (см. гл. 29).
- 3.** Определение общего T_3 малоинформативно, так как этот показатель остается нормальным почти у трети больных с гипотиреозом. Схема обследования при подозрении на гипотиреоз представлена на рис. 27.2.

Б. Тиреотоксикоз

- 1.** Для подтверждения диагноза у больных с клиническими признаками тиреотоксикоза достаточно определить **общий T_4 и свободный T_4** . Однако само по себе повышение свободного T_4 ничего не говорит о причинах тиреотоксикоза; может потребоваться исследование поглощения радиоактивного йода щитовидной железой. При подозрении на тиреотоксикоз у больного с нормальным свободным T_4 для подтверждения диагноза определяют уровень ТТГ (см. рис. 27.3).
- 2.** Практически у всех больных с тиреотоксикозом любой этиологии **общий T_3** в сыворотке повышен (при условии, что нет сопутствующего заболевания, нарушающего периферическое превращение T_4 в T_3). Поэтому при диагностике тиреотоксикоза общий T_3 , как правило, не определяют. **Определение T_3 показано в следующих случаях:**
 - а.** При симптомах тиреотоксикоза без повышения (или с незначительным повышением) общего T_4 .
 - б.** При бессимптомном повышении общего T_4 (обнаруженном случайно или при массовом обследовании). У таких больных действительно может быть эутиреоз, а изолированное повышение общего T_4 обусловлено изменениями концентраций белков, связывающих T_4 (см. гл. 27, п. I.Б).

в. Повышение общего T_4 и общего T_3 без тиреотоксикоза может наблюдаться и при редком наследственном заболевании — **генерализованной резистентности к тиреоидным гормонам**. Несмотря на повышение общего T_4 , свободного T_4 , общего T_3 и свободного T_3 , у больных имеется эутиреоз, а у некоторых даже легкий гипотиреоз. В последние годы частота выявления лиц с повышением общего T_4 без тиреотоксикоза постоянно возрастает. Состояния, сопровождающиеся повышением общего T_4 без тиреотоксикоза, перечислены в табл. 27.4.

3. При нечетких или сомнительных клинических признаках тиреотоксикоза рекомендуется определить **ТТГ**, поскольку нормальный уровень ТТГ исключает тиреотоксикоз (кроме редких случаев тиреотоксикоза, обусловленных ТТГ-секретирующей аденомой гипофиза). Сниженный уровень ТТГ подтверждает диагноз тиреотоксикоза (см. рис. 27.2).

В. Псевдодисфункция щитовидной железы. При многих нетиреоидных заболеваниях уровни общего T_4 , общего T_3 и ТТГ в сыворотке изменяются, но клинические признаки дисфункции щитовидной железы отсутствуют, т. е. у больного наблюдается эутиреоз. Изменения лабораторных показателей функции щитовидной железы при нетиреоидных заболеваниях называют псевдодисфункцией щитовидной железы. Таким образом, приходится отличать псевдодисфункцию щитовидной железы от изменений содержания тиреоидных гормонов, обусловленных заболеваниями щитовидной железы. Изменения общего T_4 , общего T_3 и ТТГ при нетиреоидных заболеваниях могут быть обусловлены нарушениями транспорта и периферического метаболизма T_4 и T_3 , нарушениями секреции ТТГ или (в редких случаях) дисфункцией самой щитовидной железы. Чем тяжелее основное заболевание, тем сильнее выражены перечисленные нарушения. Различают два варианта псевдодисфункции щитовидной железы:

1. Псевдодисфункция щитовидной железы с низким T_4

а. T_4 и T_3 . Самое частое и раннее нарушение — это снижение общего T_3 и свободного T_3 из-за торможения превращения T_4 в T_3 . Поскольку при первичном обследовании больного с нетиреоидным заболеванием общий T_3 определяют редко, изолированная псевдодисфункция щитовидной железы с низким T_3 обычно не выявляется. По мере увеличения тяжести заболевания снижаются общий T_4 и свободный T_4 . Существует корреляция между уровнем общего T_4 и прогнозом основного заболевания: чем ниже общий T_4 , тем хуже прогноз. Основная причина снижения T_4 при нетиреоидных заболеваниях — нарушение связывания T_4 с тироксинсвязывающим глобулином. Ингибиторами связывания, по-видимому, являются цитокины (например, фактора некроза опухолей бета или интерлейкина-2).

б. ТТГ. Повышение уровня ТТГ характерно для гипотиреоза, однако уровень ТТГ может быть увеличен и у пожилых людей с нетиреоидными заболеваниями. Концентрация ТТГ в таких случаях, как правило, не достигает 20 мЕ/л, а общий T_4 и свободный T_4 нормальные или чуть ниже нормы. С другой стороны, низкий уровень ТТГ может наблюдаться не только при тяжелых нетиреоидных заболеваниях, но и при тиреотоксикозе. Таким образом, результаты определения ТТГ при нетиреоидных заболеваниях интерпретируют с осторожностью. Вместе с тем нормальное содержание ТТГ позволяет исключить дисфункцию щитовидной железы.

в. Свободный T_4 , как правило, нормальный, что соответствует эутиреозу. Иногда свободный T_4 слегка снижается или повышается, однако величина отклонений

свободного T_4 от нормы при нетиреоидных заболеваниях всегда меньше, чем при гипотиреозе или тиреотоксикозе.

г. Индекс связывания тиреоидных гормонов. При гипотиреозе этот индекс понижен из-за увеличения числа незанятых мест связывания на тироксинсвязывающем глобулине. При нетиреоидных заболеваниях индекс повышен, что определяет ценность данного показателя для дифференциальной диагностики гипотиреоза и псевдодисфункции щитовидной железы с низким T_4 . Мы установили, что повышение индекса связывания тиреоидных гормонов у больных с низким свободным T_4 свидетельствует о нетиреоидном заболевании, а не о гипотиреозе. Исключение составляют больные с дефицитом тироксинсвязывающего глобулина.

2. Псевдодисфункция щитовидной железы с высоким T_4 . Временное повышение общего T_4 наблюдается почти у 20% больных, поступающих в психиатрические клиники. Общий T_4 повышается и при других нетиреоидных заболеваниях, особенно при относительно легких. Обычно через несколько дней общий T_4 нормализуется без лечения. У многих больных обмен веществ усилен, поэтому **следует дифференцировать тиреотоксикоз и псевдодисфункцию щитовидной железы с высоким T_4 .** Для этого определяют следующие показатели:

а. T_3 . При нетиреоидных заболеваниях с повышенным общим T_4 общий T_3 снижен. Нормальный общий T_3 заставляет заподозрить, а повышенный общий T_3 убедительно подтверждает тиреотоксикоз.

б. ТТГ. Нормальный уровень ТТГ исключает, а уровень ТТГ $< 0,2$ мЕ/л подтверждает диагноз тиреотоксикоза.

в. Проба с тиролиберином. Если уровень ТТГ снижен, для исключения тиреотоксикоза рекомендуется проба с тиролиберином. При нетиреоидных заболеваниях концентрация ТТГ после стимуляции тиролиберином возрастает не менее чем в 2 раза.

IV. Влияние лекарственных средств на функцию щитовидной железы. Многие лекарственные средства, применяемые для лечения нетиреоидных заболеваний, существенно изменяют показатели функции щитовидной железы (см. табл. 27.5). Лекарственные средства могут влиять на секрецию ТТГ, синтез или секрецию T_4 и T_3 , содержание белков, связывающих T_4 и T_3 , и их сродство к гормонам, нарушать периферический метаболизм T_4 и T_3 или их поглощение клетками-мишенями, а также всасывание экзогенных тиреоидных гормонов в ЖКТ.

А. Препараты, действующие на секрецию ТТГ

1. Дофамин, применяемый для лечения артериальной гипотонии, подавляет секрецию ТТГ; поэтому низкий уровень ТТГ у больных, получающих дофамин, не имеет диагностического значения. Показано также, что дофамин может снижать до нормы уровень ТТГ у больных с гипотиреозом.

2. Глюкокортикоиды подавляют секрецию ТТГ. Поэтому у больных, получающих глюкокортикоиды, уровень ТТГ нередко снижен.

Б. Препараты, действующие на синтез и секрецию тиреоидных гормонов

1. Подавляющие секрецию

а. Йодсодержащие препараты в норме тормозят секрецию тиреоидных гормонов, подавляя присоединение неорганического йода к тиреоглобулину и образование T_3 и T_4 из моно- и дийодтирозина (**вызванный йодом гипотиреоз**, или феномен Вольфа—Чайкова). У здоровых людей эффект йодсодержащих препаратов исчезает через 1—2 нед. У лиц с заболеванием

щитовидной железы, например хроническим лимфоцитарным тиреоидитом или леченным диффузным токсическим зобом, йодсодержащие препараты могут вызывать гипотиреоз. По данным, полученным в США, примерно у 10% больных, принимающих **амиодарон** (антиаритмический препарат, содержащий большое количество йода), возникает первичный гипотиреоз. При этом установлено, что у большинства больных с гипотиреозом, вызванным амиодароном, имелись аутоиммунные заболевания щитовидной железы.

б. Лития карбонат, используемый в терапии МДП, тормозит секрецию T_3 и T_4 . В результате уровни T_3 и T_4 в сыворотке снижаются, а уровень ТТГ повышается. Назначение лития карбоната совместно с йодсодержащими препаратами может вызвать **тяжелый гипотиреоз**. Как и йодсодержащие препараты, литий сильнее влияет на уровень T_3 и T_4 у лиц с имеющимися или перенесенными заболеваниями щитовидной железы.

2. Усиливающие секрецию

а. Йодсодержащие препараты могут не только снижать, но и усиливать продукцию T_3 и T_4 . Например, у больных с леченным многоузловым токсическим зобом йод может значительно повышать уровни T_4 и T_3 вплоть до тиреотоксикоза (**вызванный йодом тиреотоксикоз**, или феномен йод-Базедов). Дело в том, что у таких больных в щитовидной железе сохраняются автономно функционирующие фолликулы. Вызванный йодом тиреотоксикоз чаще всего наблюдается у людей, переехавших из мест с недостатком йода в воде и пище в места с его достаточным потреблением. Вызванный йодом тиреотоксикоз может встречаться и при назначении йода больным со sporadическим нетоксическим зобом в местах с достаточным потреблением йода.

б. Вызванный йодом тиреотоксикоз может возникать у больных, **постоянно получающих амиодарон**, особенно в местах с относительным недостатком йода в воде и пище.

В. Препараты, действующие на тироксинсвязывающий глобулин

1. Изменяющие концентрацию тироксинсвязывающего глобулина

а. Повышение концентрации тироксинсвязывающего глобулина чаще всего обусловлено приемом эстрогенов и эстрогенсодержащих препаратов.

б. Снижение концентрации тироксинсвязывающего глобулина вызывают андрогены (например, даназол), а также противоопухолевый препарат аспарагиназа.

в. При повышении концентрации тироксинсвязывающего глобулина уровни общего T_4 и общего T_3 возрастают, а при снижении — уменьшаются; уровни свободного T_3 и свободного T_4 при этом не меняются.

2. Изменяющие сродство тироксинсвязывающего глобулина к T_3 и T_4 .

Некоторые лекарственные средства блокируют связывание T_3 и T_4 с тироксинсвязывающим глобулином. Очень сильный эффект оказывает фенитоин. Этот препарат снижает уровень общего T_4 , но не влияет на уровень ТТГ. Поэтому у больных, получающих фенитоин, имеется эутиреоз.

Г. Препараты, действующие на периферический метаболизм тиреоидных гормонов

1. Периферическое дейодирование T_4 . Ряд лекарственных средств угнетает дейодирование T_4 , вследствие чего снижается уровень T_3 . Пропранолол, пропилтиоурацил и глюкокортикоиды подавляют дейодирование главным образом в печени и почках. Натриевая соль иоподовой кислоты, иопановая кислота и амиодарон, по-видимому, тормозят превращение T_4 в T_3 не только в этих органах, но

и в гипофизе. Из-за снижения концентрации T_3 в гипофизе несколько усиливается секреция ТТГ, и в результате уровни общего T_4 и свободного T_4 в сыворотке слегка повышаются. Повышение общего T_4 наблюдается и у больных, получающих большие дозы пропранолола.

2. Поглощение тиреоидных гормонов клетками-мишенями. Фенитоин и фенобарбитал усиливают поглощение T_4 клетками разных тканей и ускоряют метаболизм T_4 . Поэтому больные с гипотиреозом, получающие фенитоин или фенобарбитал, нуждаются в больших, чем обычно, дозах тиреоидных гормонов.

Д. Препараты, действующие на всасывание тиреоидных гормонов в ЖКТ.

Гиполипидемические средства холестирамин и колестипол, а также соевая мука подавляют всасывание экзогенных тиреоидных гормонов, связывая их в кишечнике. Поэтому для лечения больных гипотиреозом, принимающих гиполипидемические средства, могут потребоваться большие, чем обычно, дозы левотироксина.

Литература

1. Blackshear JL, et al. Thyroxine replacement requirements in hypothyroid patients receiving phenytoin. *Ann Intern Med* 99:341, 1983.
2. Borst GC, et al. Euthyroid hyperthyroxinemia. *Ann Intern Med* 98:366, 1983.
3. Casko G, et al. Direct and indirect techniques for free thyroxin compared in patients with nonthyroidal illness: Effect of prealbumin and thyroxin-binding globulin. *Clin Chem* 35:1655, 1989.
4. Cavalieri RR, et al. Serum thyroxine, free T_4 , triiodothyronine, and reverse- T_3 in diphenylhydantoin-treated patients. *Metabolism* 28:1161, 1979.
5. Chopra IJ, et al. Thyroid function in nonthyroidal illnesses. *Ann Intern Med* 98:946, 1983.
6. Emerson CH, et al. Serum thyrotropin and thyroxine concentrations in patients receiving lithium carbonate. *J Clin Endocrinol Metab* 36:338, 1973.
7. Fradkin JE, Wolff J. Iodide-induced thyrotoxicosis. *Medicine* 62:1, 1983.
8. Gamstedt A, et al. Corticosteroids and thyroid function. *Acta Med Scand* 205:379, 1979.
9. Heath H, et al. Conjugated estrogen therapy and tests of thyroid function. *Ann Intern Med* 81:351, 1974.
10. Helfand M, Crapo LM. Screening for thyroid disease. *Ann Intern Med* 112:840, 1990.
11. Kaptein EM, et al. Prolonged dopamine administration and thyroid hormone economy in normal and critically ill subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 51:387, 1980.
12. Larsen PR. Feedback regulation of thyrotropin secretion by thyroid hormones. *N Engl J Med* 306:23, 1982.
13. Lombardi A, et al. Amiodarone and the thyroid. In JH Oppenheimer (ed), *Thyroid Today*. Lincolnshire IL: Boots Pharmaceuticals 13:1, 1990.
14. Melmed S, et al. Hyperthyroxinemia with bradycardia and normal thyrotropin secretion after chronic amiodarone administration. *J Clin Endocrinol Metab* 53:997, 1981.
15. Mooradian AD, et al. Decreased serum triiodothyronine is associated with increased concentrations of tumor necrosis factor. *J Clin Endocrinol Metab* 71:1239, 1990.
16. Nicoloff JT, Spencer CA. The use and misuse of the sensitive thyrotropin assays. *J Clin Endocrinol Metab* 71:553, 1990.
17. Ross DS, et al. The use and limitations of a chemiluminescent thyrotropin assay as a single thyroid function test in an outpatient endocrine clinic. *J Clin Endocrinol Metab* 71:764, 1990.

18. Schimmel M, Utiger RD. Thyroidal and peripheral production of thyroid hormones. *Ann Intern Med* 87:760, 1977.
19. Silva JE. Effects of iodine and iodine-containing compounds on thyroid function. *Med Clin North Am* 69:881, 1985.
20. Simons RJ, et al. Thyroid dysfunction in elderly hospitalized patients: Effect of age and severity of illness. *Arch Intern Med* 150:1249, 1990.
21. Singer PA. Clinical approach to thyroid function testing, in SA Falk (ed), *Thyroid Disease: Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine, and Radiotherapy*. New York: Raven, 1990.
22. Spencer CA, et al. Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab* 70:453, 1990.
23. Stein RB, Price L. Evaluation of adjusted total thyroxine (free thyroxine index) as a measure of thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* 34:225, 1972.
24. Surks MI, et al. American Thyroid Association guidelines for use of laboratory tests in thyroid disorders. *JAMA* 263:1529, 1990.
25. Toft AD. Use of sensitive immunoradiometric assay for thyrotropin in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 63:1035, 1988.
26. Trip MD, et al. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med* 91:507, 1991.
27. Wartofsky L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness; The "euthyroid sick syndrome." *Endocr Rev* 3:164, 1982.
28. Wehmann RE, et al. Suppression of thyrotropin in the low-thyroxine state of severe nonthyroidal illness. *N Engl J Med* 312:546, 1985.
29. Wu S-Y, et al. Changes in circulating iodothyronines in euthyroid and hyperthyroid subjects given ipodate (Oragrafin), an agent for oral cholecystography. *J Clin Endocrinol Metab* 46:691, 1978.

Глава 28. Тиреоидит

П. Сингер

Различные формы тиреоидита составляют неоднородную группу воспалительных заболеваний с разной этиологией и многообразными клиническими проявлениями. Фолликулы щитовидной железы повреждаются при всех формах тиреоидита, но каждая характеризуется своеобразной патоморфологической картиной. Клиническая классификация тиреоидита учитывает патоморфологические особенности, тяжесть и продолжительность заболевания. Согласно этой классификации различают:

Острый тиреоидит

Подострый тиреоидит

Подострый тиреоидит гранулематозный

Подострый тиреоидит лимфоцитарный

Хронический тиреоидит

Хронический тиреоидит лимфоцитарный

Хронический фиброзный тиреоидит.

Поскольку история изучения тиреоидита насчитывает уже несколько сотен лет, накопилось множество синонимов названий основных форм тиреоидита. Эти синонимы приведены в табл. 28.1.

I. Острый тиреоидит

А. Этиология. Это редкое заболевание обычно вызвано *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus hemolytica*, *Streptococcus pneumoniae* или анаэробными стрептококками. Описаны и другие возбудители, в частности *Salmonella* spp. и *Escherichia coli*, а также грибы (например, возбудители кокцидиоидоза). Инфекция распространяется гематогенным или лимфогенным путем либо в результате прямого попадания возбудителя в ткань щитовидной железы при травме. Острый тиреоидит наблюдали и при пороках развития щитовидно-язычного протока — щитовидно-язычной кисте или щитовидно-язычном свище.

Б. Клиническая картина. Обычно на передней поверхности шеи возникают боль и отек, причем боль иногда иррадирует в ухо или нижнюю челюсть, усиливается при глотании и поворотах головы. Признаки абсцесса — лихорадка и озноб. При физикальном исследовании: покраснение кожи, сильная болезненность при пальпации; при абсцессе — флюктуация.

В. Лабораторные и инструментальные исследования. Характерен лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Содержание тиреоидных гормонов в сыворотке обычно нормальное, хотя иногда общий T_4 повышен. При скинтиграфии щитовидной железы (показана во всех случаях появления болезненного образования на передней поверхности шеи) пораженный участок не поглощает изотоп. При подозрении на острый тиреоидит проводят пункцию щитовидной железы, делают мазки и посев для выявления возбудителя.

Г. Дифференциальная диагностика. Острый тиреоидит дифференцируют с любым заболеванием, которое проявляется болезненностью и припухлостью передней поверхности шеи, в том числе с подострым тиреоидитом, флегмоной шеи, острым кровоизлиянием в кисту щитовидной железы, аденомой и раком щитовидной железы, инфекцией глубоких тканей шеи, инфекцией кисты щитовидно-язычного протока или бранхиогенной кисты.

Д. Лечение. Парентерально вводят антибиотики, к которым чувствителен выявленный возбудитель. При наличии флюктуации иногда приходится вскрывать и дренировать абсцесс. Лечение нужно начинать как можно раньше и проводить его активно, поскольку абсцесс может переместиться в средостение. Рецидивы острого тиреоидита встречаются очень редко.

II. Подострый тиреоидит

А. Подострый гранулематозный тиреоидит

1. Этиология. Считается, что причиной подострого гранулематозного тиреоидита является вирусная инфекция. О вирусной этиологии свидетельствуют длительный продромальный период, эпидемический характер и сезонное (зимой и осенью) учащение случаев заболевания. Предполагают, что возбудителями могут быть вирус Коксаки, аденовирусы, вирус эпидемического паротита, ЕСНО-вирусы, вирусы гриппа и вирус Эпштейна—Бarr. Существует генетическая предрасположенность к подострому гранулематозному тиреоидиту, поскольку заболеваемость выше у лиц с HLA-Bw35.

2. Клиническая картина

а. Симптомы. Для продромального периода (продолжается несколько недель) характерны миалгия, субфебрильная температура, общее плохое самочувствие, ларингит, иногда дисфагия. Основным симптомом клинической стадии болезни — боль на одной стороне передней поверхности шеи, обычно иррадиирующая в ухо или нижнюю челюсть с той же стороны. По мере прогрессирования заболевания боль нередко распространяется и на другую сторону шеи. Боль может усиливаться при глотании или при поворотах головы. Почти у 50% больных появляются симптомы тиреотоксикоза — тахикардия, похудание, раздражительность и потливость.

б. Физикальное исследование. Обнаруживают чрезвычайно болезненное при пальпации, очень плотное, узловатое образование в области щитовидной железы, чаще всего с одной стороны. Нередко болезненность настолько сильна, что до щитовидной железы невозможно дотронуться. Реже отмечается двусторонняя болезненность и зоб. При тиреотоксикозе наблюдаются тахикардия, увеличение пульсового давления, повышение температуры кожи и потливость.

3. Лабораторные и инструментальные исследования

а. В общем анализе крови обычно находят легкую нормохромную нормоцитарную анемию и нормальное число лейкоцитов. Иногда наблюдается легкий лейкоцитоз. СОЭ обычно > 50 мм/ч. Уровни общего T₄ и общего T₃ в сыворотке зависят от распространения и тяжести воспалительного процесса и могут быть повышены. Однако общий T₃ обычно возрастает незначительно, поскольку соотношение T₄ и T₃, попадающих в кровь при активном воспалении щитовидной железы, такое же, как в самой железе. Следует также учитывать, что периферический метаболизм T₄ и T₃ может быть исходно нарушен при нетиреоидных заболеваниях, вызвавших подострый гранулематозный тиреоидит, или при сопутствующих заболеваниях.

б. На протяжении нескольких недель после появления симптомов заболевания в сыворотке могут обнаруживаться аутоантитела к тиреоглобулину и

микросомальным антигенам. Через несколько месяцев аутоантитела исчезают. Появление аутоантител является, по-видимому, реакцией на попадание тиреоглобулина в кровь, а не отражением первичного аутоиммунного процесса, направленного против клеток щитовидной железы.

в. В острой стадии заболевания **поглощение радиоактивного йода щитовидной железой всегда снижено** и за 24 ч не превышает 3—4% введенной дозы изотопа. Снижение этого показателя обусловлено нарушением захвата йода из-за гибели тироцитов. Повышение уровней T_4 и T_3 при подостром гранулематозном тиреоидите подавляет секрецию ТТГ, но снижение уровня ТТГ практически не играет роли в уменьшении поглощения радиоактивного йода щитовидной железой, поскольку пониженное поглощение радиоактивного йода наблюдается и у больных подострым гранулематозным тиреоидитом без тиреотоксикоза. Проба с поглощением радиоактивного йода подтверждает клинический диагноз подострого гранулематозного тиреоидита и позволяет дифференцировать другие заболевания, сопровождающиеся появлением болезненного образования на передней поверхности шеи.

4. Дифференциальная диагностика. Подострый гранулематозный тиреоидит приходится дифференцировать с другими заболеваниями щитовидной железы и нетиреоидными заболеваниями, которые сопровождаются болями в передней части шеи, ухе или нижней челюсти. Эти заболевания перечислены в табл. 28.2.

5. Стадии заболевания и лечение

а. Начальная, или острая, стадия продолжается 4—8 нед и характеризуется болью в области щитовидной железы, ее болезненностью при пальпации, снижением поглощения радиоактивного йода щитовидной железой и в некоторых случаях тиреотоксикозом. Начальную стадию подострого гранулематозного тиреоидита также называют **тиреотоксической**. Лечение на этой стадии симптоматическое. При легкой боли назначают аспирин в дозе 600 мг каждые 3—4 ч; при сильной боли аспирин обычно неэффективен. Почти всегда удается уменьшить боль с помощью преднизона (по 10—20 мг внутрь 2 раза в сутки), причем эффект, как правило, наступает уже через несколько часов после приема первой дозы. Отсутствие быстрого обезболивающего эффекта преднизона ставит под сомнение диагноз подострого гранулематозного тиреоидита. Через неделю начинают снижать дозы преднизона на 5 мг каждые 2—3 дня. Длительность лечения преднизона не должна превышать нескольких недель. В процессе отмены преднизона боль иногда усиливается. В таких случаях дозы преднизона вновь увеличивают, а затем опять снижают. Для устранения симптомов тиреотоксикоза назначают пропранолол, по 20—40 мг внутрь 3—4 раза в сутки. Антитиреоидные средства не применяют.

б. Во время острой стадии запасы тиреоидных гормонов в щитовидной железе постепенно истощаются. Когда поступление гормонов из разрушенных фолликулов в кровь прекращается, начинается **вторая, или эутиреоидная, стадия** болезни. На этой стадии поглощение радиоактивного йода щитовидной железой остается сниженным. Заместительная терапия тиреоидными гормонами не требуется.

в. У многих больных эутиреоз сохраняется, но при тяжелом течении заболевания из-за истощения запасов тиреоидных гормонов и снижения числа функционально активных тироцитов может наступить **гипотиреоидная стадия**. Она характеризуется биохимическими и в некоторых случаях клиническими признаками гипотиреоза. В начале гипотиреоидной стадии поглощение

радиоактивного йода щитовидной железой снижено, но в середине или ближе к концу этой стадии (по мере восстановления структуры и функции железы) этот показатель постепенно возрастает. Гипотиреодная стадия редко длится более 2—3 мес; в это время проводят заместительную терапию левотироксином по 0,10—0,15 мг/сут внутрь.

- г. Гипотиреодная стадия сменяется **стадией выздоровления**, в течение которой окончательно восстанавливается структура и секреторная функция щитовидной железы. На этой стадии уровни общего T_3 и общего T_4 нормальные, но поглощение радиоактивного йода щитовидной железой может временно возрастать из-за усиленного захвата йода регенерирующими фолликулами. Надо подчеркнуть, что исследование поглощения радиоактивного йода щитовидной железой необходимо только для подтверждения диагноза подострого гранулематозного тиреоидита; после установления диагноза проводить его необязательно.

Стойкий гипотиреоз после перенесенного подострого гранулематозного тиреоидита наблюдается очень редко; почти у всех больных функция щитовидной железы полностью восстанавливается (эутиреоз). Однако недавно появилось сообщение о повышении чувствительности щитовидной железы больных, ранее перенесших подострый гранулематозный тиреоидит, к ингибирующему действию йодсодержащих лекарственных средств. Таким образом, у больных, перенесших подострый гранулематозный тиреоидит, следует проверить функцию щитовидной железы перед назначением йодсодержащих препаратов.

6. Недавно было описано новое заболевание — **пневноцистный тиреоидит**, вызванный *Pneumocystis carinii*. Эта форма тиреоидита сходна с типичным подострым гранулематозным тиреоидитом по клиническим проявлениям (боль в области шеи, симптомы тиреотоксикоза или гипотиреоза) и сдвигам лабораторных показателей (снижение поглощения радиоактивного йода щитовидной железой). Пневноцистный тиреоидит следует заподозрить у больных СПИДом, особенно у больных, получающих пентамидин в виде аэрозоля для профилактики пневноцистной пневмонии. Такое лечение защищает легкие от инфицирования *Pneumocystis carinii*, но не препятствует размножению этого микроорганизма в других органах. Диагноз пневноцистного тиреоидита может быть подтвержден только тонкоигольной биопсией щитовидной железы и окрашиванием полученного материала на возбудитель по Гомори—Грокотту. Для лечения пневноцистного тиреоидита назначают пентамидин в/м или ТМП/СМК внутрь.

Б. Подострый лимфоцитарный тиреоидит

1. **Общие сведения.** Это заболевание характеризуется внезапным появлением симптомов тиреотоксикоза, повышением общего T_4 , общего T_3 , свободного T_4 и свободного T_3 , снижением поглощения радиоактивного йода щитовидной железой, отсутствием болей в области щитовидной железы и безболезненным при пальпации зобом. Ранее считалось, что на долю подострого лимфоцитарного тиреоидита приходится не менее 20% вновь выявленных случаев тиреотоксикоза в США. Однако такая высокая частота подострого лимфоцитарного тиреоидита наблюдалась только в среднезападных штатах и могла быть обусловлена попаданием ткани щитовидной железы крупного рогатого скота в мясные продукты. В наше время подострый лимфоцитарный тиреоидит чаще всего наблюдается у женщин после родов, и его следует дифференцировать с диффузным токсическим зобом (см. гл. 28, п. II.Б.3 и табл. 28.3).

- 2. Этиология.** По-видимому, подострый лимфоцитарный тиреоидит — аутоиммунное заболевание. У большинства больных выявляются антитиреоидные аутоантитела. Поэтому предполагают, что подострый лимфоцитарный тиреоидит этиологически сходен с хроническим лимфоцитарным тиреоидитом. Существует генетическая предрасположенность к подострому лимфоцитарному тиреоидиту, так как у больных с высокой частотой встречаются HLA-DRw3 и HLA-DRw5. Сходство клинического течения подострого гранулематозного тиреоидита и подострого лимфоцитарного тиреоидита указывает на возможную вирусную этиологию последнего. Однако при подостром лимфоцитарном тиреоидите редко обнаруживают антитела к вирусам и отсутствует характерный для вирусных инфекций продромальный период.
- 3. Клиническая картина**
- а. Симптомы тиреотоксикоза** (нервозность, сердцебиение, тревожность, потливость, непереносимость жары, похудание, частый стул) встречаются часто. Их выраженность колеблется от слабой до значительной в зависимости от тяжести заболевания. Подострый послеродовой лимфоцитарный тиреоидит возникает в интервале от 6 нед до 3 мес после родов.
- б. При физикальном исследовании** часто находят диффузный зоб небольших размеров, плотный и безболезненный при пальпации. Почти у половины больных зоба нет.
- в. По клинической картине подострый лимфоцитарный тиреоидит очень трудно отличить от диффузного токсического зоба.** Дифференциально-диагностические признаки этих заболеваний описаны в табл. 28.3.
- 4. Лабораторные и инструментальные исследования**
- а.** Содержание гемоглобина и число лейкоцитов нормальные. СОЭ может быть слегка повышена, но это не имеет диагностического значения. **Общий T₄, общий T₃, свободный T₄ и свободный T₃ повышены.** Однако отношение T₃/T₄ увеличивается не так сильно, как при диффузном токсическом зобе (когда тиреостимулирующие аутоантитела стимулируют секрецию преимущественно T₃). При диффузном токсическом зобе отношение T₃/T₄ обычно превышает 20:1, а при подостром лимфоцитарном тиреоидите оно, как правило, меньше 20:1.
- б.** В тиреотоксической стадии подострого лимфоцитарного тиреоидита вследствие разрушения фолликулов **поглощение радиоактивного йода щитовидной железой** за 24 ч обычно не превышает 5%. Исследование поглощения радиоактивного йода щитовидной железой необходимо во всех случаях, когда диагноз диффузного токсического зоба не установлен.
- в. Антитиреоидные аутоантитела** выявляются более чем у половины больных с подострым лимфоцитарным тиреоидитом. Титр аутоантител изменяется в процессе развития болезни.
- 5. Дифференциальная диагностика.** Если диффузный токсический зоб исключен, подострый лимфоцитарный тиреоидит дифференцируют с другими формами тиреотоксикоза, характеризующимися низким поглощением радиоактивного йода щитовидной железой. Анамнез и физикальное исследование почти всегда позволяют различить формы тиреотоксикоза. Например, если в анамнезе имеются указания на недавнее применение йодсодержащих лекарственных средств, прием тиреоидных гормонов или их потребление с пищей, правильный диагноз установить нетрудно (см. табл. 28.4).
- 6. Стадии заболевания и лечение.** По течению подострый лимфоцитарный тиреоидит весьма сходен с подострым гранулематозным тиреоидитом.

- а.** Начальная, или **тиреотоксическая, стадия** длится от 6 нед до 3—4 мес (редко дольше). Лечение направлено на устранение симптомов тиреотоксикоза. Обычно эффективен пропранолол в дозе 20—40 мг внутрь 3—4 раза в сутки. Антитиреоидные средства, такие, как тиамазол и пропилтиоурацил, неэффективны, и применять их не следует.
- б.** После тиреотоксической стадии наступает **эутиреоидная стадия** продолжительностью примерно 3—4 нед; на этой стадии запасы гормонов в щитовидной железе постепенно истощаются.
- в.** Затем у 25—40% больных развивается **гипотиреоидная стадия**. Могут появляться не только гормонально-метаболические, но и клинические признаки гипотиреоза. Гипотиреоз сохраняется обычно не дольше 2—3 мес и иногда требует назначения левотироксина (по 0,1—0,15 мг/сут внутрь).
- г.** После гипотиреоидной стадии обычно наступает **эутиреоидная стадия**. Однако почти у трети больных сохраняются признаки патологии щитовидной железы: зоб, усиленная реакция ТТГ на экзогенный тиролиберин или даже клинически выраженный гипотиреоз. Поэтому больные, перенесшие подострый лимфоцитарный тиреоидит, нуждаются в длительном наблюдении. Подострый послеродовой лимфоцитарный тиреоидит может рецидивировать при следующей беременности.

III. Хронический тиреоидит

А. Хронический лимфоцитарный тиреоидит (тиреоидит Хасимото)

- 1. Этиология.** Хронический лимфоцитарный тиреоидит — это органоспецифическое аутоиммунное заболевание. Считается, что основной его причиной служит дефект CD8-лимфоцитов (Т-супрессоров), вследствие которого CD4-лимфоциты (Т-хелперы) получают возможность взаимодействовать с антигенами клеток щитовидной железы. У больных хроническим лимфоцитарным тиреоидитом часто встречается HLA-DR5, что свидетельствует о генетической предрасположенности к данному заболеванию. Хронический лимфоцитарный тиреоидит может сочетаться с другими аутоиммунными заболеваниями (см. табл. 28.5).

2. Клиническая картина

- а.** Заболевание чаще всего выявляют у женщин среднего возраста с бессимптомным зобом. Женщины составляют примерно 95% больных. Клинические проявления многообразны: от небольшого зоба без симптомов гипотиреоза до микседемы. Самый ранний и характерный признак заболевания — увеличение щитовидной железы. Обычные жалобы: ощущение давления, напряженность или боли на передней поверхности шеи. Иногда наблюдаются легкая дисфагия или охриплость голоса. Неприятные ощущения на передней поверхности шеи могут быть вызваны быстрым увеличением щитовидной железы, однако чаще она увеличивается постепенно и бессимптомно. Клиническая картина в момент осмотра определяется функциональным состоянием щитовидной железы (наличием гипотиреоза, эутиреоза или тиреотоксикоза). Симптомы гипотиреоза проявляются только при значительном снижении уровней T_4 и T_3 .
- б.** При **физикальном исследовании** обычно обнаруживают симметричный, очень плотный, подвижный зоб, часто неравномерной или узловатой консистенции. Иногда в щитовидной железе пальпируется одиночный узел.
- в.** У пожилых больных (средний возраст — 60 лет) иногда встречается атрофическая форма заболевания — **первичный идиопатический гипотиреоз**. В таких случаях зоб обычно отсутствует, а дефицит тиреоидных гормонов проявляется вялостью, сонливостью, охриплостью голоса, отечностью лица, брадикардией.

Считается, что первичный идиопатический гипотиреоз вызван тиреоблокирующими аутоантителами либо разрушением тироцитов цитотоксическими антитиреоидными аутоантителами.

- г. У 2—4% больных встречается **тиреотоксическая форма хронического лимфоцитарного тиреоидита** (хашитоксикоз). У некоторых из этих больных при первичном обследовании обнаруживают необычайно плотный зоб и высокие титры антитиреоидных аутоантител. Для таких больных характерен легкий или умеренный тиреотоксикоз, вызванный **тиреостимулирующими аутоантителами**. Предполагают, что тиреотоксическая форма заболевания представляет собой сочетание хронического лимфоцитарного тиреоидита и диффузного токсического зоба. У других больных этой группы тиреотоксикоз развивается на фоне предшествующего гипотиреоза. Вероятно, в таких случаях тиреотоксикоз вызван вновь появляющимися клонами В-лимфоцитов, секретирующих тиреостимулирующие аутоантитела.

3. Лабораторные и инструментальные исследования

- а. Примерно у 80% больных хроническим лимфоцитарным тиреоидитом в момент установления диагноза уровни общего T_4 , общего T_3 и ТТГ в сыворотке нормальные, но секреторная функция щитовидной железы снижена. На это указывает усиление секреции ТТГ в пробе с тиролиберином (для установления диагноза хронического лимфоцитарного тиреоидита эта проба необязательна). Более чем у 85% больных хроническим лимфоцитарным тиреоидитом выявляются аутоантитела к тиреоглобулину, к микросомальным антигенам и к йодидпероксидазе. Эти аутоантитела обнаруживаются и при других заболеваниях щитовидной железы (например, у 80% больных диффузным токсическим зобом), но при хроническом лимфоцитарном тиреоидите их титр, как правило, выше. Значительное повышение титра аутоантител часто находят у больных с первичной лимфомой щитовидной железы. Предполагают, что механизмы аутоиммунных реакций при хроническом лимфоцитарном тиреоидите и при лимфоме сходны. Растущий плотный зоб у пожилого больного может быть признаком лимфомы и служит основанием для биопсии щитовидной железы, если обнаружены антитиреоидные аутоантитела.
- б. При скintiграфии щитовидной железы обычно обнаруживают ее симметричное увеличение с неравномерным распределением изотопа. Иногда визуализируется одиночный холодный узел. Поглощение радиоактивного йода щитовидной железой может быть нормальным, пониженным или повышенным. Следует отметить, что скintiграфия щитовидной железы и проба с поглощением радиоактивного йода при подозрении на хронический лимфоцитарный тиреоидит имеют небольшое диагностическое значение. Однако ценность результатов этих проб возрастает, если в щитовидной железе обнаружен одиночный узел или если увеличение щитовидной железы продолжается, несмотря на лечение тиреоидными гормонами. В этих случаях проводят тонкоигольную биопсию узла или увеличивающегося участка, чтобы исключить новообразование.

4. Лечение

- а. Средство выбора — **тиреоидные гормоны** в полной замещающей дозе (левотироксин, 2—3 мкг/кг/сут внутрь). Цель лечения — **устранение гипотиреоза** (если он имеет место) и **уменьшение зоба крупного размера, особенно при наличии дисфагии и других неприятных ощущений**. Заместительная терапия левотироксином эффективна почти всегда; лишь у небольшого числа больных зоб не регрессирует. Лечение левотироксином дает

наилучшие результаты в тех случаях, когда клинически выраженный гипотиреоз уже имеется к моменту установления диагноза или если увеличение щитовидной железы началось недавно. Эффективность лечения оценивают не ранее чем через 3—6 мес; только после этого срока можно сделать определенное заключение о регрессии зоба. Если на фоне заместительной гормональной терапии размеры щитовидной железы не уменьшаются, то повышение дозы левотироксина скорее всего не приведет к регрессии зоба. Увеличивать дозу левотироксина имеет смысл только в том случае, когда уровень ТТГ остается повышенным. Следует подчеркнуть, что больные хроническим лимфоцитарным тиреоидитом с гипотиреозом нуждаются в пожизненной заместительной или поддерживающей терапии тиреоидными гормонами.

Мнения о целесообразности использования тиреоидных гормонов у **больных хроническим лимфоцитарным тиреоидитом с зобом и эутиреозом** расходятся. Невозможно заранее предсказать, у кого из эутиреоидных больных хроническим лимфоцитарным тиреоидитом в будущем разовьется гипотиреоз и у кого из больных зоб будет увеличиваться. Риск гипотиреоза у больных с нормальным общим T_4 и повышенным ТТГ составляет 2—4% в год; поэтому лечение всех таких больных тиреоидными гормонами оправдано. Если же уровень ТТГ нормальный, то, по нашему мнению, назначать тиреоидные гормоны необязательно (если только больной не испытывает неприятных ощущений или не озабочен своей внешностью).

б. Сообщалось об эффективности **глюкокортикоидов** в случаях быстро растущего зоба с симптомами сдавления возвратного гортанного нерва. Это осложнение наблюдается редко, но если все же решено применить глюкокортикоиды, то их прием должен быть кратковременным, поскольку длительная глюкокортикоидная терапия дает тяжелые побочные эффекты. Мне еще не приходилось встречать больных хроническим лимфоцитарным тиреоидитом, непременно нуждающихся в глюкокортикоидах.

в. Хирургическое вмешательство при хроническом лимфоцитарном тиреоидите показано только при сдавлении возвратного гортанного нерва, которое не удается устранить левотироксином, а также при подозрении на злокачественное новообразование щитовидной железы.

Б. Хронический фиброзный тиреоидит. Это очень редкое воспалительное заболевание, характеризующееся выраженным фиброзом щитовидной железы и окружающих тканей. Причина хронического фиброзного тиреоидита неизвестна. Ранее предполагали, что это — фиброзирующий вариант хронического лимфоцитарного тиреоидита, но эта гипотеза не подтвердилась. Заболевание проявляется симптомами сдавления возвратного гортанного нерва; больные жалуются на давление в области шеи, затруднение дыхания и глотания. При пальпации находят крайне плотную неподвижную щитовидную железу. Равномерно увеличенной может быть вся железа или только одна доля; иногда железа кольцом охватывает трахею. Хронический фиброзный тиреоидит может сочетаться с другими синдромами очагового склероза, в том числе с фиброзом средостения и забрюшинного пространства, а также с холангитом. При исследовании функции щитовидной железы примерно у 25% больных обнаруживают гипотиреоз. Антитиреоидные аутоантитела, как правило, отсутствуют. При скинтиграфии щитовидной железы находят сниженное включение изотопа в пораженные участки. Хирургическое лечение показано при больших размерах зоба, смещении и сдавлении окружающих органов, обструкции дыхательных путей. При гипотиреозе назначают тиреоидные гормоны, но это лечение не приводит к регрессии зоба.

Литература

1. Amino N, et al. High prevalence of transient postpartum thyrotoxicosis and hypothyroidism. *N Engl J Med* 306:849, 1982.
2. Amino N, et al. Serum ratio of triiodothyronine to thyroxine, and thyroxine-binding globulin and calcitonin concentrations in Graves disease and destruction-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 53:113, 1981.
3. Autoimmune thyroid disease and thyroid antibodies (Editorial). *Lancet* 1:1261, 1988.
4. Bastenie PA, et al. Thyroiditis and acquired hypothyroidism in adults. In PA Bastenie, AM Ermans (eds), *Thyroiditis and Thyroid Function*. Oxford: Pergamon, 1972. Pp. 211.
5. Battan R, et al. Pneumocystis carinii infection of the thyroid in a hypothyroid patient with AIDS: Diagnosis by fine needle aspiration biopsy. *J Clin Endocrinol Metab* 72:724, 1991.
6. Berger SA, et al. Infectious diseases of the thyroid gland. *Rev Infect Dis* 5:108, 1983.
7. Drucker DJ, et al. Thyroiditis as the presenting manifestation of disseminated extrapulmonary Pneumocystis carinii infection. *J Clin Endocrinol Metab* 71:1663, 1990.
8. Farid NR, et al. Increased frequency of HLA-DR3 and 5 in the syndromes of painless thyroiditis with transient thyrotoxicosis: Evidence for an autoimmune etiology. *Clin Endocrinol* 19:699, 1983.
9. Gallant JE, et al. Pneumocystis carinii thyroiditis. *Am J Med* 84:303, 1988.
10. Guttler RB, et al. Pneumocystis carinii thyroiditis: Report of three cases, and a review of the literature. *Arch Intern Med* 153:393, 1993.
11. Hay ID. Thyroiditis: A clinical update. *Mayo Clin Proc* 60:836, 1985.
12. Jansson R, et al. Influence of the HLA-DR4 antigen and iodine status on the development of autoimmune postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 60:168, 1985.
13. Masi AT. Hashimoto disease: An epidemiological study based on a community-wide hospital survey. *J Chronic Dis* 18:35, 1965.
14. Nikolai TF, et al. Lymphocytic thyroiditis with spontaneously resolving hyperthyroidism and subacute thyroiditis. *Arch Intern Med* 141:1455, 1981.
15. Nikolai TF, et al. Postpartum lymphocytic thyroiditis: Prevalence, clinical course, and long-term follow-up. *Arch Intern Med* 147:221, 1987.
16. Nyulassy S, et al. Subacute (de Quervain) thyroiditis: Association with HLA-B35 antigen and abnormalities of the complement system immunoglobulins and other serum proteins. *J Clin Endocrinol Metab* 45:270, 1977.
17. Roti E, et al. Iodine-induced hypothyroidism in euthyroid subjects with a previous episode of subacute thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 70:1581, 1990.
18. Turnbridge WMG, et al. Natural history of autoimmune thyroiditis. *Br Med J* 282:258, 1981.
19. Vargas MT, et al. Antithyroid microsomal autoantibodies and HLA-DR5 are associated with postpartum thyroid dysfunction: Evidence supporting an autoimmune pathogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 67:327, 1988.
20. Volpe R. Is silent thyroiditis an autoimmune disease? *Arch Intern Med* 148:1907, 1988.
21. Volpe R. Subacute thyroiditis. *Prog Clin Biol Res* 74:115, 1981.
22. Woolf PD. Transient painless thyroiditis with hyperthyroidism: A variant of lymphocytic thyroiditis? *Endocr Rev* 1:411, 1980.
23. Woolner LB, et al. Invasive fibrous thyroiditis (Riedel struma). *J Clin Endocrinol Metab* 17:201, 1957.

Глава 29. Гипотиреоз и тиреотоксикоз

Д. Гершман

Гипотиреоз

- I. Определение.** Гипотиреоз — это синдром, обусловленный снижением действия T_4 и T_3 на ткани-мишени. Поскольку T_4 и T_3 влияют на рост и развитие организма и регулируют многие внутриклеточные процессы, гипотиреоз приводит к многочисленным системным нарушениям.
- II. Этиология и классификация форм гипотиреоза.** Принято различать первичный, вторичный и периферический гипотиреоз. Первичный гипотиреоз вызван врожденными или приобретенными нарушениями структуры или секреторной функции тироцитов. Причины вторичного гипотиреоза — заболевания аденогипофиза или гипоталамуса. Периферический гипотиреоз чаще всего обусловлен резистентностью тканей-мишеней к T_4 и T_3 , вызванной генетическими дефектами рецепторов T_4 и T_3 (см. также гл. 2, п. IV.Ж.2). Причины гипотиреоза перечислены в табл. 29.1.
- III. Эпидемиология.** Распространенность гипотиреоза среди населения составляет 0,5—1%, среди новорожденных — 0,025% (1:4000), а среди лиц старше 65 лет — 2—4%.
- IV. Клиническая картина**
- А. Нервная система.** Нарушение памяти, заторможенность, депрессия, парестезия (иногда обусловлены туннельными нейропатиями, например синдромом запястного канала), атаксия и снижение слуха, замедление сухожильных рефлексов.
- Б. Сердечно-сосудистая система.** Брадикардия, снижение сердечного выброса, глухость тонов сердца, ослабление сердечной мышцы, перикардиальный выпот, низкая амплитуда зубцов и уплощение или отсутствие зубца Т на ЭКГ. Нарушения работы сердца приводят к отекам. При рентгеноскопии обнаруживают кардиомегалию. Как показывает ЭхоКГ, кардиомегалия обусловлена перикардиальным выпотом.
- В. ЖКТ.** При гипотиреозе часты запоры. Встречается ахлоргидрия, нередко в сочетании с аутоиммунным гастритом. Асцитическая жидкость, как и другие серозные выпоты при гипотиреозе, содержит большое количество белка.
- Г. Почки.** Снижение экскреции воды может быть обусловлено гипонатриемией. Почечный кровоток и СКФ снижены, но уровень креатинина в сыворотке нормальный.
- Д. Система дыхания.** Вентиляторные реакции на гипоксию и гиперкапнию ослаблены; при тяжелом гипотиреозе из-за гиповентиляции альвеол и задержки CO_2 может возникнуть тяжелая гиперкапния. В плевральном выпоте содержится много белка.
- Е. Опорно-двигательный аппарат.** Артралгия, выпот в полостях суставов, мышечные спазмы, ригидность мышц. Уровень КФК в сыворотке может быть очень высоким.
- Ж. Кровь.** Может встречаться анемия, обычно нормоцитарная. Наличие мегалобластов указывает на сопутствующий аутоиммунный гастрит.
- З. Кожа и волосы.** Кожа сухая, холодная, желтоватая (из-за накопления каротина), не собирается в складки, на локтях шелушится. Накапливающиеся в коже и подкожной клетчатке гликозаминогликаны, главным образом гиалуроновая кислота, вызывают задержку натрия и воды. Это приводит к развитию **микседемы** (характерных слизистых отеков). Лицо одутловатое, с грубыми чертами. Оволосение тела скудное, волосы теряют блеск. Часто наблюдается выпадение наружной трети бровей (симптом Хертога).

И. Нарушения половой функции у женщин. Характерны меноррагии, часто на фоне ановуляторных циклов. У некоторых больных менструации скудные или прекращаются из-за ослабления секреции гонадотропных гормонов. У девочек может наблюдаться задержка полового развития или изолированная задержка менархе. Из-за ослабления ингибирующего действия тиреоидных гормонов на секрецию пролактина возникает гиперпролактинемия, приводящая к галакторее и аменорее.

К. Рост и развитие. У детей наблюдается задержка роста. Эпифизарные зоны роста остаются открытыми. Задержка роста при гипотиреозе обусловлена не только дефицитом T_4 и T_3 , но и дефицитом СТГ (поскольку секреция СТГ регулируется тиреоидными гормонами).

Л. Обмен веществ и энергии. Обычно наблюдается гипотермия. Замедление распада липопротеидов (из-за снижения активности липопротеидлипазы) приводит к гиперлипопропротеидемии с повышением уровня холестерина и триглицеридов. Поэтому гипотиреоз обостряет наследственные дислипидемии. Несмотря на отсутствие аппетита у больных, часто отмечается прибавка в весе (но ожирение нехарактерно).

М. Щитовидная железа. Увеличение щитовидной железы у детей младшего возраста с гипотиреозом указывает на нарушение синтеза T_4 и T_3 . Зоб у взрослых больных с гипотиреозом вызван хроническим лимфоцитарным тиреоидитом.

V. Диагностика

A. Общие сведения

1. Как правило, для установления диагноза гипотиреоза достаточно определить **общий T_4 , свободный T_4 (расчетный свободный T_4) и ТТГ** в сыворотке.
2. **ТТГ.** Если при нормальном общем T_4 базальный уровень ТТГ находится у верхней границы нормы (4—10 мЕ/л), это указывает на снижение секреторного резерва щитовидной железы. Уровень ТТГ, равный 10—20 мЕ/л, свидетельствует о более тяжелой дисфункции щитовидной железы, хотя уровень общего T_4 и в этом случае может оставаться нормальным. Если же на фоне нормального или пониженного уровня общего T_4 базальный уровень ТТГ превышает 20 мЕ/л, **диагноз первичного гипотиреоза не вызывает сомнений.** Поскольку повышение уровня ТТГ — весьма чувствительный маркер первичного гипотиреоза, измерение ТТГ считается наилучшим способом выявления этого заболевания при массовых обследованиях населения. Однако на практике чаще определяют общий T_4 или свободный T_4 , поскольку эти методики гораздо дешевле.

Б. Дифференциальная диагностика первичного и вторичного гипотиреоза

1. При вторичном гипотиреозе нарушена функция аденогипофиза или гипоталамуса. Поэтому **снижены концентрации** не только T_4 , но и **ТТГ**. В некоторых случаях (особенно при заболеваниях гипоталамуса) уровень ТТГ нормальный, но его гормональная активность снижена. КТ и МРТ позволяют обнаружить изменения гипофиза (чаще всего опухоль) у больных вторичным гипотиреозом. Увеличение размеров турецкого седла (обусловленное гиперплазией тиреотропных клеток аденогипофиза) выявляется и при первичном гипотиреозе. У таких больных размеры турецкого седла нормализуются после лечения тиреоидными гормонами.
2. **Проба с тиролиберином** (см. приложение А, п. III)
 - а. У здоровых взрослых концентрация ТТГ в сыворотке через 30 мин после в/в введения протирелина повышается не менее чем на 5 мЕ/л (у мужчин старше 40 лет — не менее чем на 2 мЕ/л). Максимальная концентрация ТТГ после стимуляции тиролиберином у здоровых женщин достигает 30 мЕ/л, у здоровых мужчин — 20 мЕ/л. При первичном гипотиреозе секреторная реакция аденогипофиза на тиролиберин не нарушена и пропорциональна базальной

концентрации ТТГ: чем выше базальный уровень ТТГ, тем выше уровень ТТГ после стимуляции тиролиберином. Поэтому **нет необходимости проводить пробу с тиролиберином для подтверждения диагноза первичного гипотиреоза у больных с высоким базальным уровнем ТТГ** и клиническими признаками заболевания. Усиленная секреторная реакция на тиролиберин подтверждает диагноз легкого или умеренного гипотиреоза в тех случаях, когда базальная концентрация ТТГ близка к верхней границе нормы или слегка повышена.

б. При вторичном гипотиреозе, обусловленном заболеванием гипофиза, секреторная реакция на тиролиберин отсутствует или сильно снижена. Если прирост концентрации ТТГ после стимуляции тиролиберином нормальный, но уровень ТТГ достигает максимума не через 30 мин, а через 60 мин и более, можно заподозрить вторичный гипотиреоз гипоталамической природы.

3. Главные критерии диагноза вторичного гипотиреоза:

а. Общий T_4 на нижней границе нормы или ниже нормы.

б. Заболевание ЦНС.

в. Клинические признаки гипотиреоза.

г. Низкий базальный уровень ТТГ.

В. Подтверждение диагноза гипотиреоза у больных, получающих тиреоидные гормоны. Нередко тиреоидные гормоны ошибочно назначают лицам без гипотиреоза. Самые частые причины неправильной диагностики гипотиреоза:

1. При обследовании основное внимание было уделено жалобам больного (например, жалобам на утомляемость, прибавку в весе, нерегулярность менструаций), а не объективным показателям.

2. Не были проведены лабораторные исследования, подтверждающие диагноз гипотиреоза.

Если врач убежден в том, что диагноз гипотиреоза был ошибочным, он предлагает больному на некоторое время прекратить прием тиреоидных гормонов и после этого определить T_4 и ТТГ. Таким путем легко удастся различить эутиреоз и первичный гипотиреоз.

Левотироксин и тироид отменяют **за 5 нед** до исследования. Не стоит торопиться и проводить анализы через 1—2 нед после отмены. Изменения уровней T_4 и ТТГ на этих сроках могут быть следствием угнетения гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы левотироксином. Если больной длительно принимал лиотиронин, прием препарата прекращают **за 10 сут** до исследования. T_3 метаболизируется быстрее, чем T_4 , поэтому быстрее прекращается и его угнетающее действие на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную систему. Если больной принимает препараты T_4 и врач считает, что длительная отмена заместительной гормональной терапии нежелательна, рекомендуется за 1 мес до отмены перевести больного на препараты T_3 .

Г. Псевдодисфункция щитовидной железы

1. T_3 . При тяжелых нетиреоидных заболеваниях уровни общего и свободного T_3 в сыворотке снижаются из-за подавления периферического 5'-монодейодирования T_4 . Превращение T_4 в T_3 нарушается при болезнях печени, уремии, тяжелых инфекциях, диабетическом кетоацидозе, хирургических вмешательствах, голодании, ожогах, обширном инфаркте миокарда.

2. T_4 . У больных в тяжелом состоянии уменьшается и уровень общего T_4 , а уровень свободного T_4 может оставаться нормальным или также снижается. Базальный уровень ТТГ не меняется. Такие гормональные сдвиги расценивают как проходящий вторичный гипотиреоз. Считается, что это адаптивная реакция на усиление

катаболизма. В период выздоровления уровень ТТГ повышается (иногда до 10—20 мЕ/л); уровни Т₃ и Т₄ нормализуются.

VI. Лечение

А. Лекарственные средства

- 1. Левотироксин.** Это синтетический Т₄ (натриевая соль тироксина). Левотироксин — средство выбора для заместительной гормонотерапии. Препарат обеспечивает стабильные уровни не только Т₄, но и Т₃. В ЖКТ всасывается примерно 70% левотироксина.
- 2. Тироид.** Это экстракт из лиофилизированных щитовидных желез свиней и крупного рогатого скота, стандартизованный по содержанию йода. Некоторые производители определяют также содержание тиреоидных гормонов в препарате. Соотношение Т₄/Т₃ в тироиде примерно 4:1. Через 4—8 ч после приема тироида уровень Т₃ в сыворотке может превышать норму. По физиологической активности тироид в 1000 раз слабее левотироксина (1 мг тироида соответствует 1 мкг левотироксина).
- 3. Лиотиронин.** Это синтетический Т₃ (трийодтиронина гидрохлорид). Лиотиронин обычно не применяют для длительной терапии. Его используют для кратковременного лечения, в случаях, когда требуется быстро отменить лечение на короткий срок (см. гл. 29, п. V.B), а также с диагностическими целями (см., например, гл. 27, п. II.B.3). В ЖКТ всасывается примерно 90% лиотиронина. Через 2—4 ч после приема уровень общего Т₃ в сыворотке сильно повышается, а на протяжении последующих 20 ч постепенно уменьшается.
- 4. Комбинированные препараты тиреоидных гормонов** (лиотрикс) были созданы до того, как выяснилось, что Т₄ на периферии превращается в Т₃. Они содержат синтетические Т₄ и Т₃ в соотношении 4:1 и выпускаются в различных дозировках. В последнее время применяются редко.

Б. Лечение молодых больных. Стандартная замещающая доза левотироксина составляет 2—2,5 мкг/кг/сут внутрь. Такую дозу можно назначать с самого начала лечения. Надо объяснить больному, что его состояние будет улучшаться постепенно, в течение нескольких недель, а полного терапевтического эффекта (т. е. эутиреоза) можно ожидать через 2—3 мес. Эффективность лечения оценивают по клиническим признакам и по результатам измерения общего Т₄, общего Т₃ и базального уровня ТТГ в сыворотке. Обычно общий Т₄ нормализуется уже через несколько суток, а общий Т₃ — через 2—4 нед после начала лечения. Уровень ТТГ снижается до нормы через 6—8 нед. Если по истечении этого срока Т₄, Т₃ и ТТГ не нормализуются, увеличивают дозу левотироксина на 12—25 мкг каждые 2—4 нед. Добиваются улучшения состояния больного, исчезновения клинических признаков гипотиреоза и нормализации Т₄ и ТТГ.

В. Лечение больных среднего возраста. Если нет сопутствующих заболеваний, назначают левотироксин в дозе 1,5—2 мкг/кг/сут внутрь и лечат как описано выше. Больных с ИБС или хроническими заболеваниями легких, как правило, лечат по принципу «тише едешь — дальше будешь». Начинают с низких доз левотироксина (25—50 мкг/сут внутрь), затем постепенно увеличивают дозу (на 25 мкг в месяц), ориентируясь на клиническую картину. Выбор такой тактики лечения основан на следующих опасениях:

- 1.** Быстрое восстановление эутиреоза сопровождается усилением анаболизма, увеличением потребности миокарда в кислороде и может вызвать обострение ИБС.
- 2.** Поскольку миокард весьма чувствителен к тиреоидным гормонам, может возникнуть опасная тахикардия.

Многие врачи преувеличивают риск сердечно-сосудистых осложнений, поэтому лечение (до достижения полной заместительной дозы левотироксина) продолжается

слишком долго. В результате у больного неоправданно долго сохраняется гипотиреоз. Следовательно, выбор тактики «тише едешь — дальше будешь» при лечении больных среднего возраста должен быть обоснован.

Г. Лечение пожилых. Твердо придерживаются принципа «тише едешь — дальше будешь», исходя из того, что у всех пожилых больных имеется ИБС. Начинают с низких доз левотироксина (до 50 мкг/сут внутрь). Постепенно увеличивают дозу (на 25 мкг в месяц), пока она не составит 1,5 мкг/кг/сут. Затем дозу корректируют каждые 2 мес.

VII. Скрытый гипотиреоз. Этим термином обозначают состояние, при котором четкие клинические признаки гипотиреоза отсутствуют, жалобы больных неопределенны, уровни общего T_4 и свободного T_4 нормальные, а базальный уровень ТТГ находится в диапазоне 5—20 мЕ/л. Многие эндокринологи в таких случаях назначают **левотироксин**, особенно если имеется гиперхолестеринемия. Даже в отсутствие гиперхолестеринемии можно провести пробный курс заместительной гормональной терапии в расчете на то, что самочувствие больного улучшится, у него прибавятся силы, снизится вес, нормализуется функция ЖКТ. При этом предполагается, что уровень T_4 до лечения недостаточен для поддержания эутиреоза (даже если T_4 находится в пределах нормы). Другая цель пробного лечения — выявление дисфункции щитовидной железы. К сожалению, трудно отличить эффект собственно левотироксина от психогенного эффекта терапии. Поэтому некоторые врачи не назначают левотироксин при бессимптомном гипотиреозе, а предпочитают наблюдать за больными, проверяя функцию щитовидной железы каждые 4—6 мес. В таких случаях заместительную гормональную терапию начинают, когда на фоне дальнейшего повышения уровня ТТГ снижается уровень T_4 и появляются четкие клинические признаки гипотиреоза.

VIII. ИБС, хирургические вмешательства и гипотиреоз. Хорошо известно, что гипотиреоз вызывает гиперлиппротеидемию, но роль нелеченного гипотиреоза как фактора риска ИБС не доказана. Иногда у больных с тяжелой коронарной недостаточностью одновременно имеется и нелеченный гипотиреоз. В таких случаях **ангиографию и коронарное шунтирование**, если они показаны, следует проводить **до начала лечения тиреоидными гормонами**, чтобы снизить риск тяжелой интраоперационной тахикардии. Кроме того, после коронарного шунтирования больные лучше переносят тиреоидные гормоны. Вопреки прежним представлениям, нелеченный гипотиреоз незначительно повышает риск хирургических вмешательств. Тем не менее, если у больного нет тяжелой ИБС, перед плановой операцией лучше добиться эутиреоза. Неотложные операции откладывать из-за гипотиреоза не следует.

IX. Гипотиреоидная кома. Это конечная стадия нелеченного или неправильно леченного гипотиреоза. Клиническая картина: гипотермия, брадикардия, артериальная гипотония, гиперкапния (из-за гиповентиляции альвеол), слизистые отеки лица и конечностей (микседема), характерные изменения кожи, симптомы поражения ЦНС (спутанность сознания, заторможенность, ступор или кома). Иногда наблюдаются задержка мочи или динамическая кишечная непроходимость. Гипотиреоидная кома может возникнуть при любой форме гипотиреоза. Чаще всего гипотиреоидную кому провоцируют сопутствующие заболевания, в частности инфекции или инсульт, а также прием транквилизаторов. Другие провоцирующие факторы: переохлаждение, травма, кровопотеря, инфаркт миокарда, гипоксия, гипогликемия. Без лечения умирают почти все больные. Интенсивная терапия (500 мкг левотироксина в/в, в течение 1 ч) резко уменьшает смертность. Такая доза левотироксина составляет примерно половину нормального общего содержания T_4 в крови. В дальнейшем вводят левотироксин в/в по 100 мкг/сут, лечат сопутствующее заболевание и проводят общие лечебные мероприятия. Слишком быстрое согревание больного не рекомендуется, так как оно может вызвать вазодилатацию и артериальную гипотонию. Если у больного имеется ИБС, назначают меньшие дозы

левотироксина. Если есть подозрение на вторичный гипотиреоз или аутоиммунный полигландулярный синдром типа II, лечение начинают с введения гидрокортизона натрия сукцината (50—100 мг в/в струйно; суточная доза до 200 мг), поскольку левотироксин может вызвать острую надпочечниковую недостаточность.

Тиреотоксикоз

Х. Определение. Тиреотоксикоз — это синдром, обусловленный действием избытка T_4 и T_3 на ткани-мишени. В некоторых руководствах этот синдром называют гипертиреозом, а термином «тиреотоксикоз» обозначают состояние, вызванное избытком экзогенных тиреоидных гормонов.

XI. Этиология. Классификация причин тиреотоксикоза представлена в табл. 29.2. Особенности разных форм тиреотоксикоза описаны ниже.

А. Диффузный токсический зоб — самая частая причина тиреотоксикоза.

Многоузловой токсический зоб сопровождается тиреотоксикозом преимущественно у больных среднего и пожилого возраста.

Б. Неорганические (например, йодид калия) или **органические соединения йода** (например, амиодарон) могут вызывать преходящий тиреотоксикоз у пожилых больных с леченным многоузловым токсическим зобом. В таких случаях тиреотоксикоз обычно длится несколько месяцев.

В. Вызванный йодом тиреотоксикоз (феномен йод-Базедов) встречается менее чем у 1% больных с многоузловым нетоксическим зобом и гипотиреозом, проживающих в районах эндемии зоба и получающих йодные добавки.

Г. Токсические аденомы щитовидной железы, как правило, не сопровождаются тиреотоксикозом, но если размеры аденомы (горячего узла) превышают 3 см, вероятность тиреотоксикоза увеличивается.

Д. ТТГ-секретирующая аденома гипофиза встречается очень редко и обычно имеет крупные размеры; она может сочетаться с другими гипофизарными опухолями, в частности с СТГ-секретирующими. Уровень ТТГ в сыворотке при этом повышен и после стимуляции тиролиберином возрастает незначительно.

Е. Избирательная резистентность гипофиза к тиреоидным гормонам (см. гл. 2, п. IV.Ж.2.б) характеризуется нормальным уровнем ТТГ, значительным повышением уровней T_4 и T_3 и тиреотоксикозом (поскольку чувствительность других тканей-мишеней к тиреоидным гормонам не нарушена). Уровень ТТГ не снижается, поскольку супрессивное действие T_4 и T_3 на гипофиз отсутствует. Опухоль гипофиза у таких больных не визуализируется.

Ж. Пузырный занос и хориокарцинома секретируют большие количества ХГ. Этот гормон — слабый стимулятор рецепторов ТТГ на тироцитах. Когда концентрация ХГ превышает 300 000 ед/л (что в несколько раз больше максимальной концентрации ХГ при нормальной беременности), может возникнуть тиреотоксикоз. Удаление пузырного заноса или химиотерапия хориокарциномы устраняют тиреотоксикоз. Уровень ХГ может значительно повышаться и при токсикозе беременных и служить причиной тиреотоксикоза.

З. Тиреоидит — см. гл. 29, пп. XVI.Б—В.

И. Передозировка тиреоидных гормонов — частая причина тиреотоксикоза. Нередко врач назначает чрезмерные дозы гормонов; в других случаях больные тайком принимают излишние количества гормонов, иногда с целью похудеть. При передозировке тиреоидных гормонов размеры щитовидной железы нормальные или уменьшены, поглощение радиоактивного йода щитовидной железой и содержание тиреоглобулина в сыворотке снижено. Напротив, при подостром тиреоидите с низким

поглощением йода щитовидной железой и отсутствием зоба уровень тиреоглобулина повышен.

К. Т₄- и Т₃-секретирующая тератома яичника (яичниковая струма) и крупные гормонально-активные метастазы фолликулярного рака щитовидной железы — очень редкие причины тиреотоксикоза.

XII. Эпидемиология. Распространенность тиреотоксикоза достигает 0,5%. Самая частая его причина — диффузный токсический зоб.

XIII. Клиническая картина и патогенез. Выраженность симптомов зависит от тяжести и продолжительности заболевания.

А. Нервная система. Обычные симптомы: нервозность, эмоциональная неуравновешенность, повышенная возбудимость, тремор, гиперрефлексия, потливость. Больные жалуются на чувство внутреннего напряжения, неспособность сосредоточиться, нередко испытывают трудности в общении с окружающими. Иногда отмечается депрессия. Для детей и подростков характерна плохая успеваемость, для взрослых — снижение производительности труда.

Б. Сердечно-сосудистая система. Прямое воздействие тиреоидных гормонов на проводящую систему сердца вызывает наджелудочковую тахикардию — главный симптом тиреотоксикоза. Мерцательная аритмия или трепетание предсердий могут быть обусловлены как заболеванием сердца, так и самим тиреотоксикозом. При длительном тиреотоксикозе нередко развивается кардиомегалия, приводящая к сердечной недостаточности с высоким сердечным выбросом. Первый тон сердца усилен, прослушивается громкий систолический шум. При кардиомегалии прослушиваются внесердечные шумы. Этот комплекс симптомов называют **тиреотоксическим сердцем**.

В. Опорно-двигательный аппарат. Усиление катаболизма приводит к слабости и атрофии мышц (тиреотоксическая миопатия). Больные выглядят истощенными. Мышечная слабость проявляется при ходьбе, подъеме в гору, вставании с колен или поднятии тяжестей. В редких случаях встречается преходящий тиреотоксический паралич, длящийся от нескольких минут до нескольких суток. Тиреотоксикоз усугубляет течение миастении и семейного гипокалиемического периодического паралича. Резорбция костной ткани преобладает над ее образованием, поэтому концентрация кальция в моче повышена. Иногда наблюдается гиперкальциемия. При длительном нелеченном тиреотоксикозе может развиваться остеопения.

Г. ЖКТ. Потребление пищи увеличивается, у некоторых больных возникает неутолимый аппетит. Несмотря на это, больные обычно худые. Из-за усиления перистальтики стул частый, но понос бывает редко. Могут быть нарушены биохимические показатели функции печени.

Д. Зрение. Глазные щели сильно расширены, взгляд становится пристальным или испуганным. При взгляде прямо иногда видна полоска склеры между верхним веком и радужкой (симптом Дальримпля). При взгляде вниз опускание верхнего века отстает от движения глазного яблока (симптом Грефе). Эти симптомы обусловлены повышением тонуса гладких мышц, поднимающих верхнее веко. Характерно редкое мигание (симптом Штельльвага). **Офтальмопатия Грейвса** встречается у 15—18% больных диффузным токсическим зобом. Офтальмопатия Грейвса — это аутоиммунное органоспецифическое заболевание, сопровождающееся лимфоцитарной инфильтрацией всех образований глазницы и ретроорбитальным отеком. Главный симптом офтальмопатии Грейвса — экзофтальм. Отек и фиброз глазодвигательных мышц приводят к ограничению подвижности глазного яблока и диплопии. Больные жалуются на резь в глазах, светобоязнь, слезотечение. Из-за несмыкания век роговица высыхает и

может изъязвляться. Сдавление зрительного нерва и кератит могут привести к слепоте. Офтальмопатия Грейвса встречается у 3—20% больных хроническим лимфоцитарным тиреодитом и у больных с другими аутоиммунными патологиями. Офтальмопатия Грейвса может развиваться и как самостоятельное заболевание.

Е. Кожа теплая, влажная и бархатистая, как у детей; ладони потные, горячие. Онихолиз указывает на продолжительный нелеченный тиреотоксикоз. Изредка встречаются локальные слизистые отеки, преимущественно — передней поверхности голени (претибиальная микседема). Кожа при этом утолщена, с выступающими волосными фолликулами, гиперпигментирована, напоминает апельсиновую корку.

Ж. Половая система. Тиреотоксикоз у женщин снижает фертильность и может вызвать олигоменорею. У мужчин подавляется сперматогенез, изредка снижается потенция. Иногда отмечается гинекомастия, обусловленная ускоренным периферическим превращением андрогенов в эстрогены (несмотря на высокий уровень тестостерона). Тиреоидные гормоны увеличивают концентрацию глобулина, связывающего половые гормоны, и тем самым повышают общее содержание тестостерона и эстрадиола; в то же время уровни ЛГ и ФСГ в сыворотке могут быть как повышенными, так и нормальными.

З. Обмен веществ. Больные обычно худые. Для пожилых характерна анорексия. Напротив, у некоторых молодых больных аппетит повышен, поэтому они прибавляют в весе. Поскольку тиреоидные гормоны усиливают теплопродукцию, усиливается и теплоотдача за счет потоотделения, что приводит к легкой полидипсии. Многие плохо переносят тепло. У больных с инсулинозависимым сахарным диабетом при тиреотоксикозе возрастает потребность в инсулине.

И. Щитовидная железа обычно увеличена. Размеры и консистенция зоба зависят от причины тиреотоксикоза. В увеличенной и гиперфункционирующей железе усиливается кровоток, что обуславливает появление местного сосудистого шума.

XIV. Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса). Более 80% случаев тиреотоксикоза обусловлены диффузным токсическим зобом. Для этого органоспецифического аутоиммунного заболевания характерно появление **тиреостимулирующих аутоантител** в сыворотке. Эти аутоантитела связываются с рецепторами ТТГ на тироцитах и стимулируют секрецию тиреоидных гормонов. Поэтому тяжесть тиреотоксикоза пропорциональна титру тиреостимулирующих аутоантител. Механизм образования тиреостимулирующих аутоантител окончательно не выяснен. При диффузном токсическом зобе в сыворотке выявляются аутоантитела и к другим антигенам щитовидной железы, особенно к микросомальным антигенам. Диффузный токсический зоб — семейное заболевание. Генетическая предрасположенность к диффузному токсическому зобу определяется наличием некоторых аллелей HLA. У больных белой расы с высокой частотой обнаруживается HLA-B8, у коренных жителей Азии — HLA-Bw35.

XV. Диагностика тиреотоксикоза. При подозрении на тиреотоксикоз обследование включает два этапа: подтверждение тиреотоксикоза (оценку функции щитовидной железы) и выяснение его причины.

А. Оценка функции щитовидной железы

1. Общий T_4 и свободный T_4 (расчетный свободный T_4) повышены почти у всех больных с тиреотоксикозом.

2. Общий T_3 и свободный T_3 (расчетный свободный T_3) также повышены. Менее чем у 5% больных повышен только общий T_3 , тогда как общий T_4 остается нормальным; такие состояния называют **T_3 -тиреотоксикозом**.

3. Базальный уровень ТТГ сильно снижен, либо ТТГ не определяется. Проба с тиролиберинном необязательна. Базальный уровень ТТГ снижен у 2% пожилых людей

с эутиреозом. Нормальный или увеличенный базальный уровень ТТГ на фоне повышенных уровней общего Т₄ или общего Т₃ указывает на тиреотоксикоз, вызванный избытком ТТГ (см. табл. 29.2).

4. Поглощение радиоактивного йода (¹²³I или ¹³¹I) щитовидной железой за 4, 6 или 24 ч у больных с усиленной секрецией тиреоидных гормонов увеличено, а в тех случаях, когда гормоны пассивно поступают из ткани железы в кровь (подострый тиреоидит), — снижено.

5. Супрессивные пробы с Т₃ или Т₄. При тиреотоксикозе поглощение радиоактивного йода щитовидной железой под влиянием экзогенных тиреоидных гормонов (3 мг левотироксина однократно внутрь либо по 75 мкг/сут лиотиронина внутрь в течение 8 сут) не уменьшается. В последнее время эту пробу используют редко, поскольку разработаны высокочувствительные методы определения ТТГ и методы сцинтиграфии щитовидной железы. Проба противопоказана при заболеваниях сердца и пожилым больным.

Б. Установление причины тиреотоксикоза

1. Тиреостимулирующие аутоантитела — маркеры диффузного токсического зоба. Выпускаются наборы для определения этих аутоантител методом ИФА.

2. Все аутоантитела к рецепторам ТТГ (включая тиреостимулирующие и тиреоблокирующие аутоантитела) определяют, измеряя связывание IgG из сыворотки больных с рецепторами ТТГ. Эти аутоантитела выявляются примерно у 75% больных с диффузным токсическим зобом. Проба на все аутоантитела к рецепторам ТТГ проще и дешевле, чем проба на тиреостимулирующие аутоантитела.

3. Антитела к микросомальным антигенам и к йодидпероксидазе специфичны для диффузного токсического зоба (а также для хронического лимфоцитарного тиреоидита), поэтому их определение помогает отличить диффузный токсический зоб от других причин тиреотоксикоза.

4. Сцинтиграфию щитовидной железы проводят у больных с тиреотоксикозом и узловым зобом, чтобы выяснить:

а. Имеется ли автономный гиперфункционирующий узел, который накапливает весь радиоактивный йод и подавляет функцию нормальной тиреоидной ткани.

б. Имеются ли множественные узлы, накапливающие йод.

в. Являются ли пальпируемые узлы холодными (гиперфункционирующая ткань располагается между узлами).

XVI. Дифференциальная диагностика заболеваний, сопровождающихся тиреотоксикозом

А. Поскольку самой распространенной причиной тиреотоксикоза является диффузный токсический зоб, цель дифференциальной диагностики состоит в том, чтобы отличить эту патологию от других заболеваний, сопровождающихся тиреотоксикозом. Поэтому при дифференциальной диагностике учитывают результаты лабораторных исследований и анализируют все детали клинической картины заболевания.

Б. Подострый гранулематозный тиреоидит (см. также гл. 28, п. II.A). Это редкое заболевание вирусной этиологии. Симптомы: недомогание, лихорадка, боль в области щитовидной железы. Боль иррадирует в уши, при глотании или поворотах головы усиливается. Щитовидная железа при пальпации **чрезвычайно болезненная**, очень плотная, узловатая. Воспалительный процесс обычно начинается в одной из долей щитовидной железы и постепенно захватывает другую долю. СОЭ повышена, антитиреоидные аутоантитела, как правило, не выявляются, поглощение радиоактивного йода щитовидной железой резко снижено. Начальная (тиреотоксическая) стадия длится несколько недель. На этой стадии может иметь место

тиреотоксикоз, обусловленный повреждением ткани железы. Вторая (гипотиреодная) стадия также продолжается несколько недель; затем наступает выздоровление. Поскольку тиреотоксическая стадия непродолжительна, анти tireоидные средства обычно не применяют. При тахикардии можно использовать пропранолол. Боль и неприятные ощущения в области щитовидной железы часто удается устранить аспирином. Если через несколько дней состояние больного не улучшается, назначают преднизон внутрь по 30—40 мг/сут. Дозу преднизона постепенно уменьшают, а на 7—14-е сутки препарат отменяют.

В. Хронический лимфоцитарный тиреоидит. При этом заболевании тиреотоксикоз наблюдается очень редко (менее чем в 5% случаев) и, как правило, бывает преходящим. Щитовидная железа может быть совсем не увеличена или очень сильно увеличена, но чаще всего имеется небольшой плотный зоб. При пальпации **щитовидная железа безболезненна**. Повышение общего T_4 обусловлено повреждением ткани железы. Основные дифференциально-диагностические признаки хронического лимфоцитарного тиреоидита и диффузного токсического зоба:

1. Поглощение радиоактивного йода щитовидной железой при хроническом лимфоцитарном тиреоидите понижено, а при диффузном токсическом зобе повышено.
2. Отношение T_3/T_4 при хроническом лимфоцитарном тиреоидите $< 20:1$, а при диффузном токсическом зобе $> 20:1$.
3. Антитела к микросомальным антигенам выявляются у 85% больных хроническим лимфоцитарным тиреоидитом и не более чем у 30% больных диффузным токсическим зобом.
4. Напротив, тиреостимулирующие аутоантитела обнаруживаются преимущественно при диффузном токсическом зобе.

Г. Подострый лимфоцитарный тиреоидит с преходящим тиреотоксикозом (см. также гл. 28, п. II.Б). Это заболевание нередко развивается после родов (в таких случаях его называют **подострым послеродовым тиреоидитом**). Тиреотоксическая (начальная) стадия подострого послеродового тиреоидита продолжается 4—12 нед, сменяясь гипотиреодной стадией длительностью несколько месяцев. Легкая форма подострого послеродового тиреоидита встречается у 8% рожениц. Как правило, болезнь заканчивается выздоровлением. У 25% женщин, перенесших подострый послеродовой тиреоидит, заболевание рецидивирует после повторных родов. Для устранения симптомов тиреотоксикоза в тиреотоксической стадии назначают пропранолол. Анти tireоидные средства не применяют.

Д. Острый психоз. Почти у трети больных, госпитализированных с острым психозом, общий T_4 и свободный T_4 (расчетный свободный T_4) повышены. У половины больных с повышенным уровнем T_4 увеличен и уровень T_3 . Через 1—2 нед эти показатели нормализуются без лечения анти tireоидными средствами. Предполагают, что повышение уровней тиреоидных гормонов вызвано выбросом ТТГ. Однако уровень ТТГ при первичном обследовании госпитализированных больных с психозом обычно снижен или находится на нижней границе нормы. Вероятно, уровень ТТГ может повышаться на ранней стадии психоза (до госпитализации). Действительно, у некоторых больных с пристрастием к амфетаминам, госпитализированных с острым психозом, находят недостаточное снижение уровня ТТГ на фоне повышенного уровня T_4 .

Е. Тяжелые нетиреоидные заболевания. Примерно у 1% больных в БИТ наблюдается преходящее повышение уровня T_4 . По мере выздоровления уровень T_4 нормализуется. Клинических проявлений тиреотоксикоза у таких больных нет. Поэтому

считается, что повышение уровня T_4 при тяжелых нетиреоидных заболеваниях не является патогномичным признаком тиреотоксикоза.

Ж. Тиреотоксикоз у пожилых. У пожилых может не быть типичной клинической картины тиреотоксикоза. Обычные симптомы: похудание, слабость, депрессия, безразличие к окружающему. У 20% пожилых больных с тиреотоксикозом нет зоба. Мерцательная аритмия и сердечная недостаточность наблюдаются у пожилых гораздо чаще, чем у молодых. Напротив, тиреотоксикоз с экзофтальмом или изолированная офтальмопатия Грейвса редко наблюдаются в пожилом возрасте.

XVII. Лечение

А. Медикаментозное лечение

1. Антитиреоидные средства. К ним относятся прежде всего тионамиды. Эффективность этих антитиреоидных средств подтверждается более чем 40-летним опытом применения пропилтиоурацила и тиамазола. Эти препараты подавляют синтез тиреоидных гормонов, ингибируя йодидпероксидазу. Кроме того, пропилтиоурацил (но не тиамазол) тормозит периферическое превращение T_4 в T_3 .

а. Дозы и режимы. Обычная доза пропилтиоурацила составляет 300—600 мг/сут, а тиамазола — 30—60 мг/сут. Препараты принимают дробно, каждые 8 ч. Оба препарата накапливаются в щитовидной железе. Показано, что дробный прием гораздо эффективнее однократного приема всей суточной дозы. Забывчивым больным назначают тиамазол (но не пропилтиоурацил) 1 раз в сутки. Тиамазол обладает более продолжительным действием, чем пропилтиоурацил.

б. Наблюдение. В начале лечения больных обследуют не реже 1 раза в месяц, чтобы оценить эффективность терапии и при необходимости корректировать дозу. Если лечение успешно, дозу можно уменьшить на 30—50%. Мы рекомендуем продолжать лечение 1,5—2 года, поскольку имеются данные, что длительная терапия обеспечивает устойчивую ремиссию чаще, чем лечение, продолжающееся всего несколько месяцев и направленное только на устранение симптомов тиреотоксикоза.

в. Побочные эффекты. Сыпь, артралгия, сывороточная болезнь, изменения биохимических показателей функции печени, в редких случаях — агранулоцитоз. При сопутствующих инфекционных заболеваниях рекомендуется определять лейкоцитарную формулу.

г. Прогноз. Согласно нашему опыту, устойчивая ремиссия после лечения наступает примерно у половины больных. Рецидивы обычно возникают на протяжении первого года после отмены антитиреоидных средств. У некоторых больных, получавших антитиреоидные средства 20—25 лет назад, обнаруживается гипотиреоз. Это указывает на возможность спонтанного разрушения щитовидной железы при диффузном токсическом зобе.

2. Бета-адреноблокаторы

а. Пропранолол быстро улучшает состояние больных, блокируя бета-адренорецепторы. Пропранолол несколько снижает и уровень T_3 , тормозя периферическое превращение T_4 в T_3 . Этот эффект пропранолола, по-видимому, не опосредуется блокадой бета-адренорецепторов. Обычная доза пропранолола — 20—40 мг внутрь каждые 4—8 ч. Дозу подбирают так, чтобы снизить ЧСС в покое до 70—90 мин⁻¹. По мере исчезновения симптомов тиреотоксикоза дозу пропранолола уменьшают, а по достижении эутиреоза препарат отменяют.

б. Бета-адреноблокаторы устраняют тахикардию, потливость, тремор и тревожность. Поэтому прием бета-адреноблокаторов затрудняет диагностику тиреотоксикоза.

- в. Другие бета-адреноблокаторы не более эффективны, чем пропранолол. Селективные бета₁-адреноблокаторы (метопролол) не снижают уровень Т₃.
- г. Бета-адреноблокаторы особенно показаны при тахикардии даже на фоне сердечной недостаточности при условии, что тахикардия обусловлена тиреотоксикозом, а сердечная недостаточность — тахикардией. Относительное противопоказание к применению пропранолола — ХОЗЛ.
- д. Тиреотоксикоз нельзя лечить одними бета-адреноблокаторами, поскольку эти препараты не нормализуют функцию щитовидной железы.

3. Другие лекарственные средства

- а. **Натриевая соль иоподовой кислоты и иопановая кислота.** Рентгеноконтрастные вещества — натриевая соль иоподовой кислоты и иопановая кислота — это мощные ингибиторы периферического превращения Т₄ в Т₃. Кроме того, при распаде этих соединений содержащийся в них йод поглощается щитовидной железой и тормозит секрецию тиреоидных гормонов. Натриевая соль иоподовой кислоты в дозе 1 г/сут внутрь обычно вызывает резкое падение уровня Т₃ уже через 24—48 ч. Известно всего несколько случаев применения натриевой соли иоподовой кислоты для лечения тиреотоксикоза; в каждом случае лечение продолжали не более 3—4 нед. Терапию тиреотоксикоза производными иоподовой и иопановой кислот пока следует считать экспериментальным методом лечения.
- б. **Йодиды.** Насыщенный раствор калия йодида в дозе 250 мг (5 капель) 2 раза в сутки оказывает лечебное действие у большинства больных, но примерно через 10 сут лечение обычно становится неэффективным (феномен «ускользания»). Калия йодид используют в основном для подготовки больных к операциям на щитовидной железе, так как йод вызывает уплотнение железы и уменьшает ее кровоснабжение. Калия йодид очень редко применяют как средство выбора при длительном лечении тиреотоксикоза. При тиреотоксическом кризе назначают натрия йодид в/в.
- в. **Глюкокортикоиды** в больших дозах (например, дексаметазон, 8 мг/сут) подавляют секрецию тиреоидных гормонов и периферическое превращение Т₄ в Т₃. Поэтому при тяжелом тиреотоксикозе показаны глюкокортикоиды в течение 2—4 нед.

- Б. Лечение радиоактивным йодом.** ¹³¹I применяют для лечения тиреотоксикоза уже более 40 лет. Этот способ терапии прост и дает хорошие результаты. **Лечение должен проводить врач-радиолог.** Чтобы лечение было успешным, доза излучения ¹³¹I, поглощенного тканью железы, должна составлять 30—40 Гр. Для создания этой дозы больному нужно ввести ¹³¹I в таком количестве, чтобы на 1 г веса железы пришлось 2,2—3 МБк ¹³¹I. Некоторые эндокринологи используют большие количества ¹³¹I (см. гл. 32, п. XVIII.Б). Для расчета общего количества ¹³¹I определяют поглощение радиоактивного йода щитовидной железой за 24 ч и оценивают вес железы (по таблицам или по данным сцинтиграфии). Необходимое количество ¹³¹I обычно составляет 150—370 МБк; это количество принимают одномоментно или дробно (2—3 порции через 2—3 сут). Как правило, примерно через 6 мес после приема ¹³¹I восстанавливается эутиреоз.
- 1. У некоторых больных после лечения ¹³¹I возникает **гипотиреоз**. Поскольку при быстром переходе от тиреотоксикоза к гипотиреозу состояние больных резко ухудшается, при симптомах гипотиреоза рекомендуется левотироксин в обычной замещающей дозе на срок от 6 мес до 1 года. Затем левотироксин отменяют, чтобы проверить, не является ли гипотиреоз преходящим. Если гипотиреоз возникает в первые 6 мес после приема ¹³¹I, то примерно в 25% случаев он преходящий. Если

гипотиреоз развивается позже чем через 1 год после приема ^{131}I , он почти всегда стойкий. Гипотиреоз через 1 год после приема ^{131}I отмечается примерно у 10—20% больных; далее риск гипотиреоза увеличивается со скоростью 2—4% в год, так что кумулятивный риск гипотиреоза достигает 50%. Таким образом, больные после лечения ^{131}I нуждаются в постоянном наблюдении с ежегодной оценкой функции щитовидной железы.

2. Прием ^{131}I вызывает **быстрый выброс гормонов из щитовидной железы**. Это приводит к резкому повышению уровней T_4 и T_3 и обострению симптомов тиреотоксикоза примерно у 20% больных, обычно на 5—10-е сутки. Поэтому для лечения тяжелого тиреотоксикоза мы рекомендуем следующую тактику: добиться эутиреоза с помощью антитиреоидных средств (тионамидов); за 1—2 сут до приема ^{131}I тионамиды отменить, чтобы они не препятствовали поглощению ^{131}I щитовидной железой; через 2—3 сут после приема ^{131}I возобновить прием тионамидов.
3. У 30—50% больных тиреотоксикоз рецидивирует через 2—6 мес после приема ^{131}I . В таких случаях ^{131}I назначают повторно. Использовать ^{131}I более 3 раз приходится очень редко. У отдельных больных лечение ^{131}I вообще неэффективно. Причины резистентности тиреотоксикоза к ^{131}I не выяснены.
4. Для подкрепления эффекта ^{131}I мы рекомендуем назначать тионамиды на срок от 3 до 12 мес после лечения ^{131}I . Тионамиды отменяют, когда на фоне приема небольших доз этих препаратов (50 мг/сут пропилтиоурацила или 5 мг/сут тиамазола) у больного сохраняется эутиреоз. Молодым больным мы назначаем ^{131}I повторно не ранее чем через год, чтобы дать полностью проявиться эффекту первой дозы и уменьшить риск гипотиреоза после повторного приема ^{131}I . Если первый прием ^{131}I не устраняет тиреотоксикоз у больных среднего и пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями, мы назначаем повторный прием ^{131}I через 6—8 мес. **Из-за канцерогенного эффекта гамма-излучения ^{131}I обычно не применяют для лечения тиреотоксикоза у детей, подростков и молодых людей.** Однако специальное клиническое исследование, продолжавшееся более 30 лет, не выявило повышения частоты рака щитовидной железы, лейкозов или аномалий развития у детей больных, получавших ^{131}I . Поэтому скептическое отношение к использованию ^{131}I для лечения тиреотоксикоза у больных моложе 35 лет можно считать необоснованным.

В. Субтотальная резекция щитовидной железы

1. **Предоперационная подготовка.** Субтотальная резекция применяется уже более 50 лет и считается эффективным способом лечения тиреотоксикоза. Операцию проводят только на фоне удовлетворительного самочувствия после восстановления веса. Поэтому в течение нескольких месяцев перед операцией больные должны получать тионамиды. За 7—10 сут до операции добавляют йодиды, чтобы уменьшить кровоснабжение щитовидной железы. Другой метод подготовки к операции — назначение больших доз бета-адреноблокаторов (без тионамидов) на короткий срок. Бета-адреноблокаторы устраняют некоторые симптомы тиреотоксикоза (в частности, нормализуют работу сердца), но не снижают катаболизм. Применение одних бета-адреноблокаторов оправдано при легком тиреотоксикозе, а также в тех случаях, когда больные не переносят тионамиды.
2. **Осложнения:** гипотиреоз (примерно у 25%), сохранение или рецидив тиреотоксикоза (10%), гипопаратиреоз (1%), повреждение возвратного гортанного нерва (1%), нагноение раны, келоидные рубцы. Из-за риска осложнений операцию следует проводить лишь в особых случаях, например при аллергии к антитиреоидным средствам, отказе больного от приема ^{131}I , многоузловом

токсическом зобе, нарушающем проходимость дыхательных путей или пищевода, при сопутствующем гиперпаратиреозе. Кроме того, стоимость операции гораздо больше, чем стоимость медикаментозного лечения или лечения ^{131}I .

Г. Выбор лечения. По нашему мнению, самое эффективное лечение больных молодого и среднего возраста — это **комбинированное медикаментозное лечение** пропилтиоурацилом и пропранололом. Основные преимущества этого подхода: возможность отмены или смены лекарственных средств и сохранение целостности щитовидной железы. Для пожилых больных и больных с сердечно-сосудистыми или другими сопутствующими заболеваниями предпочтительно лечение ^{131}I , поскольку оно чаще позволяет добиться излечения тиреотоксикоза. Основным недостатком лечения ^{131}I — высокий риск последующего гипотиреоза. В США лечение ^{131}I является самым распространенным способом терапии тиреотоксикоза. К субтотальной резекции прибегают лишь в особых случаях, описанных выше, в гл. 29, п. XVII.B.

Д. Лечение экзофтальма — см. гл. 47, п. VIII.

XVIII. Тиреотоксикоз при беременности

А. Частота тиреотоксикоза у беременных достигает 0,1%. Основная его причина — диффузный токсический зоб. Так как тиреотоксикоз снижает фертильность, у беременных редко наблюдается тяжелая форма болезни. Нередко беременность наступает во время или после медикаментозного лечения тиреотоксикоза (поскольку это лечение восстанавливает фертильность). Чтобы избежать нежелательной беременности, молодым женщинам с тиреотоксикозом, получающим тионамиды, рекомендуется применять противозачаточные средства.

Б. Лечение

1. При беременности никогда не применяют ^{131}I , так как он проходит через плаценту, накапливается в щитовидной железе плода (начиная с 10-й недели беременности) и вызывает кретинизм у ребенка.

2. Пропилтиоурацил проникает через плаценту хуже, чем тиамазол, и потому является средством выбора. Чтобы предупредить гипотиреоз у плода, назначают минимальные дозы пропилтиоурацила, позволяющие поддерживать состояние, близкое к эутиреозу. Надо учитывать, что молодые беременные легко переносят умеренный тиреотоксикоз.

3. Если необходима субтотальная резекция щитовидной железы, то ее лучше делать в I или во II триместрах, поскольку любые хирургические вмешательства в III триместре могут вызвать преждевременные роды.

В. Прогноз. При правильном лечении тиреотоксикоза беременность заканчивается рождением здорового ребенка в 80—90% случаев. Частота преждевременных родов и самопроизвольных абортс такая же, как в отсутствие тиреотоксикоза.

Г. Тиреотоксикоз у новорожденных обусловлен трансплацентарным переносом тиреостимулирующих аутоантител от матери к плоду. Антитиреоидные средства, принимаемые матерью, могут предупредить тиреотоксикоз у плода, но могут также вызвать зоб и гипотиреоз. Поэтому новорожденные от матерей, страдающих диффузным токсическим зобом, требуют особого внимания. Определение тиреостимулирующих аутоантител у беременных не играет существенной роли в планировании лечения матери, плода или новорожденного (см. гл. 31).

XIX. Тиреотоксический криз

А. Этиология и клиническая картина. Тиреотоксический криз — это опасное осложнение нелеченного или неправильно леченного тяжелого тиреотоксикоза. Провоцирующие факторы: травма, операция на щитовидной железе, другие хирургические вмешательства, грубая пальпация щитовидной железы, сопутствующие

заболевания (например, гастроэнтерит, пневмония), беременность, роды. Клиническая картина: резкая тахикардия, мерцательная аритмия, тахипноэ, лихорадка, возбуждение, беспокойство или психоз, тошнота, рвота, понос.

Б. Лечение

1. Общие мероприятия. Инфузионная терапия (жидкости, электролиты); лечение сопутствующих заболеваний (например, антибиотики при инфекциях).

2. Лечение тиреотоксикоза

а. Тионамиды назначают в больших дозах. Пропилтиоурацил: 600 мг сразу, затем по 300 мг каждые 6 ч. Тиамазол: 60 мг сразу, затем по 30 мг каждые 6 ч. При необходимости препараты вводят через зонд.

б. Натриевая соль иоподовой кислоты в дозе 1 г/сут внутрь на протяжении 2 нед. Йодиды: калия йодид внутрь (0,5 мл насыщенного раствора 2 раза в сутки) или натрия йодид в/в (1 г).

в. Непрерывно с помощью кардиомонитора регистрируют ЧСС. Для устранения тахикардии применяют большие дозы пропранолола внутрь (40—80 мг каждые 4—6 ч) или малые дозы в/в (1 мг каждые 5 мин, до 10 раз).

г. Дексаметазон в дозе 4—8 мг/сут (при тяжелых инфекциях противопоказан).

При комбинированном применении перечисленных лекарственных средств состояние больного, как правило, значительно улучшается уже через несколько дней. Если медикаментозное лечение неэффективно, прибегают к плазмаферезу или гемосорбции для удаления из крови тиреоидных гормонов.

Литература

1. Allanic H, et al. Antithyroid drugs and Graves' disease: A prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. *J Clin Endocrinol Metab* 70:675, 1990.
2. Bastenie PA, et al. Natural history of primary myxedema. *Am J Med* 79:91, 1985.
3. Beck-Peccoz P, et al. Decreased receptor binding of biologically inactive thyrotropin in central hypothyroidism: Effect of treatment with thyrotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 312:1085, 1985.
4. Braverman LE, Utiger RD (eds). *Werner and Ingbar's The Thyroid*, (6th ed). Philadelphia: Lippincott, 1991.
5. Burrow GN. The management of thyrotoxicosis in pregnancy. *N Engl J Med* 313:562, 1985.
6. Fish LH, et al. Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. *N Engl J Med* 316:764, 1987.
7. Geffner DL, Hershman JM. Beta-adrenergic blockade for therapy of hyperthyroidism. *Am J Med* 93:61, 1992.
8. Hershman JM, et al. Long term outcome of hyperthyroidism treated with antithyroid drugs. *J Clin Endocrinol Metab* 26:803, 1966.
9. Nademanee K, et al. Amiodarone and thyroid function. *Prog Cardiovasc Dis* 31:427, 1989.
10. Nicoloff JT. Thyroid storm and myxedema coma. *Med Clin North Am* 69:1005, 1985.
11. Nystrom E, et al. A double-blind cross-over 12-month study of l-thyroxine treatment of women with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 29:63, 1988.
12. Orgiazzi J. Management of Graves' hyperthyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 16:365, 1987.

13. Rapoport B, et al. Clinical experience with a human thyroid cell bioassay for thyroid-stimulating immunoglobulin. *J Clin Endocrinol Metab* 58:332, 1984.
14. Robuschi G, et al. Hypothyroidism in the elderly. *Endocr Rev* 8:142, 1987.
15. Ross DS, et al. Measurement of thyrotropin in clinical and subclinical hyperthyroidism using a new chemiluminescent assay. *J Clin Endocrinol Metab* 69:684, 1989.
16. Sawin CT, et al. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham study. *Arch Intern Med* 145:1386, 1985.
17. Sawin CT. Hypothyroidism. *Med Clin North Am* 69:989, 1985.
18. Sawin CT, et al. Low serum thyrotropin (thyroid-stimulating hormone) in older persons without hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 151:165, 1991.
19. Solomon B, et al. Current trends in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 70:1518, 1990.
20. Zakarija M, McKenzie JM. The spectrum and significance of autoantibodies reacting with the thyrotropin receptor. *Endocrinol Metab Clin North Am* 16:343, 1987.

Глава 30. Опухоли щитовидной железы у взрослых

А. Ван Херле

I. Общие сведения

А. Эпидемиология

1. Рак щитовидной железы выявляется примерно у 20% больных с одиночным узлом щитовидной железы и у 4,8% больных с множественными узлами. Массовое обследование жителей Фреймингема (Массачусетс) показало, что распространенность узлов щитовидной железы равна 4,2%; число новых случаев ежегодно увеличивается на 0,09%. Отсюда следует, что узлы щитовидной железы имеются у 9 млн жителей США.
2. Ежегодно в США регистрируется **12 000 новых случаев рака щитовидной железы**. Из них только 0,2% проявляется клинически, что свидетельствует о скрытом течении рака щитовидной железы у большинства больных.

Б. Принципы диагностики. Любые заболевания щитовидной железы (воспаление, пороки развития, травмы, нарушения метаболизма, опухоли) могут сопровождаться появлением узлов или иных объемных образований. Поэтому основная задача обследования — отличить доброкачественные новообразования щитовидной железы от злокачественных. В табл. 30.1 описаны принципы диагностики при обнаружении узлов щитовидной железы. Ни один из перечисленных признаков в отдельности не позволяет установить диагноз рака щитовидной железы, но любой из них должен насторожить врача. Гистологическая классификация опухолей щитовидной железы приведена в табл. 30.2.

II. Обследование больных с узлами щитовидной железы

А. Физикальное исследование и клиническая картина. Признаки злокачественного новообразования в щитовидной железе:

1. Быстрый рост узла.
2. Плотная консистенция узла.
3. Симптомы сдавления соседних органов, например обструкция дыхательных путей или пищевода.
4. Спаянность узла с окружающими тканями.
5. Дисфагия.
6. Охриплость голоса из-за паралича голосовых связок.
7. Синдром Горнера.
8. Увеличение шейных лимфоузлов.

Почти все эти симптомы встречаются и при доброкачественных новообразованиях в щитовидной железе. Например, паралич голосовых связок считается классическим признаком злокачественного новообразования, однако при обследовании 10 больных с узлом щитовидной железы и параличом голосовых связок у 4 было обнаружено доброкачественное образование. Увеличение шейных лимфоузлов у больного с узлом в щитовидной железе также не является абсолютным показателем злокачественного новообразования, хотя и считается крайнестораживающим признаком. Поскольку клинические особенности узлов чаще всего не позволяют различить доброкачественные и злокачественные новообразования, для дифференциальной диагностики необходимы лабораторные исследования.

Б. Лабораторные и инструментальные исследования

1. Оценка функции щитовидной железы

- а. Тиреотоксикоз** наблюдается при токсической аденоме щитовидной железы, диффузном токсическом зобе и многоузловом токсическом зобе. Токсическая аденома, за редкими исключениями, является доброкачественной опухолью. При диффузном токсическом зобе злокачественные новообразования щитовидной железы встречаются довольно часто. Если у больного диффузным токсическим зобом обнаружен одиночный узел, требуется доказать его доброкачественность. Напротив, при многоузловом токсическом зобе злокачественные новообразования выявляются очень редко.
- б. Гипотиреоз** редко бывает проявлением злокачественного новообразования щитовидной железы (описаны единичные случаи).
- в. Тиреоглобулин.** Содержание тиреоглобулина в сыворотке может повышаться как при злокачественных новообразованиях, так и при многих неопухолевых заболеваниях щитовидной железы (см. табл. 30.3). Наоборот, у некоторых больных с раком щитовидной железы содержание тиреоглобулина может быть нормальным (например, при папиллярном раке оно увеличивается далеко не всегда). При медулярном раке уровень тиреоглобулина никогда не бывает повышенным. Поэтому определение уровня тиреоглобулина перед удалением новообразования не имеет диагностического значения. В то же время уровень тиреоглобулина является высокоинформативным показателем послеоперационного состояния больных с дифференцированными формами рака (на долю таких раков приходится более 70% всех злокачественных новообразований щитовидной железы).
- г. Кальцитонин.** Повышенное содержание кальцитонина в сыворотке — надежный маркер медулярного рака щитовидной железы. При подозрении на медулярный рак щитовидной железы проводят **пробу с пентагастрином**. Диагноз медулярного рака не вызывает сомнений, если уровень кальцитонина повышается через 3—5 мин после в/в введения 0,5 мкг/кг пентагастрина. Пробу с пентагастрином желательно проводить у всех членов семей с МЭН типа Па. Недавно показали, что уровень кальцитонина возрастает и при раке легкого, толстой кишки, молочной железы, поджелудочной железы и желудка. Некоторые тяжелые неопухолевые заболевания, например почечная недостаточность или желудочно-кишечное кровотечение, также могут сопровождаться повышением уровня кальцитонина.
- 2. Пробное лечение тиреоидными гормонами** применялось в течение многих лет для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований щитовидной железы. Если под влиянием высоких доз тиреоидных гормонов узел исчезал, его считали доброкачественным. Если же узел продолжал расти, не уменьшался либо уменьшался лишь частично, подозревали злокачественное новообразование. Отсутствие супрессивного эффекта пробной терапии в прошлые годы нередко служило основанием для хирургического вмешательства. Пробное лечение тиреоидными гормонами применяется и по сей день, но существуют другие методы, дающие более точные сведения о доброкачественности или злокачественности узлов щитовидной железы (см. гл. 30, п. П.Б.6). Супрессивная доза левотироксина составляет 100—150 мкг/сут внутрь. Более высокие дозы обычно полностью подавляют секрецию ТТГ и вызывают скрытый тиреотоксикоз (поздним осложнением тиреотоксикоза может быть остеопороз). Пробное лечение продолжают обычно 3—6 мес. Оно противопоказано при заболеваниях сердца.
- 3. УЗИ щитовидной железы** позволяет отличать кистозные образования от солидных или смешанных кистозно-солидных. Кистозные образования бывают

злокачественными лишь в 7% случаев (для кист диаметром ≥ 4 см этот показатель выше), кистозно-солидные — в 12%, а солидные — в 21% случаев. Иногда при УЗИ вокруг узла обнаруживается гало, что ранее считалось надежным признаком доброкачественной аденомы. Однако недавно это мнение было опровергнуто. Поскольку гистологический диагноз установить с помощью УЗИ невозможно, это исследование целесообразно только в следующих случаях:

- а.** Для выявления многоузлового зоба, не проявляющегося клинически (при многоузловом зобе злокачественное новообразование возникает редко).
- б.** Для оценки узла щитовидной железы у беременной (когда изотопные исследования противопоказаны).
- в.** Для доказательства кистозного характера узла (чтобы избежать хирургического вмешательства).
- г.** Для оценки регрессии узла под влиянием пробного лечения левотироксином.
- д.** Чтобы упростить аспирационную биопсию маленького узла, который не удается локализовать с помощью пальпации (биопсия под контролем УЗИ).

4. Сцинтиграфия щитовидной железы

- а.** Это вспомогательный метод предоперационной дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных узлов щитовидной железы. Обычно применяют изотопы йода (^{123}I , ^{125}I , ^{131}I), реже — $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетат. На сцинтиграммах видны холодные узлы (не включают изотопы), горячие узлы (включают изотопы сильнее, чем остальная ткань железы) либо узлы с промежуточным уровнем включения изотопов. Сравнительный анализ результатов предоперационной сцинтиграфии и результатов гистологического исследования материала, полученного во время операции, показывает, что крупные злокачественные узлы чаще бывают холодными, а доброкачественные — горячими.
 - б.** Далеко не все холодные узлы оказываются злокачественными новообразованиями, и наоборот, не все горячие узлы доброкачественны. По данным литературы, доля злокачественных узлов среди холодных узлов составляет 16% (сцинтиграфия с изотопами йода) или 22% (сцинтиграфия с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом), а доля злокачественных узлов среди горячих узлов — соответственно 4 или 29%. Сцинтиграфия с ^{131}Cs или ^{64}Ga цитратом также не позволяет дифференцировать злокачественные и доброкачественные узлы. Приходится заключить, что предоперационная сцинтиграфия щитовидной железы не дает надежной информации о природе узлов. Мы считаем, что результаты сцинтиграфии имеют диагностическую ценность только в тех случаях, когда холодный узел обнаруживают у больного с другими признаками рака щитовидной железы (например, при повышенном уровне тиреоглобулина или кальцитонина). В таких случаях наличие холодного узла повышает вероятность диагноза рака.
 - в.** Сцинтиграфию с ^{201}Tl применяют для послеоперационного обследования больных с дифференцированными раками и медулярным раком щитовидной железы. Эта методика иногда позволяет обнаружить новообразования (метастазы), не выявляющиеся при обзорной сцинтиграфии с ^{131}I .
- 5. КТ и МРТ** используют для выявления остаточной опухолевой ткани и рецидива опухоли при послеоперационном обследовании больных раком щитовидной железы.
- 6. Аспирационная биопсия.** Этот метод предложен шведским врачом Седерстремом в 1952 г. В настоящее время аспирационная биопсия считается основным методом диагностики новообразований щитовидной железы.

- а. Клетки щитовидной железы отбирают через тонкую иглу (21—25 G) с помощью специального шприца в количестве, достаточном для цитологического исследования. Процедура проста, безопасна, сравнительно дешева и может выполняться в амбулаторных условиях. Диссеминация опухоли по ходу иглы не наблюдалась.
- б. Диагностическая ценность аспирационной биопсии определяется:
 - 1) Опытном врача, проводящего биопсию.
 - 2) Опытном цитолога, исследующего полученный препарат.
- в. Анализ литературы (более 1000 биопсий) показывает, что чувствительность и специфичность аспирационной биопсии превышает 90%, а точность составляет 94%. Тактика обследования и лечения больных с одиночным узлом щитовидной железы в зависимости от результатов аспирационной биопсии описана в табл. 30.4.
- г. Новообразование щитовидной железы, содержащее фолликулярные структуры, распознается при цитологическом исследовании биоптата, но **для дифференциального диагноза фолликулярной аденомы и фолликулярного рака необходимо гистологическое исследование материала, полученного при операции.** На рис. 30.1 представлены данные клинического исследования, в котором диагноз фолликулярного новообразования щитовидной железы, установленный при цитологическом исследовании биоптата, сравнивали с гистологическим диагнозом. Это исследование показывает, что фолликулярные новообразования могут представлять собой папиллярные и фолликулярные раки (27,6%), фолликулярные аденомы (34,2%) и даже коллоидный зоб (38,2%). Таким образом, фолликулярные новообразования только в четверти случаев являются злокачественными. Необходимо разрабатывать новые методы дифференциальной диагностики фолликулярных аденом и фолликулярного рака щитовидной железы.

III. Лечение узлов щитовидной железы

А. Медикаментозное лечение. Супрессивная терапия левотироксином — предпочтительный метод лечения. К сожалению, супрессивная терапия лишь в редких случаях позволяет добиться полной регрессии опухоли. Кроме того, лечение левотироксином (если оно оказалось эффективным) должно быть пожизненным, чтобы предотвратить рецидив опухоли.

Б. Хирургическое лечение

1. Варианты операции: экономная резекция узла (при злокачественном новообразовании не применяется); субтотальная резекция; тиреоэктомия; тиреоэктомия с футлярно-фасциальным иссечением шейных лимфоузлов при наличии метастазов. **Показания к операции:**

- а. Цитологический диагноз злокачественного новообразования или любого фолликулярного новообразования.
- б. Сдавление узлом или зобом окружающих тканей и органов.
- в. Сопутствующий тиреотоксикоз.
- г. Большой зоб (косметические соображения).

2. Показания к тиреоэктомии: при гистологическом исследовании замороженных срезов материала, полученного при экономной резекции, гемитиреоэктомии с резекцией перешейка или субтотальной резекции, выявлен рак щитовидной железы. О необходимости тиреоэктомии у больных с гистологическим диагнозом рака щитовидной железы свидетельствуют следующие наблюдения:

- а. К моменту операции более чем у 87% больных рак успевает захватить всю железу или распространиться в окружающие ткани.
- б. У 7—10% больных после паллиативной операции наблюдается рецидив рака с клиническими проявлениями.
- в. Послеоперационное обследование с целью выявления метастазов (обзорная сцинтиграфия с ^{131}I и определение уровня тиреоглобулина) оказывается информативным только при условии полного удаления ткани щитовидной железы.

3. Определение объема операции

- а. Если новообразование доброкачественное (по данным аспирационной биопсии или гистологического исследования замороженных срезов, полученных во время операции), удаляют пораженную долю железы. Если опухоль расположена в перешейке, проводят его иссечение с резекцией передней трети каждой доли щитовидной железы.
- б. Если новообразование злокачественное, показана тиреоэктомия. В случаях папиллярного, папиллярно-фолликулярного и медуллярного рака рекомендуется щадящее иссечение шейной клетчатки. Нередко хирургу приходится принимать окончательное решение в процессе операции.
- в. При недифференцированном раке операция показана только на начальной стадии роста опухоли. Обычно используют лучевую терапию или химиотерапию либо их комбинацию. Если опухоль растет быстро и есть риск обструкции дыхательных путей, показана трахеостомия.

4. Осложнения тиреоэктомии: гипопаратиреоз, повреждение возвратного гортанного нерва.

В. Послеоперационное ведение больных с доброкачественными узлами.

Чтобы предотвратить рецидив узла или зоба, назначают левотироксин в дозе 125 мкг/сут внутрь. Правильность выбора дозы проверяют, определяя базальный уровень ТТГ.

Г. Другие способы лечения

1. Разрушение оставшейся ткани щитовидной железы с помощью ^{131}I .

- а. Послеоперационное обследование должно включать определение уровня тиреоглобулина в сыворотке. Это самый надежный показатель рецидива или метастазов рака щитовидной железы. Определение тиреоглобулина становится неинформативным, если имеется остаточная ткань щитовидной железы.
- б. Лечение метастазов рака щитовидной железы ^{131}I при наличии остаточной ткани железы неэффективно (изотоп захватывается преимущественно тканью железы, а не метастазами).
- в. Послеоперационная выживаемость больных с папиллярным раком щитовидной железы повышается при лечении ^{131}I . Изотоп назначают через 4 нед после отмены левотироксина. Часто используют следующую схему: отменяют левотироксин и переводят больного на лиотиронин (25 мкг 2 раза в сутки внутрь); через 2 нед лиотиронин отменяют; еще через 2 нед проводят обзорную сцинтиграфию с 370 МБк ^{131}I . Если ткань щитовидной железы поглощает изотоп, вводят разрушающее количество ^{131}I . Оно составляет 1—7,4 ГБк. Разработаны **правила послеоперационного ведения больных**, основанные на определении уровня тиреоглобулина в сыворотке и обзорной сцинтиграфии (см. рис. 30.2).

- 2. **Лучевая терапия.** Используют гамма-излучение (^{60}Co , ^{137}Cs), тормозное излучение или электроны высоких энергий. Наружное облучение всего тела применяют для лечения инвазивного рака щитовидной железы. Поглощенная доза облучения должна составлять 45—50 Гр за 4,5—5 нед; при метастазах в костях — 35—45 Гр за 3—4,5 нед. При метастазах в лимфоузлы наружное облучение малоэффективно. При

медуллярном раке щитовидной железы метод выбора — операция (тиреозэктомия со щадящим иссечением шейной клетчатки). После операции назначают ^{131}I с целью разрушить все злокачественные С-клетки, оставшиеся в ткани щитовидной железы. Этот изотоп нельзя использовать для разрушения отдаленных метастазов медуллярного рака или его метастазов в лимфоузлах, так как С-клетки не поглощают ^{131}I . В таких случаях показаны операция (если она выполнима) или лучевая терапия.

3. Химиотерапия. Для лечения медуллярного рака пытались применять доксорубицин, но полной ремиссии добиться не удалось. Поскольку доксорубицин обладает сильным кардиотоксическим действием, общая доза не превышала 550 мг/м^2 .

4. Тиреоидные гормоны. Всем больным после тиреозектомии показано лечение тиреоидными гормонами. Цели лечения:

а. Предупреждение гипотиреоза.

б. Предотвращение рецидива опухоли.

IV. Прогноз.

А. У детей с дифференцированными опухолями щитовидной железы прогноз более благоприятный, чем у больных старше 40 лет.

Б. При распространении дифференцированного рака за пределы щитовидной железы прогноз неблагоприятный.

В. Если у больного с медуллярным раком щитовидной железы к моменту операции имеются метастазы в лимфоузлах и отдаленных органах, прогноз плохой.

Г. При недифференцированном раке щитовидной железы прогноз наихудший (независимо от метода лечения).

Литература

1. Attie JN. Modified neck dissection in treatment of thyroid cancer: A safe procedure. *Eur J Cancer Clin Oncol* 24:315, 1988.
2. Ashcraft WM, Van Herle AJ. The comparative value of serum thyroglobulin measurements and iodine 131 total body scans in the follow up study of patients with treated differentiated thyroid cancer. *Am J Med* 71:806, 1981.
3. Ashcraft WM, Van Herle AJ. Management of thyroid nodules. *Head Neck* 3:216, 298, 1981.
4. Burman KD, et al. Management of patients with thyroid carcinoma: Application of thallium-201 scintigraphy and magnetic resonance imaging. *J Nucl Med* 31:1958, 1990.
5. DeJong SA, et al. Follicular cell predominance in the cytologic examination of dominant thyroid nodules indicates a sixty percent incidence of neoplasia. *Surgery* 108:794, 1990.
6. Favus MH, et al. Thyroid cancer occurring as a later consequence of head- and neck-irradiation: Evaluation of 1056 patients. *N Engl J Med* 294:1019, 1976.
7. Gottlieb JA, Hill CS, Jr. Chemotherapy of thyroid cancer with adriamycin: Experience with 30 patients. *N Engl J Med* 290:193, 1974.
8. Grant SC, et al. Long-term follow-up of patients with benign thyroid fine needle aspiration cytologic diagnosis. *Surgery* 106:980, 1989.
9. Hoffer PB, Gottschalk A. Fluorescent thyroid scanning: Scanning without radioisotopes. *J Nucl Med* 99:117, 1971.
10. Ibanez ML, et al. Thyroid carcinoma, biological behavior and mortality. *Cancer* 19:1039, 1966.

11. Konrad HR, Canalis RF. Lethal thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 104:454, 1978.
12. Lowhagen T, et al. Aspiration biopsy cytology (ABC) in nodules of the thyroid gland suspected to be malignant. *Surg Clin North Am* 59:3, 1979.
13. Mazzaferri EL, et al. Papillary thyroid carcinoma: The impact of therapy in 576 patients. *Medicine* 56:171, 1977.
14. Melvin KEW, et al. Studies in familial (medullary) thyroid carcinoma. In EG Astwood (ed), *Proceedings of the Laurentian Hormone Conference*. New York: Academic, 1971.
15. Robbins J, et al. Thyroid cancer: A lethal endocrine neoplasm. *Ann Intern Med* 115:133, 1991.
16. Schneider AB. Radiation-induced thyroid tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 19:495, 1990.
17. Schwartz KE, et al. Calcitonin in nonthyroidal cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 49:438, 1979.
18. Soderstrom N. Puncture of goiters for aspiration biopsy. *Acta Med Scand* 144:237, 1952.
19. Tunbridge WMG, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: The Wickham survey. *Clin Endocrinol* 7:481, 1977.
20. Vander JB, et al. The significance of nontoxic thyroid nodules. *Ann Intern Med* 69:537, 1968.
21. Van Herle AJ. Pathophysiology of thyroid cancer. In LD Greenfield (ed), *Thyroid Cancer*. Boca Raton, FL: CRC Pr, 1978. Pp. 23.
22. Van Herle AJ, et al. The thyroid nodule. *Ann Intern Med* 96:221, 1982.
23. Van Herle AJ, Uller RP. Thyroid cancer classification, clinical features, diagnosis and therapy. *Pharmacol Ther* 2:215, 1977.
24. Van Herle AJ, et al. Control of thyroglobulin synthesis and secretion. *N Engl J Med* 301:239, 307, 1979.
25. Van Herle AJ, Brown DG. Thyroglobulin in benign and malignant thyroid disease. In SA Falk (ed), *Thyroid Disease, Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine and Radiotherapy*. New York: Haven Pubns, 1990, Chap 26.
26. Varma VM, et al. Treatment of thyroid cancer: Death rates after surgery and after surgery followed by sodium iodide I¹³¹. *JAMA* 214:1437, 1970.
27. Woolner LB, et al. Classification and prognosis of thyroid carcinoma: A study of 885 cases observed in a thirty year period. *Am J Surg* 102:354, 1961.
28. Young RL, et al. Pure follicular thyroid carcinoma: Impact of therapy in 214 patients. *J Nucl Med* 21:733, 1980.

Глава 31. Болезни щитовидной железы новорожденных. Программы профилактики гипотиреоза

С. Лафранчи

Гипотиреоз

Тиреоидные гормоны абсолютно необходимы для развития ЦНС во внутриутробном периоде и в первые три года жизни. Дефицит тиреоидных гормонов у плода, новорожденного или ребенка младшего возраста вызывает задержку психического развития и неврологические нарушения. Пренатальная диагностика гипотиреоза затруднена рядом факторов: 1) врожденный гипотиреоз чаще всего бывает не наследственным, а спорадическим заболеванием; 2) надежные генетические маркеры предрасположенности к гипотиреозу пока не выявлены; 3) среди беременных, не страдающих гипотиреозом, невозможно выделить группу высокого риска (т. е. женщин, у которых с высокой вероятностью может родиться ребенок с гипотиреозом); 4) в большинстве случаев установить пренатальный диагноз гипотиреоза у плода не удастся, поскольку нельзя получить кровь для определения T_4 или ТТГ (чрескожный кордоцентез считается опасным вмешательством). У новорожденных гипотиреоз зачастую остается нераспознанным, так как его клинические проявления в неонатальном периоде малозаметны или вообще отсутствуют. В то же время гипотиреоз легко поддается лечению (намного легче, чем многие другие врожденные болезни). Все эти обстоятельства послужили основанием для разработки программ массового обследования новорожденных с целью выявления и профилактики гипотиреоза. Такие обследования стали возможными, когда появились высокочувствительные методы оценки функции щитовидной железы (РИА и ИФА). Эти методы позволяют диагностировать гипотиреоз и начинать лечение уже в первые недели жизни ребенка, до появления клинических симптомов болезни. По данным массовых обследований, частота гипотиреоза у новорожденных составляет 1:4000, что в 2—3 раза превышает частоту фенилкетонурии — второго по распространенности врожденного заболевания.

I. Физиология щитовидной железы плода

А. Развитие щитовидной железы в эмбриогенезе. Зачаток щитовидной железы возникает на 3—4-й неделе беременности как выпячивание вентральной стенки глотки между I и II парами жаберных карманов у основания языка. Из этого выпячивания формируется щитовидно-язычный проток, который затем превращается в эпителиальный тяж, растущий вниз вдоль передней кишки. К 8-й неделе дистальный конец тяжа раздваивается (на уровне III—IV пар жаберных карманов); из него впоследствии формируются правая и левая доли щитовидной железы, располагающиеся спереди и по бокам трахеи, поверх щитовидного и перстневидного хрящей гортани. Проксимальный конец эпителиального тяжа в норме атрофируется, и от него остается только перешеек, связывающий обе доли железы. Щитовидная железа начинает функционировать на 8-й неделе беременности, о чем свидетельствует появление тиреоглобулина в сыворотке плода. На 10-й неделе щитовидная железа приобретает способность захватывать йод. К 12-й неделе начинается секреция тиреоидных гормонов и запасание коллоида в фолликулах. Начиная с 12-й недели концентрации ТТГ, тироксинсвязывающего глобулина, общего и свободного T_4 , общего и свободного T_3 в сыворотке плода постепенно увеличиваются и к 36-й неделе достигают уровней, характерных для взрослых.

Б. Тиреоидные гормоны у матери и плода

1. Тиреоидные гормоны матери проходят в кровь плода через плаценту. До 50% T_4 в сыворотке новорожденного может быть представлено материнским T_4 . Таким образом, материнские тиреоидные гормоны участвуют в регуляции развития плода еще до созревания его собственной гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы. Более того, **материнские гормоны защищают плод от гипотиреоза** вплоть до родов (но не обеспечивают нормальную концентрацию T_4 в крови плода). Существует и другой механизм внутриутробной защиты от гипотиреоза — ускорение превращения T_4 в T_3 за счет повышенной активности 5'-дейодиназы в головном мозге плода.
2. **Гипотиреоз у женщин** часто приводит к ановуляторным циклам и к бесплодию. Поэтому частота гипотиреоза у беременных — всего 0,3%. Беременность у женщин с гипотиреозом почти в 50% случаев заканчивается самопроизвольным абортom. Аборт можно предотвратить заместительной терапией левотироксином. Если гипотиреоз во время беременности не лечат, у ребенка может наблюдаться задержка психического развития.

В. Лечение гипотиреоза у плода. Гипотиреоз у плода встречается редко и может быть обусловлен агенезией или дисгенезией щитовидной железы, наследственными дефектами синтеза тиреоидных гормонов, аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы у матери (из-за проникновения тиреоблокирующих антител через плаценту), лечением тиреотоксикоза (диффузного токсического зоба) у матери антигипотиреоидными средствами или радиоактивным йодом. Наличие гипотиреоза у плода можно доказать, измеряя содержание ТТГ, T_4 или T_3 в пуповинной крови. Доказано, что инъекции левотироксина (250—500 мкг еженедельно вплоть до родов) в амниотическую полость уменьшают размеры зоба у плода и нормализуют концентрации T_4 и ТТГ в пуповинной крови.

II. Физиология щитовидной железы новорожденного

А. Изменения функции щитовидной железы у новорожденного.

1. **В первые 30 мин** после родов концентрация ТТГ в сыворотке новорожденного стремительно возрастает до 80 мЕ/л (вероятно, вследствие физиологического стресса, сопровождающего рождение и перевязку пуповины). В течение первой недели жизни концентрация ТТГ постепенно снижается до 10 мЕ/л.
2. **Быстрое повышение уровня ТТГ** обуславливает столь же быстрое повышение концентраций общего T_4 и общего T_3 ; они достигают значений, характерных для тиреотоксикоза у взрослых. На протяжении последующих недель уровни общего T_4 и общего T_3 постепенно снижаются (см. табл. 31.6).

Б. Неврологические последствия врожденного гипотиреоза

1. **Патогенез.** В опытах на эмбрионах животных показали, что рецепторы тиреоидных гормонов присутствуют как в нейронах, так и в глиальных клетках головного мозга. Тиреоидные гормоны стимулируют пролиферацию и миграцию нейробластов, рост аксонов и дендритов, дифференцировку и миелинизацию олигодендроцитов. Гипотиреоз подавляет экспрессию гена, кодирующего белок миелина.
2. **Задержка психического развития.** Чем раньше выявлен гипотиреоз и начато лечение, тем лучше прогноз психического развития (см. табл. 31.1). Даже если лечение ребенка начинают в первые 3 мес жизни, психическое развитие задерживается: у детей с гипотиреозом старше 2 лет $IQ = 89$, т. е. несколько ниже нормы. Подсчитано, что распространенность гипотиреоза среди умственно отсталых в специальных интернатах достигает 5%.
3. **Другие неврологические нарушения.** Кроме снижения когнитивных функций могут наблюдаться атаксия, нарушения координации движений, неловкость походки,

мышечная гипотония, спастичность мышц, нарушения речи, слуха (нейросенсорная тугоухость) и зрения (косоглазие).

Для профилактики умственной отсталости и неврологических нарушений у детей с врожденным гипотиреозом разработаны и в настоящее время проводятся программы массового обследования новорожденных. Главная цель таких программ — ранняя (в первые недели жизни) диагностика и терапия врожденного гипотиреоза.

III. Программы профилактики гипотиреоза. На протяжении последних десяти лет обязательное обследование новорожденных с целью выявления гипотиреоза проводится в США, Канаде, Западной Европе, Японии, Австралии и Новой Зеландии. Ежегодно во всем мире обследуют 10—12 миллионов новорожденных.

А. Варианты обследования

1. «Первый этап — T_4 ; второй этап — ТТГ». Этот вариант обследования используют в США и Канаде.

а. У всех новорожденных берут каплю крови из пятки и наносят ее на фильтровальную бумагу; определяют общий T_4 в сыворотке. Если общий T_4 оказался ниже установленной границы нормы на 10—20%, определяют содержание ТТГ. По данным, полученным в Калифорнии, у 80% детей с гипотиреозом уровень общего T_4 в сыворотке ниже 7 мкг% (90 нмоль/л), а у 20% находится в пределах 7—12 мкг% (90—154 нмоль/л). Примерно у 67% концентрация ТТГ превышает 100 мЕ/л, у 88% — выше 50 мЕ/л, а у 12% составляет 20—50 мЕ/л. Распространенность врожденного первичного гипотиреоза при таком варианте обследования оказывается равной 1:4000.

б. Этот вариант обследования **не выявляет первичный компенсированный гипотиреоз** (общий T_4 нормальный, ТТГ повышен). Примерно в 0,2% случаев приходится проводить повторные анализы (например, если общий T_4 понижен, а ТТГ в пределах нормы или слегка повышен). Это означает, что на каждого новорожденного с лабораторным диагнозом гипотиреоза приходится 8 новорожденных, нуждающихся в подтверждении диагноза. Повторные определения общего T_4 и ТТГ повышают стоимость обследования, поэтому в некоторых районах определяют только ТТГ (см. гл. 31, п. III.A.2). Однако такой подход вступает в противоречие со стремлением современных американских и канадских акушеров как можно быстрее выписывать из клиники мать и новорожденного. Более 25% новорожденных выписывают из клиники уже через сутки после рождения. Таким образом, уровень ТТГ удастся измерить только в течение первых 24 ч жизни ребенка. Между тем известно, что нормальный уровень ТТГ в этот период может превышать 50 мЕ/л. В таком случае частота повторных обследований в указанной субпопуляции новорожденных должна возрасть. Число повторных обследований можно уменьшить, если повысить нижнюю границу нормы содержания ТТГ для данной возрастной группы. Однако в этом случае не удастся выявить легкий или умеренный гипотиреоз у части новорожденных.

Длительное наблюдение за новорожденными с исходно низким уровнем общего T_4 позволяет диагностировать первичный гипотиреоз у детей с запаздывающим повышением уровня ТТГ, выявлять вторичный (гипофизарный или гипоталамический) гипотиреоз, а также дефицит тироксинсвязывающего глобулина.

2. «Только ТТГ». Этот вариант используется в Западной Европе, Японии и Австралии. При таком подходе частота диагнозов гипотиреоза несколько повышается (до 1:3800), по-видимому, за счет выявления компенсированного гипотиреоза (общий T_4 нормальный, ТТГ повышен) и преходящего повышения уровня ТТГ (см.

гл. 31, п. III.B.2.б). Этот вариант обследования не выявляет первичный гипотиреоз с запаздывающим повышением уровня ТТГ, вторичный гипотиреоз и дефицит тироксинсвязывающего глобулина. Частота повторных обследований составляет 0,05%, т. е. на каждого новорожденного с лабораторным диагнозом гипотиреоза приходится двое новорожденных, нуждающихся в подтверждении диагноза.

3. Повторное определение T_4 и ТТГ на разных сроках после рождения. Этот вариант используют в 10 штатах США, на долю которых приходится 10% всех новорожденных страны. Первую пробу крови берут не позднее 5-го дня жизни, вторую — через 2—6 нед после рождения. В обеих пробах измеряют уровни общего T_4 и ТТГ. Частота диагнозов гипотиреоза при таком подходе повышается до 1:3600 (за счет выявления дополнительных случаев при определении гормонов во второй пробе). Этот вариант обследования наиболее надежно выявляет новорожденных с компенсированным или преходящим гипотиреозом.

Б. Результаты массового обследования представлены в табл. 31.2.

1. Сцинтиграфия щитовидной железы показывает, что у 30% новорожденных с гипотиреозом имеется аплазия или гипоплазия железы, у 60% — эктопическая железа, а у 10% — крупная железа с повышенным захватом изотопа (обусловленным, по-видимому, нарушениями синтеза тиреоидных гормонов). Преходящий первичный гипотиреоз у новорожденных в США встречается редко, а в Европе — гораздо чаще. Распространенность преходящего гипотиреоза в Европе обусловлена дефицитом йода у матери (и, соответственно, у плода) в районах эндемии зоба. Такие районы встречаются, например, в Бельгии. Возможные причины преходящего гипотиреоза в США:

- а.** Трансплацентарный перенос тиреоблокирующих антител от матери с аутоиммунным заболеванием щитовидной железы.
- б.** Воздействие на щитовидную железу плода антитиреоидных средств при лечении диффузного токсического зоба у матери.
- в.** Воздействие избытка йода на железу плода или новорожденного (например, при проведении амниографии с йодсодержащими контрастными веществами или при использовании йодсодержащих антисептиков).

2. Распространенность вторичного (гипофизарного и гипоталамического) гипотиреоза среди новорожденных в США составляет 1:100 000 (данные по всем штатам). Таким образом, на долю вторичного гипотиреоза приходится всего 5% случаев гипотиреоза у новорожденных. В то же время в северо-западных штатах распространенность вторичного гипотиреоза достигает 1:25 000 (16% всех случаев гипотиреоза у новорожденных).

В. Необычные результаты обследования

1. Нормальный уровень ТТГ на фоне сниженного уровня T_4 . При обследованиях по принципу «первый этап — T_4 ; второй этап — ТТГ» (см. гл. 31, п. III.A.1) выявляется небольшой процент новорожденных с низким уровнем общего T_4 и нормальным уровнем ТТГ. Обычно для дальнейшего наблюдения отбирают только новорожденных с низким общим T_4 и повышенным ТТГ, но в некоторых программах формируют группу риска, куда включают новорожденных с низким общим T_4 и нормальным ТТГ. Проспективные исследования позволяют выявить в таких группах детей с разными вариантами нарушений функции щитовидной железы.

а. Недоношенные и маловесные новорожденные составляют примерно 5% всех новорожденных. Уровни общего и свободного T_4 у недоношенных и маловесных новорожденных, как правило, снижены, но уровень ТТГ нормальный.

Низкий уровень общего T_4 может быть обусловлен незрелостью гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, низким уровнем ТТГ или сопутствующими нетиреоидными заболеваниями (см. гл. 31, п. III.B.1.б). У большинства недоношенных и маловесных новорожденных уровни общего и свободного T_4 постепенно нормализуются без лечения, поэтому в отсутствие других признаков гипотиреоза заместительная терапия тиреоидными гормонами таким детям не показана. Если у недоношенного или маловесного новорожденного низкий уровень общего T_4 сочетается с повышенным уровнем ТТГ, диагностируют первичный гипотиреоз и проводят заместительную гормональную терапию.

б. Нетиреоидные заболевания могут сопровождаться изменениями показателей функции щитовидной железы на фоне эутиреоза. Такие состояния называют псевдодисфункцией щитовидной железы (см. гл. 27, п. III.B). Псевдодисфункция щитовидной железы характеризуется низким уровнем общего T_4 и общего T_3 ; низким, нормальным или повышенным уровнем свободного T_4 ; повышенным уровнем реверсивного T_3 и нормальным уровнем ТТГ. После выздоровления показатели функции щитовидной железы нормализуются. Таким образом, псевдодисфункция щитовидной железы может быть причиной снижения общего и свободного T_4 у недоношенных, маловесных или страдающих нетиреоидными заболеваниями новорожденных. В таких случаях заместительная терапия тиреоидными гормонами не требуется.

в. Запаздывающее повышение уровня ТТГ. У некоторых новорожденных с первичным гипотиреозом при первом обследовании обнаруживают низкий уровень общего T_4 на фоне нормального уровня ТТГ, а при повторном обследовании — низкий общий T_4 уже на фоне повышенного ТТГ. Такие случаи встречаются с частотой 1:100 000—1:200 000 и объясняются поздним созреванием гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы.

г. Вторичный врожденный гипотиреоз — см. гл. 31, V.B.

д. Дефицит тироксинсвязывающего глобулина.

2. Нормальный уровень T_4 на фоне повышенного уровня ТТГ

а. Компенсированный гипотиреоз. Новорожденных с нормальным уровнем общего T_4 на фоне повышенного уровня ТТГ чаще всего выявляют при обследованиях, основанных на первичном определении только ТТГ (см. гл. 31, п. III.A.2). Реже компенсированный гипотиреоз выявляется при обследованиях по принципу «первый этап — T_4 ; второй этап — ТТГ» (при первичном обследовании общий T_4 снижен, а ТТГ повышен; при повторном обследовании общий T_4 нормальный, но ТТГ остается повышенным). Нередко у новорожденных с компенсированным гипотиреозом при сцинтиграфии обнаруживают гипоплазию щитовидной железы.

б. Преходящее повышение уровня ТТГ было выявлено при массовом обследовании новорожденных в Японии (распространенность — 1:18 000). Уровень ТТГ повышен на фоне нормальных уровней общего T_4 и общего T_3 ; через несколько месяцев или лет уровень ТТГ нормализуется. Механизм повышения уровня ТТГ неизвестен.

IV. Эпидемиология

А. Распространенность. При массовых обследованиях новорожденных гипотиреоз выявляется с частотой 1:3800—1:4000.

Б. Генетика. Врожденный гипотиреоз примерно в 90% случаев бывает спорадическим, а в 10% — наследственным. Наследственный гипотиреоз обусловлен генетическими дефектами синтеза, секреции или периферического метаболизма T_4 и T_3 .

1. У больных с врожденным гипотиреозом **повышена частота аллелей HLA-Bw44, HLA-Aw24 и HLA-B18.**
2. Описаны **немногочисленные случаи дисгенезии щитовидной железы** у обоих однояйцовых близнецов. В большинстве исследований обнаружили дискордантность по врожденному гипотиреозу у близнецов.
3. Имеются **расовые различия** в частоте врожденного гипотиреоза. По данным программы массового обследования в штате Джорджия, распространенность врожденного гипотиреоза среди белых составляет 1:5526, тогда как среди негров она гораздо ниже — 1:32 378. В то же время дефицит тироксинсвязывающего глобулина встречается в обеих расовых группах с равной частотой. По данным исследования, проведенного на юге Калифорнии, распространенность врожденного гипотиреоза среди мексиканцев, живущих в США, достигает 1:2111.
4. **Вторичный врожденный гипотиреоз** чаще бывает спорадическим, хотя описаны случаи семейного гипофизарного гипотиреоза. Как правило, вторичный врожденный гипотиреоз обусловлен пороками развития головного мозга (голопрозэнцефалией, септооптической дисплазией). Вторичный врожденный гипотиреоз встречается преимущественно у девочек и чаще выявляется у детей, родившихся от несовершеннолетних матерей.

В. Пренатальная диагностика. Результаты определения общего T_4 , общего T_3 , свободного T_4 , реверсивного T_3 и ТТГ в околоплодных водах (полученных при амниоцентезе) совершенно не отражают функцию щитовидной железы матери и плода и не позволяют судить о функции щитовидной железы у будущего ребенка. Напротив, кордоцентез и определение уровней гормонов в пуповинной крови **позволяют диагностировать гипотиреоз у плода.**

V. Этиология. Причины врожденного гипотиреоза перечислены в табл. 31.3.

А. Первичный гипотиреоз

1. **Дисгенезия щитовидной железы** обуславливает 80—90% случаев первичного врожденного гипотиреоза. Чаще всего (две трети случаев) встречается эктопическое расположение железы, реже — гипоплазия или аплазия. Хотя все случаи дисгенезии щитовидной железы спорадические, предполагают, что дисгенезия может быть следствием аутоиммунного тиреоидита у плода. Эта гипотеза подтверждается наличием цитотоксических анти тиреоидных антител в сыворотке новорожденных с первичным гипотиреозом.
2. **Генетические дефекты синтеза, секреции или периферического метаболизма тиреоидных гормонов** выявляются у 5—10% новорожденных с гипотиреозом. Наследование аутосомно-рецессивное.
 - а. Дефекты рецепторов ТТГ** на тироцитах встречаются редко. Еще реже сами рецепторы ТТГ нормальны, но после связывания ТТГ с рецептором аденилатциклаза не активируется (пострецепторный дефект).
 - б. Нарушение транспорта йода** также встречается нечасто. Этот дефект обусловлен неспособностью йодидного насоса тироцитов захватывать йодид из крови, переносить эти анионы через мембрану и концентрировать в цитоплазме.
 - в. Недостаточность йодидпероксидазы** — самый частый дефект синтеза тиреоидных гормонов. Из-за недостаточности йодидпероксидазы йодид не окисляется до нейтрального йода, йод не связывается с остатками тирозина в тиреоглобулине и потому не образуются предшественники тиреоидных гормонов — монойодтирозин и дийодтирозин. Может также нарушаться образование T_4 (конденсация двух молекул дийодтирозина) или T_3 (конденсация монойодтирозина и дийодтирозина).

г. **Дефекты тиреоглобулина или гидролиза тиреоглобулина** (встречаются редко). Структурные дефекты тиреоглобулина или недостаточность протеаз, гидролизующих тиреоглобулин, нарушают отщепление T_4 и T_3 от молекулы тиреоглобулина и их поступление в кровь.

д. **Недостаточность 5'-дейодиназы** (встречается редко). Нарушение дейодирования монойодтирозина и дийодтирозина в тироцитах препятствует повторному использованию йода щитовидной железой.

3. **Лечение радиоактивным йодом.** Если диффузный токсический зоб или рак щитовидной железы у беременной лечат ^{131}I , то начиная с 8—10-й недели беременности ^{131}I проходит через плаценту, поглощается щитовидной железой плода и разрушает ее. ^{131}I может вызывать и другие заболевания плода, в частности — стеноз трахеи и гипопаратиреоз.

4. **Гипотиреоз и нефротический синдром.** Известны случаи сочетания врожденного гипотиреоза с нефротическим синдромом. Гипотиреоз может быть обусловлен потерями йодида и йодтирозинов с мочой на фоне недостаточного питания и недостаточного потребления йода.

Б. Преходящий первичный гипотиреоз

1. **Лечение антитиреоидными средствами.** Тионамиды, применяемые для лечения диффузного токсического зоба у беременной, проходят через плаценту и блокируют синтез тиреоидных гормонов у плода. Гипотиреоз у новорожденного наблюдается даже при приеме матерью низких доз пропилтиоурацила (200—400 мг/сут). Поскольку тионамиды быстро метаболизируются и выводятся из организма, гипотиреоз проходит через 1—2 нед после рождения.

2. **Дефицит йода** у матери — самая частая причина гипотиреоза у новорожденных в районах с недостатком йода в воде и пище, где встречается эндемический зоб. Главными районами эндемии зоба считаются Китай, Африка и страны, расположенные на юге Тихого океана. Районы с недостатком йода в воде и пище есть и в Европе. Если ребенок не получает достаточного количества йода с пищей, гипотиреоз сохраняется и может привести к кретинизму — необратимым нарушениям физического и психического развития. Различают две клинические формы эндемического кретинизма:

а. **Неврологическая форма кретинизма:** задержка психического развития; атаксия, нарушения походки, пирамидные симптомы; нарушения слуха и речи вплоть до глухонемой; задержка роста наблюдается не всегда; **клинические признаки гипотиреоза отсутствуют или слабо выражены.**

б. **Гипотиреоидная форма кретинизма:** задержка психического развития, неврологические расстройства; задержка роста; **зоб, клинические признаки гипотиреоза.** Различия форм кретинизма, по-видимому, определяются длительностью и тяжестью постнатального гипотиреоза.

3. **Избыток йода**, попавший в организм плода или новорожденного, может вызвать преходящий гипотиреоз (феномен Вольфа—Чайкова). Возможные причины: передозировка йодсодержащих препаратов при лечении беременной, амниография с йодсодержащими контрастными веществами, обработка шейки матки йодсодержащими антисептиками (например, при преждевременном разрыве плодных оболочек), прижигание культи пуповины йодсодержащими антисептиками. Риск преходящего гипотиреоза, вызванного дефицитом или избытком йода, выше у недоношенных и маловесных новорожденных.

4. **Тиреоблокирующие антитела у матери.** Описано несколько случаев семейного преходящего гипотиреоза новорожденных, обусловленных трансплацентарным

переносом материнских тиреоблокирующих антител. Во всех этих случаях у беременных имелся хронический лимфоцитарный тиреоидит или иной аутоиммунный тиреоидит неясной этиологии. У новорожденных уровень общего T_4 был снижен, а уровень ТТГ повышен; при скинтиграфии щитовидной железы в некоторых случаях находили аплазию. После исчезновения тиреоблокирующих антител из сыворотки ребенка щитовидная железа начинала расти и функционировать. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы в анамнезе матери или случаи врожденного гипотиреоза у нескольких детей в одной семье служат показанием для определения тиреоблокирующих антител у матери и новорожденного. Если тиреоблокирующие антитела обнаружены у новорожденного, проводят заместительную терапию левотироксином. Терапию прекращают после исчезновения тиреоблокирующих антител и восстановления функции щитовидной железы.

В. Вторичный гипотиреоз. На долю вторичного гипотиреоза приходится примерно 5% случаев гипотиреоза у новорожденных. Вторичный гипотиреоз, обусловленный гипоталамическими нарушениями (дефицитом тиролиберина), как правило, сопровождается дефицитом не только ТТГ, но и других гормонов аденогипофиза.

1. Пороки развития головного мозга и черепа, сопровождающиеся гипопитуитаризмом, — самая частая причина врожденного дефицита ТТГ. К таким порокам относятся септооптическая дисплазия, гипоплазия зрительного нерва, расщелина неба, расщелина губы.

2. Разрыв ножки гипофиза при родовой травме или асфиксии. Довольно давно была замечена связь между врожденным гипопитуитаризмом и родовой травмой или асфиксией. Современные методы визуализации (КТ, МРТ) показывают, что при родовой травме или асфиксии иногда происходит разрыв или отрыв ножки гипофиза.

3. Врожденная аплазия гипофиза — редкая причина гипопитуитаризма. Иногда встречаются семейные формы этой аномалии.

Г. Преходящий вторичный гипотиреоз. Эта форма гипотиреоза может выявляться у новорожденных с низким общим и свободным T_4 и нормальным ТТГ. Преходящий вторичный гипотиреоз чаще обнаруживают у недоношенных и маловесных новорожденных. Предполагают, что в таких случаях гипотиреоз обусловлен гипопитуитаризмом или незрелостью гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы. Отличить преходящий вторичный гипотиреоз у недоношенных новорожденных или новорожденных с нетиреоидными заболеваниями от псевдодисфункции щитовидной железы очень трудно. У недоношенных детей уровни общего T_4 и общего T_3 в сыворотке постепенно увеличиваются и к 1—2-му месяцу жизни обычно достигают нормальных значений, характерных для доношенных детей того же возраста. Точно так же показатели функции щитовидной железы нормализуются и по мере выздоровления от нетиреоидного заболевания. Мы считаем, что снижение уровней T_4 и T_3 у недоношенных новорожденных и новорожденных с нетиреоидными заболеваниями отражает их адаптацию к стрессу и не является показанием для заместительной терапии тиреоидными гормонами. Истинные нарушения функции щитовидной железы у таких новорожденных можно выявить, добившись нормализации их веса и развития или устранив нетиреоидное заболевание. Только после этого можно назначать заместительную гормональную терапию.

VI. Клинический диагноз. Заподозрить гипотиреоз у новорожденного только на основании клинических признаков (до определения T_4 и ТТГ) удастся не более чем в 5% случаев. Клинические симптомы болезни незначительны, неспецифичны или вообще отсутствуют,

что может быть обусловлено: 1) защитным действием материнских тиреоидных гормонов; 2) нормальным уровнем T_3 на фоне сниженного уровня T_4 . Выраженность симптомов (если они есть) зависит от причины, тяжести и сроков возникновения гипотиреоза. Если явные симптомы отмечаются уже на первой неделе жизни, можно заподозрить тяжелый и продолжительный внутриутробный гипотиреоз. У новорожденных с гипотиреозом вес и рост, как правило, нормальные (близки к 50-му процентилю), а окружность головы несколько увеличена (70-й перцентиль). Несмотря на нормальную длину тела, костный возраст при гипотиреозе отстает от паспортного. Примерно 30% детей с гипотиреозом рождаются переношенными (≥ 42 нед).

А. Симптомы. Ребенок плохо ест, редко плачет; плач может быть хриплым. Отмечаются сонливость, запоры, гипотермия. Любой из симптомов встречается менее чем у 30% новорожденных с гипотиреозом.

Б. Осмотр и физикальное исследование

1. Лишь немногие новорожденные с гипотиреозом имеют характерный внешний вид: одутловатое лицо, иногда со слизистыми отеками; переносица плоская или впалая, гипертелоризм; увеличение родничков (особенно малого), расхождение швов черепа; макроглоссия; выпяченный живот, пупочная грыжа; кожа сухая, холодная, пятнистая (мраморная кожа); желтуха (желтуха новорожденных с прямой гипербилирубинемией или стойкая желтуха с непрямой гипербилирубинемией из-за недостаточности глюкуронилтрансферазы); мышечная гипотония, замедление сухожильных рефлексов за счет фазы расслабления. Может выявляться галакторея, обусловленная повышением уровня пролактина. Пальпируемый зоб встречается редко, даже при наличии дефектов синтеза и секреции тиреоидных гормонов. У некоторых детей, родившихся от матерей с диффузным токсическим зобом, принимавших пропилтиоурацил, имеется большой зоб (иногда сдавливающий дыхательные пути).
2. Если диагноз гипотиреоза не был установлен вовремя, рост и развитие ребенка задерживаются. Задержка роста заметна уже в возрасте 3—6 мес. Следует ожидать также задержки психического развития и появления неврологических симптомов — атаксии, нарушения координации движений, пирамидных симптомов (спастическая диплегия), гипотонии и спастичности мышц, нейросенсорной тугоухости и косоглазия.
3. **Вторичный гипотиреоз** характеризуется менее отчетливой клинической картиной, чем первичный, поскольку при дефиците ТТГ течение заболевания не такое тяжелое. Однако при пороках развития лицевого черепа (расщелины губы или неба), нистагме или признаках дефицита других аденогипофизарных гормонов всегда следует заподозрить вторичный гипотиреоз. Признаки гипопитуитаризма: гипогликемия (из-за дефицита СТГ или АКТГ), у мальчиков — микропения, гипоплазия мошонки, крипторхизм, анорхия (из-за дефицита СТГ или ЛГ и ФСГ).

В. Сопутствующие пороки развития. У новорожденных с гипотиреозом пороки развития встречаются в 3 раза чаще, чем у остальных новорожденных. Чаще всего гипотиреозу сопутствуют врожденные пороки сердца (стеноз легочной артерии, дефекты межпредсердной или межжелудочковой перегородки). Неясно, обусловлены ли пороки сердца генетическими нарушениями, тератогенными факторами или внутриутробным гипотиреозом. Врожденный гипотиреоз чаще встречается и у детей с синдромом Дауна (трисомия по 21-й хромосоме) или трисомией по 18-й хромосоме.

Г. Сердечно-сосудистая система и ЦНС

1. **ЭКГ:** брадикардия и уменьшение амплитуды комплексов QRS.

2. **ЭхоКГ:** отношение длительности фазы изоволюметрического сокращения и длительности периода изгнания левого желудочка увеличено; продолжительность систолы также увеличена. Иногда находят перикардальный выпот, но объем его обычно невелик. Выпот не имеет клинических проявлений и после лечения исчезает.
3. **ЭЭГ:** диффузное замедление ритма и снижение его амплитуды; удлинение латентного периода вызванных зрительных и слуховых потенциалов. После лечения ЭЭГ нормализуется.

VII. Лабораторная и инструментальная диагностика. Предварительный диагноз гипотиреоза, установленный при обследовании новорожденного, должен быть подтвержден до начала лечения с помощью ряда лабораторных исследований (см. табл. 31.4).

А. Обязательные исследования. Простейшие анализы, подтверждающие диагноз гипотиреоза, — определение свободного T_4 и ТТГ в сыворотке. Если нет возможности определить свободный T_4 , измеряют общий T_4 и индекс связывания тиреоидных гормонов и определяют расчетный свободный T_4 . Общий T_3 в сыворотке обычно не измеряют, поскольку при гипотиреозе он часто остается нормальным. **Внимание:** физиологические концентрации тиреоидных гормонов и ТТГ в сыворотке новорожденных и грудных детей в первые несколько месяцев жизни выше, чем в более зрелом возрасте, поэтому результаты анализов необходимо сверять с возрастными нормами (см. табл. 31.5). Определение общего T_4 и свободного T_4 , расчетного свободного T_4 (или индекса связывания тиреоидных гормонов) и ТТГ позволяет дифференцировать формы гипотиреоза у новорожденных (см. табл. 31.6).

1. **Важнейшие биохимические признаки первичного гипотиреоза:** низкий уровень свободного T_4 (расчетного свободного T_4) и повышенный уровень ТТГ. У новорожденных с компенсированным первичным гипотиреозом общий и свободный T_4 нормальные, но уровень ТТГ повышен. При массовых обследованиях нарушения функции щитовидной железы могут быть выявлены у новорожденных с **преходящим** первичным гипотиреозом. В таких случаях функция щитовидной железы нормализуется через несколько недель или месяцев (см. гл. 31, п. V.Б).
2. **При вторичном гипотиреозе** общий и свободный T_4 снижены, а уровень ТТГ обычно нормальный, но может быть и сниженным. Причина вторичного гипотиреоза не важна для выбора лечения. При необходимости для дифференциальной диагностики гипоталамического и гипофизарного гипотиреоза проводят пробу с тиролиберином. При заболевании гипофиза тиролиберин не стимулирует секрецию ТТГ.
3. **Дефицит тироксинсвязывающего глобулина.** При массовых обследованиях у новорожденных с дефицитом тироксинсвязывающего глобулина обнаруживают снижение уровня общего T_4 и нормальный уровень ТТГ. При повторных анализах получают следующие результаты: общий T_4 снижен, но свободный T_4 и ТТГ нормальные; индекс связывания тиреоидных гормонов, изменяющийся обратно пропорционально уровню тироксинсвязывающего глобулина, повышен. Дефицит тироксинсвязывающего глобулина обычно наследуется сцепленно с X-хромосомой и встречается примерно у 1 из 5000 новорожденных. Заместительную терапию тиреоидными гормонами при дефиците тироксинсвязывающего глобулина не проводят, поскольку функция самой щитовидной железы не нарушена.

Б. Вспомогательные исследования

1. **Поглощение радиоактивного йода щитовидной железой, сцинтиграфия щитовидной железы или обзорная сцинтиграфия** с ^{123}I или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом. Эти исследования лучше проводить до начала лечения, поскольку

прием левотироксина блокирует поглощение ^{123}I и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетата щитовидной железой. **Для обследования новорожденных нельзя использовать ^{131}I** , поскольку сильное гамма-излучение этого изотопа может поражать щитовидную железу и все тело. Если при сцинтиграфии обнаружили эктопическую щитовидную железу, то причину гипотиреоза можно считать установленной и дальнейшее обследование становится ненужным.

- а.** Отсутствие поглощения изотопа указывает на аплазию щитовидной железы. Аплазию подтверждают с помощью УЗИ (см. гл. 31, п. VII.Б.2).
 - б.** Если изотоп не поглощается, но при УЗИ находят нормальную щитовидную железу, можно заподозрить дефект рецепторов ТТГ, нарушение транспорта йодида или трансплацентарный перенос материнских тиреоблокирующих антител. Последнее доказывается определением этих антител в сыворотке матери и новорожденного (см. гл. 31, п. VII.Б.3).
 - в.** Избыток йода в крови может блокировать поглощение ^{123}I щитовидной железой, имитируя нарушение транспорта йодида. В таких случаях установить правильный диагноз помогает определение йода в моче новорожденного (см. гл. 31, п. VII.Б.5).
 - г.** Если поглощение радиоактивного йода и сцинтиграмма щитовидной железы нормальные или свидетельствуют об увеличении щитовидной железы, скорее всего имеет место какой-то дефект синтеза T_4 и T_3 на стадиях после захвата йода. Определение уровня тиреоглобулина в сыворотке (см. гл. 31, п. VII.Б.4) помогает отличить нарушения синтеза тиреоглобулина от недостаточности йодидпероксидазы или 5'-дейодиназы, а также от нарушений синтеза T_4 и T_3 , вызванных антитиреоидными лекарственными средствами.
 - д.** Поглощение радиоактивного йода и сцинтиграмма щитовидной железы могут быть нормальными и у новорожденных с компенсированным гипотиреозом, вызванным тиреоблокирующими антителами.
- 2. УЗИ** применяют главным образом для подтверждения диагноза аплазии щитовидной железы (если при изотопных исследованиях железа не поглощает изотоп). Если изотоп не поглощается, но щитовидная железа по данным УЗИ нормальная, то гипотиреоз обусловлен либо дефектами синтеза T_4 и T_3 , либо трансплацентарным переносом материнских тиреоблокирующих антител (см. гл. 31, п. VII.Б.1). При визуализации эктопической щитовидной железы результаты УЗИ малоинформативны.
- 3. Тиреоблокирующие антитела** рекомендуется определять у новорожденных с гипотиреозом и у матерей в тех случаях, когда у матери имеется аутоиммунное заболевание щитовидной железы, а также при наличии преходящего гипотиреоза в семейном анамнезе (у братьев и сестер новорожденного). Если щитовидная железа при УЗИ нормальная, но не поглощает изотопы, то выявление тиреоблокирующих антител у ребенка и матери позволяет отличить преходящий гипотиреоз, вызванный этими антителами, от гипотиреоза иной этиологии. Тиреоблокирующие антитела также могут быть причиной частично компенсированного гипотиреоза у новорожденных с нормальным поглощением изотопов (см. гл. 31, п. VII.Б.1).
- 4. Содержание тиреоглобулина в сыворотке** значительно снижено при аплазии щитовидной железы, умеренно снижено или нормальное при ее эктопическом расположении и повышено при нарушениях синтеза T_4 и T_3 (за исключением случаев нарушения синтеза тиреоглобулина). Поскольку уровень тиреоглобулина лишь приблизительно соответствует массе функционирующей ткани щитовидной железы, **определение тиреоглобулина в большинстве случаев не позволяет точно установить причину гипотиреоза.** Если щитовидная железа нормально

поглощает изотопы, тиреоблокирующие антитела отсутствуют, а уровень тиреоглобулина снижен, то гипотиреоз обусловлен дефектами синтеза тиреоглобулина.

5. Содержание йода в моче определяют для подтверждения диагноза преходящего первичного гипотиреоза, вызванного избытком йода во внутриутробном или неонатальном периоде, а также при обследовании новорожденных и грудных детей в районах эндемии зоба.

6. Определение костного возраста. Рентгенография коленных суставов и стоп помогает установить продолжительность внутриутробного гипотиреоза. У большинства здоровых новорожденных дистальные концы бедренных костей, проксимальные концы большеберцовых костей и кубовидные кости стоп оссифицированы. Наличие или отсутствие этих центров оссификации, а также их размеры (по отношению к возрастной норме) служат косвенными показателями продолжительности внутриутробного гипотиреоза.

7. Заключение. Необходимое и достаточное показание для лечения гипотиреоза у новорожденного или грудного ребенка — наличие биохимических признаков заболевания (см. гл. 31, п. VII.A). Вспомогательные исследования в отдельных случаях позволяют установить или уточнить диагноз, но ни одно из них не является необходимым.

VIII. Лечение. Первоочередная цель — как можно быстрее повысить уровень T_4 до нормы, чтобы предотвратить или свести к минимуму поражения ЦНС. Когда эта цель достигнута, необходимо поддерживать нормальный уровень T_4 , чтобы обеспечить нормальный рост и психическое развитие ребенка. Ведение ребенка с врожденным гипотиреозом в первые 2—3 года жизни требует особых усилий врача, поскольку именно в этот период нормальный уровень T_4 абсолютно необходим для развития ЦНС и интеллекта.

А. Левотироксин — средство выбора. Рекомендуемые дозы указаны в табл. 31.7. Общая доза с возрастом постепенно увеличивается, тогда как удельная доза (на килограмм веса) уменьшается.

Б. Контроль уровня T_4 . У новорожденных следует поддерживать уровень общего T_4 в сыворотке в пределах 10—16 мкг% (или свободного T_4 в пределах 1,5—2,2 нг%), что ближе к верхней границе возрастной нормы. Лечение левотироксином рекомендуется начинать с дозы 10—14 мкг/кг/сут (обычно ребенку весом 4 кг дают одну таблетку, содержащую 50 мкг препарата). Раньше лечение начинали с меньших доз левотироксина (8—10 мкг/кг/сут); при такой начальной дозе уровень общего T_4 **нормализуется через 1 мес.** Поскольку врач получает результаты первичного обследования обычно к 2—4-недельному возрасту ребенка, нормализация уровня T_4 при начальной дозе левотироксина 8—10 мкг/кг/сут затягивается до 6—8-недельного возраста. Если же начальная доза левотироксина составляет 10—14 мкг/кг/сут, уровень T_4 **нормализуется через 1 нед.** Доказано, что такая начальная доза безопасна и не вызывает тиреотоксикоз у детей до годовалого возраста. Чтобы выиграть время, лечение следует начинать, не дожидаясь результатов лабораторных исследований, подтверждающих предварительный диагноз. **Применяют только таблетки левотироксина**, поскольку суспензии левотироксина могут содержать разные количества препарата.

В. Контроль уровня ТТГ. При лечении левотироксином уровень общего T_4 (или свободного T_4) нормализуется быстрее, чем уровень ТТГ. В большинстве случаев уровень ТТГ снижается до нормы лишь через 3—6 мес после начала лечения. Однако у некоторых детей с тяжелым гипотиреозом или аплазией щитовидной железы уровень ТТГ остается в пределах 10—20 мЕ/л даже на фоне повышения общего T_4 (или

свободного T_4) до верхних границ нормы. Увеличение дозы левотироксина снижает уровень ТТГ, но может привести к тиреотоксикозу (поскольку общий T_4 или свободный T_4 нередко выходят за верхнюю границу нормы). Поэтому не следует назначать слишком большие дозы левотироксина детям с повышенным ТТГ на фоне нормального общего или свободного T_4 . Предполагают, что запаздывание снижения уровня ТТГ вызвано внутриутробным гипотиреозом, приводящим к изменению порога чувствительности в системе отрицательной обратной связи между щитовидной железой и аденогипофизом.

IX. Ведение ребенка с гипотиреозом. Для обеспечения нормального роста и психического развития необходимо тщательное наблюдение за ребенком и своевременная коррекция доз левотироксина. Проведенное в Новой Англии исследование показало, что если в течение первого года жизни уровень общего T_4 не достигает 8 мкг%, то IQ, определяемый в более зрелом возрасте, снижается. По данным исследования, проведенного в Норвегии, у детей с общим T_4 на первом году жизни > 14 мкг% общий IQ в 2 года и IQ для вербальных навыков в 6 лет оказались значительно выше, чем у детей с общим $T_4 < 10$ мкг%. С другой стороны, врачи из Торонто показали, что те дети, у которых в результате лечения левотироксином общий T_4 на первом году жизни был повышен (примерно до 15 мкг%), отличались трудным характером. В табл. 31.8 даны некоторые рекомендации по ведению детей с врожденным гипотиреозом (разумеется, лечение каждого ребенка должно быть индивидуальным).

А. Клиническое обследование. При каждом посещении врача измеряют рост, вес и окружность головы ребенка, фиксируя результаты на графике. С помощью денверской шкалы психомоторного развития, шкалы раннего речевого развития (ELMS), шкалы слухоречевого развития (CLAMS) оценивают умение выполнять грубые и тонкие движения, вербальные и социальные навыки.

Б. Лабораторные и инструментальные исследования. Через 1 и 4 нед после начала лечения, а затем каждые 1—2 мес в течение первого года и каждые 2—3 мес в течение второго и третьего года определяют общий или свободный T_4 и ТТГ.

1. Уровень общего T_4 в сыворотке должен поддерживаться у верхней границы возрастной нормы (10—16 мкг%).

2. Уровень ТТГ в сыворотке через 3—6 мес должен снизиться до нормы (иногда для этого требуется больше времени). Уровень ТТГ < 10 мЕ/л — надежное свидетельство правильности лечения. Если уровень ТТГ вначале нормализуется, а затем вновь начинает превышать норму, необходимо увеличить дозу левотироксина. **Внимание:** перед увеличением дозы нужно проверить, не вызвано ли повышение уровня ТТГ несоблюдением схемы лечения или применением некачественного левотироксина.

3. Передозировка левотироксина. Передозировка левотироксина крайне нежелательна из-за опасности преждевременного закрытия швов черепа. Кроме того, избыток левотироксина ускоряет пролиферацию и дифференцировку нейронов, что может привести к глубоким нарушениям функций головного мозга.

4. Костный возраст в первые 2 года оценивают по обзорным рентгенограммам скелета, а затем, примерно каждые 2 года, по рентгенограммам левой кисти.

В. Оценка психомоторного развития и интеллекта. Первое тестирование проводят в 12—18 мес и повторяют в 5-летнем возрасте, перед поступлением ребенка в школу. Психолог или невропатолог может использовать любую систему тестирования, с которой он хорошо знаком. Результаты тестирования позволяют своевременно выявлять неврологические нарушения и задержку психического развития и назначать лечебные мероприятия, помогающие ребенку полностью реализовать свои интеллектуальные и физические возможности.

Г. Отсроченная дифференциальная диагностика врожденного гипотиреоза.

Иногда диагноз гипотиреоза подтверждается еще при детальном обследовании новорожденного или грудного ребенка (например, если при обзорной сцинтиграфии обнаружена эктопическая щитовидная железа (зоб корня языка) либо при сцинтиграфии или УЗИ выявлена аплазия железы). Однако чаще такое обследование не проводится или не позволяет установить природу гипотиреоза. Если у ребенка старше 1 года, несмотря на лечение левотироксином, отмечается «вторичный подъем» ТТГ (> 20 мЕ/л), следует заподозрить стойкий гипотиреоз. Если же уровень ТТГ остается нормальным до 3-летнего возраста, рекомендуется временно отменить левотироксин на 1 мес и повторить определение общего или свободного T_4 и ТТГ. Цель отмены левотироксина — проверить, не был ли гипотиреоз у новорожденного преходящим. Могут оказаться полезными также сцинтиграфия и УЗИ щитовидной железы.

Х. Прогноз

А. Рост и созревание скелета. Результаты программ массового обследования свидетельствуют о том, что:

1. Врожденный гипотиреоз влияет на последующий рост. Чем длительнее постнатальный гипотиреоз, тем меньше рост.
2. Дети с врожденным гипотиреозом, получающие заместительную терапию левотироксином, по росту догоняют и даже перегоняют своих сверстников.

Б. Психическое развитие и неврологические нарушения. Если лечение гипотиреоза начато своевременно (до 4—6 мес) и правильно проводится до 3-летнего возраста, то интеллект не нарушается. Так, по данным исследователей из Новой Англии, у детей с врожденным гипотиреозом, леченных левотироксином, в 6-летнем возрасте IQ для вербальных навыков составляет 109, для невербальных — 107, а общий IQ — 109, что почти совпадает с показателями у здоровых братьев и сестер и сверстников. По данным квебекской группы, у леченных левотироксином детей средний общий IQ в 7-летнем возрасте составляет 101. Среди детей с врожденным гипотиреозом можно выделить детей с задержкой психомоторного и интеллектуального развития. Эти дети характеризуются следующими особенностями:

1. **Очень низкий уровень T_4 в сыворотке до лечения.** По данным массового обследования в Квебеке, у детей с уровнем общего T_4 до начала лечения < 2 мкг% и с уменьшенной площадью эпифизов средний IQ в возрасте 7 лет составлял 86, а у детей с уровнем общего $T_4 > 2$ мкг% и большей площадью эпифизов — 102. Пониженный уровень общего T_4 свидетельствует о тяжелом внутриутробном гипотиреозе. Тяжелый гипотиреоз может быть обусловлен аплазией щитовидной железы или отсутствием защитного эффекта материнских тиреоидных гормонов.
2. **Отставание костного возраста до начала лечения.** По данным массового обследования в Торонто, у новорожденных с костным возрастом ниже 36-й недели внутриутробного развития IQ в возрасте 7 лет составлял 98, а у новорожденных с костным возрастом, соответствующим 37-й неделе внутриутробного развития, — 102. Заключение, что отставание костного возраста отражает большую тяжесть внутриутробного гипотиреоза.
3. **Низкий уровень T_4 в сыворотке на первом году жизни.** По данным массового обследования в Новой Англии, у 4 детей, получавших в течение первого года жизни недостаточные дозы левотироксина, уровень общего T_4 в сыворотке был ниже 8 мкг%, а уровень ТТГ оставался повышенным до 18—24-месячного возраста. В возрасте 7 лет IQ у этих детей составлял 62, 67, 76 и 83 (средний IQ = 72).
4. **Неврологические нарушения.** У некоторых детей с врожденным гипотиреозом (в том числе и у детей с нормальным IQ) имеются атаксия, нарушения координации

движений туловища и конечностей, тонуса мышц, концентрации внимания и речи. Может наблюдаться также нейросенсорная тугоухость (до осуществления программ массового обследования ее диагностировали почти у 20% детей с врожденным гипотиреозом).

XI. Пропущенные случаи. Пятнадцатилетний опыт массового обследования полностью доказал его эффективность: на каждые 120 выявленных случаев врожденного гипотиреоза пропускается всего один. Причины пропусков:

- А.** Не у всех новорожденных удается взять кровь (при родах на дому или при переводе новорожденного в другую клинику).
- Б.** Не всегда кровь берут правильно.
- В.** Ошибки лаборатории (несовершенство методик, невнимательность персонала, неправильная регистрация результатов).
- Г.** Отсутствие должного наблюдения за грудными детьми с настораживающими результатами первичного обследования (когда семья переходит под наблюдение другого врача или переезжает на новое место жительства).

Некоторые новорожденные с легкими формами гипотиреоза отсеиваются при первичном обследовании, но в первые месяцы жизни у них появляются клинические признаки гипотиреоза (см. гл. 31, п. III.A.3). Таким образом, педиатр, обнаруживший клинические признаки гипотиреоза, не имеет права исключать диагноз этого заболевания только на основании результатов первичного обследования. При появлении симптомов гипотиреоза необходимо как можно быстрее исследовать функцию щитовидной железы ребенка.

XII. Причины неэффективности лечения

- А.** Лечение начато слишком поздно.
- Б.** Недостаточна начальная доза левотироксина.
- В.** Недостаточны поддерживающие дозы левотироксина.
- Г.** Не соблюдается схема лечения (по вине врача или родителей больного).

Тиреотоксикоз

Тиреотоксикоз у новорожденных — редкое и обычно преходящее заболевание. Оно характерно для новорожденных, матери которых страдали диффузным токсическим зобом либо до, либо во время беременности. Вместе с тем тиреотоксикоз отмечается всего у 3% детей, родившихся от матерей с диффузным токсическим зобом. Врожденный тиреотоксикоз с одинаковой частотой встречается у мальчиков и девочек.

XIII. Патогенез. Преходящий врожденный тиреотоксикоз обусловлен трансплацентарным переносом материнских тиреостимулирующих антител. Обычно преходящий тиреотоксикоз у новорожденного сочетается с активным диффузным токсическим зобом у матери, но может встречаться и у детей, матери которых страдают вялотекущим диффузным токсическим зобом или хроническим лимфоцитарным тиреоидитом. Тяжесть диффузного токсического зоба у матери не позволяет прогнозировать степень нарушений функции щитовидной железы у плода, но присутствие тиреостимулирующих антител в сыворотке матери говорит о высоком риске тиреотоксикоза у новорожденного. Если титр тиреостимулирующих антител у матери превышает норму на 500% и более, риск тиреотоксикоза у новорожденного превышает 85%. В большинстве случаев тиреотоксикоз проходит без лечения через 3—12 мес (когда из крови ребенка исчезают материнские антитела).

Стойкий врожденный тиреотоксикоз встречается очень редко, сохраняется в течение многих лет и дает тяжелые осложнения. Стойкий врожденный тиреотоксикоз далеко не всегда сочетается с диффузным токсическим зобом у матери и потому не может быть

объяснен персистенцией материнских тиреостимулирующих антител. Предполагают, что стойкий врожденный тиреотоксикоз обусловлен тем же аутоиммунным процессом, что и диффузный токсический зоб у детей старшего возраста и взрослых, т. е. образованием тиреостимулирующих аутоантител у самого новорожденного.

XIV. Клиническая картина

- А. Признак тиреотоксикоза у плода — тахикардия.** Во второй половине беременности ЧСС иногда превышает 160 мин^{-1} .
- Б.** Дети с врожденным тиреотоксикозом часто рождаются **недоношенными**, а у доношенных новорожденных с тиреотоксикозом часто наблюдается **внутриутробная задержка развития** и **малый вес** при рождении (2—2,5 кг).
- В.** Иногда отмечается **микроцефалия** и **расширение желудочков мозга**.
- Г.** Часто имеется **экзофтальм**.
- Д.** Почти у половины новорожденных с тиреотоксикозом **пальпируется зоб**, который может сдавливать верхние дыхательные пути.
- Е.** Наблюдаются повышение возбудимости и двигательной активности, потливость и повышенный аппетит. Тем не менее новорожденные с тиреотоксикозом плохо прибавляют в весе или даже худеют, что может быть связано с рвотой и поносом. Некоторые дети с тиреотоксикозом плохо сосут грудь или соску.
- Ж.** Описаны случаи **гепатоспленомегалии** и **желтухи**.
- З.** Чаще всего встречается **тахикардия**, но описаны также аритмии и сердечная недостаточность.
- И. Сроки появления, выраженность и длительность симптомов** врожденного тиреотоксикоза весьма изменчивы. Иногда симптомы появляются не сразу, а через 8—12 сут после рождения (когда заканчивается терапевтический эффект анти tireоидных средств, попавших в организм новорожденного от матери). Если через плаценту переходят как тиреостимулирующие, так и тиреоблокирующие антитела, то характер и течение заболевания у новорожденного будут зависеть от преобладания того или иного вида антител.

XV. Лабораторные и инструментальные исследования

- А. Титр тиреостимулирующих антител у матери**, превышающий норму на 500%, позволяет с высокой вероятностью (85%) предсказать тиреотоксикоз у новорожденного.
- Б. Показатели функции щитовидной железы.** Диагноз тиреотоксикоза у новорожденного может быть установлен по результатам определения общего или свободного T_4 , общего T_3 и ТТГ. Следует помнить, что уровни этих гормонов у нормальных новорожденных выше, чем у детей старшего возраста (см. табл. 31.5). У новорожденных с тиреотоксикозом уровни общего T_4 (или свободного T_4) и общего T_3 превышают возрастную норму, а уровень ТТГ снижен.
- В.** Исследование поглощения радиоактивного йода щитовидной железой и скинтиграфия железы не всегда помогают установить диагноз, поскольку поглощение радиоактивного йода у новорожденных повышено.
- Г. Рентгенография** позволяет выявить ускоренное созревание скелета и преждевременное закрытие швов черепа.
- Д.** Для оценки эффективности лечения периодически измеряют уровни общего и свободного T_4 и общего T_3 .

XVI. Лечение. Тяжелый врожденный тиреотоксикоз угрожает жизни ребенка, поэтому лечение начинают незамедлительно и проводят его активно. Медикаментозное лечение включает тионамиды, йодсодержащие средства и бета-адреноблокаторы.

А. Тионамиды внутрь: пропилтиоурацил в дозе 5—10 мг/кг/сут либо тиамазол в дозе 0,5—1 мг/кг/сут; дробно, в 3 приема.

Б. Йодсодержащие средства назначают в виде растворов. Например, дают раствор Люголя (5% йода, 10% йодида калия; содержит 126 мг йода в 1 мл) по 1 капле каждые 8 ч.

В. Пропранолол внутрь в дозе 2 мг/кг/сут эффективно снижает тонус симпатической нервной системы. Если через 2—4 сут состояние не улучшается, дозу можно увеличить в 1,5—2 раза.

Г. Вспомогательная терапия. При сердечной недостаточности показана дигитализация. При тяжелом тиреотоксикозе для быстрого подавления секреции тиреоидных гормонов можно назначить глюкокортикоиды. При обструкции дыхательных путей, вызванной большим зобом, голову ребенка запрокидывают, под шею подкладывают подушку; в более тяжелых случаях прибегают к интубации трахеи.

При легком тиреотоксикозе, когда у новорожденного имеются лишь минимальные клинические проявления заболевания, требуется только наблюдение или кратковременное лечение пропранололом. Антитиреоидные средства не применяют из-за риска гипотиреоза.

XVII. Прогноз

А. Обычно через 7—10 сут после рождения состояние ребенка улучшается, а через 3—6 нед заболевание полностью проходит. Однако у 20% детей заболевание длится несколько месяцев или даже лет. Смертность среди новорожденных с тиреотоксикозом составляет в среднем 15—20%, а среди недоношенных с тиреотоксикозом она гораздо выше. Причиной смерти могут быть также сердечная недостаточность и обструкция дыхательных путей.

Б. Преждевременное закрытие швов черепа — распространенное позднее осложнение врожденного тиреотоксикоза. Кроме того, у многих детей, перенесших врожденный тиреотоксикоз, наблюдаются неврологические нарушения и нарушения интеллекта. Поздние осложнения возникают даже в тех случаях, когда антитиреоидная терапия была начата вовремя. Следовательно, тиреотоксикоз во внутриутробном и неонатальном периодах нарушает развитие скелета и ЦНС.

В. Редкое позднее осложнение врожденного тиреотоксикоза — вторичный гипотиреоз, обусловленный действием избытка тиреоидных гормонов на аденогипофиз в критический период развития ЦНС.

Литература

1. Alm J, et al. Congenital hypothyroidism in Sweden. Incidence and age at diagnosis. *Acta Paediatr Scand* 67:1, 1978.
2. Alves C, et al. Changes in brain maturation detected by magnetic resonance imaging in congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 115:600, 1989.
3. Aronson R, et al. Growth in children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *J Pediatr* 116:33, 1990.
4. Black EG, et al. Serum thyroglobulin in normal and hypothyroid neonates. *Clin Endocrinol* 16:267, 1982.
5. Bogner U, et al. Cytotoxic antibodies in congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 68:671, 1989.
6. Boyages SC, et al. A comparative study of neurological and myxedematous endemic cretinism in Western China. *J Clin Endocrinol Metab* 67:1262, 1988.

7. Brown RS, et al. Maternal thyroid-blocking immunoglobulins in congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 70:1341, 1990.
8. Brown RS, et al. An apparent cluster of congenital hypopituitarism in central Massachusetts: Magnetic resonance imaging and hormonal studies. *J Clin Endocrinol Metab* 72:12, 1991.
9. Cheron RG, et al. Neonatal thyroid function after propylthiouracil therapy for maternal Graves disease. *N Engl J Med* 304:525, 1981.
10. Cimino P, et al. HLA and congenital hypothyroidism (letter). *N Engl J Med* 303:1177, 1980.
11. Codaccioni JL, et al. Congenital hypothyroidism associated with thyrotropin unresponsiveness and thyroid cell membrane alterations. *J Clin Endocrinol Metab* 50:932, 1980.
12. Connors MH, Stynes DM. Transient neonatal "athyreosis" resulting from thyrotropin-binding inhibitor immunoglobulins. *Pediatrics* 78:287, 1986.
13. Daneman D, Howard NJ. Neonatal thyrotoxicosis: Intellectual impairment and craniosynostosis in later years. *J Pediatr* 97:257, 1980.
14. Davidson KM, et al. Successful in utero treatment of fetal goiter and hypothyroidism. *N Engl J Med* 324:543, 1991.
15. Delange F, et al. Increased risk of primary hypothyroidism in preterm infants. *J Pediatr* 105:402, 1984.
16. Dussault JH, et al. Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. *J Pediatr* 86:670, 1974.
17. Farriaux JP, Dhondt JL. Thyroid scanning, ultrasound, and serum thyroglobulin in determining the origin of congenital hypothyroidism (letter). *Am J Dis Child* 142:1023, 1988.
18. Fisher DA. Second international conference on neonatal thyroid screening: Progress report. *J Pediatr* 102:653, 1983.
19. Fisher DA, Foley BL. Early treatment of congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 83:785, 1989.
20. Fisher DA. Euthyroid low thyroxine (T₄) and triiodothyronine (T₃) states in prematures and sick neonates. *Pediatr Clin N Am* 37:1297, 1990.
21. Fisher DA. Clinical Review 19. Management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 72:523, 1991.
22. Fisher DA. Screening for congenital hypothyroidism. *Trends Endocrinol Metab* 2:129, 1991.
23. Germak JA, Foley TP, Jr. Longitudinal assessment of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 117:211, 1990.
24. Glorieux J, et al. Follow-up at age 5 and 7 years on mental development in children with hypothyroidism detected by Quebec screening program. *J Pediatr* 107:913, 1985.
25. Glorieux J, et al. Useful parameters to predict the eventual mental outcome of hypothyroid children. *Pediatr Res* 24:6, 1988.
26. Hanna CE, et al. Detection of congenital hypopituitary hypothyroidism: Ten years experience in the Northwest Regional Screening 91 Program. *J Pediatr* 109:959, 1986.
27. Heyerdahl S, et al. Intellectual development in children with congenital hypothyroidism in relation to recommended thyroxine treatment. *J Pediatr* 118:850, 1991.
28. Hollingsworth DR, Alexander NM. Amniotic fluid concentration of iodothyronines and thyrotropin do not reliably predict fetal thyroid status in pregnancies complicated by maternal thyroid disorders or anencephaly. *J Clin Endocrinol Metab* 57:349, 1983.
29. Hollingsworth DR, Mabry CC. Congenital Graves' disease: Four familial cases with long-term follow-up and perspective. *Am J Dis Child* 130:148, 1976.
30. Holtzman C, et al. Descriptive epidemiology of missed cases of phenylketonuria and congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 78:553, 1986.

31. Hughes VC, et al. The prevalence of thyroid dysfunction in mentally handicapped inpatients. *J Ment Defic Res* 26:115, 1982.
32. Ibarrola N, et al. Effect of neonatal hypothyroidism on myelin protein gene expression. Abstracts of 19th Annual Meeting of the European Thyroid Association. *Ann Endocrinol* 52:35, 1991.
33. Klein AH, et al. Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months. *J Pediatr* 81:912, 1972.
34. Klein RZ, et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol* 35:41, 1991.
35. Kohno H, et al. Pituitary cretinism in two sisters. *Arch Dis Child* 55:725, 1980.
36. LaFranchi SH. Hypothyroidism, congenital and acquired. In SA Kaplan (ed), *Clinical Pediatric and Adolescent Endocrinology*. Philadelphia: Saunders, 1982. P. 87.
37. LaFranchi SH, et al. Neonatal hypothyroidism detected by the Northwest Regional Screening Program. *Pediatrics* 63:180, 1979.
38. LaFranchi SH, et al. Screening program for congenital hypothyroidism with specimen collection at two time periods: Results of the Northwest Regional Screening Program. *Pediatrics* 76:734, 1985.
39. Landau H, et al. Amniotic fluid, 3,3'-5'-triiodothyronine in the detection of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 50:799, 1980.
40. Larsen PR, et al. Immunoassay of human TSH using dried blood samples. *J Clin Endocrinol Metab* 42:987, 1976.
41. MacFaul R, Grant DB. Early detection of congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 52:87, 1977.
42. McLean RH, et al. Hypothyroidism in the congenital nephrotic syndrome. *J Pediatr* 101:72, 1982.
43. Mandel SH, et al. Diminished thyroid-stimulating hormone secretion associated with neonatal thyrotoxicosis. *J Pediatr* 109:662, 1986.
44. Matsuura N, et al. Familial neonatal transient hypothyroidism due to maternal TSH-binding inhibitor immunoglobulin. *N Engl J Med* 303:738, 1980.
45. Miyai K, et al. Increased frequency of HLA-AW24 in congenital hypothyroidism in Japan (letter). *N Engl J Med* 303:226, 1980.
46. Montoro M, et al. Successful outcome of pregnancy in women with hypothyroidism. *Ann Intern Med* 94:31, 1981.
47. Muir A, et al. Thyroid scanning, ultrasound, and serum thyroglobulin in determining the origin of congenital hypothyroidism. *Am J Dis Child* 142:214, 1988.
48. New England Congenital Hypothyroidism Collaborative. Characteristics of infantile hypothyroidism discovered on neonatal screening. *J Pediatr* 104:539, 1984.
49. New England Congenital Hypothyroidism Collaborative. Neonatal hypothyroidism screening: Status of patients at 6 years of age. *J Pediatr* 107:915, 1985.
50. New England Congenital Hypothyroidism Collaborative. Congenital concomitants of infantile hypothyroidism. *J Pediatr* 112:244, 1988.
51. New England Congenital Hypothyroidism Collaborative. Elementary school performance of children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 116:27, 1990.
52. Penny R, et al. Congenital hypothyroidism in Spanish-surnamed infants in Southern California: Increased incidence and clustering of occurrence. *Am J Dis Child* 143:640, 1989.
53. Perelman AA, et al. Intrauterine diagnosis and treatment of fetal goitrous hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 71:618, 1990.
54. Puymirat J, et al. Immunocytochemical localization of thyroid hormone receptors in the adult rat brain. *Thyroid* 1:173, 1991.

55. Pyle I, Sontag LW. Variability in onset of ossification in epiphyses and short bones of the extremities. *Am J Roentgenol* 49:795, 1943.
56. Ramsay I, et al. Thyrotoxicosis in pregnancy: Results of treatment by antithyroid drugs combined with T₄. *Clin Endocrinol* 18:73, 1983.
57. Rettig KR, et al. Discordance for congenital hypothyroidism in one monozygotic twin. *Clin Pediatr* 19:63, 1980.
58. Richards GE, et al. Combined hypothyroidism and hypoparathyroidism in an infant after maternal ¹³¹I administration. *J Pediatr* 99:141, 1981.
59. Rovet J, et al. Intellectual outcome in children with fetal hypothyroidism. *J Pediatr* 110:700, 1987.
60. Rovet J, et al. Effect of thyroid hormone levels on temperament in infants with congenital hypothyroidism detected by screening of neonates. *J Pediatr* 114:63, 1989.
61. Ruiz de Ona C, et al. Developmental changes in rat brain 5'-deiodinase and thyroid hormones during the fetal period: The effects of fetal hypothyroidism and maternal thyroid hormones. *Pediatr Res* 24:588, 1988.
62. Thorpe-Beeston TG, et al. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus. *N Engl J Med* 324:532, 1991.
63. Vanderschueren-Lodeweyck M, et al. Sensorineural hearing loss in sporadic congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 58:419, 1983.
64. Vulsma T, et al. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med* 321:13, 1989.
65. Weichsel ME, Jr. Thyroid hormone replacement therapy in the perinatal period: Neurological considerations. *J Pediatr* 92:1035, 1978.
66. Zakarija M, McKenzie JM. Pregnancy-associated changes in the thyroid-stimulating antibody of Graves' disease and the relationship to neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 57:1036, 1983.
67. Zakarija M, et al. Transient neonatal hypothyroidism: Characterization of maternal antibodies to the thyrotropin receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 70:1239, 1990.

Зоб

Зоб — это видимое увеличение щитовидной железы. Зоб возникает при разных заболеваниях щитовидной железы и может сопровождаться клиническими проявлениями гипотиреоза либо тиреотоксикоза; нередко симптомы дисфункции щитовидной железы отсутствуют (эутиреоз). Таким образом, наличие зоба само по себе не позволяет установить причину заболевания. У большинства детей с зобом имеется эутиреоз. Частота зоба у детей составляет 4—5% и увеличивается с возрастом. У девочек зоб встречается чаще, чем у мальчиков (во всех возрастных группах). Существует несколько классификаций зоба; одна из них приведена в табл. 32.1.

I. Виды зоба у детей

А. Нетоксический зоб — приобретенное или врожденное заболевание щитовидной железы, не обусловленное тиреоидитом или опухолью, характеризующееся эутиреозом или гипотиреозом (по крайней мере, на ранней стадии).

1. Приобретенный нетоксический зоб (синонимы: простой зоб, простой нетоксический зоб, простой коллоидный зоб, ювенильный зоб). На долю этого заболевания приходится примерно 25% случаев увеличения щитовидной железы у детей. Клинических и биохимических признаков дисфункции железы нет. У девочек приобретенный нетоксический зоб встречается в 3—5 раз чаще, чем у мальчиков. Предполагают, что увеличение щитовидной железы при приобретенном нетоксическом зобе может быть обусловлено аутоантителами, стимулирующими пролиферацию клеток железы (но не секрецию тиреоидных гормонов).

а. Осмотр. Железа равномерно увеличена, при пальпации гладкая, подвижная, безболезненная, нормальной консистенции.

б. Диагностика

1) Диагноз устанавливают методом исключения.

2) Показатели функции щитовидной железы нормальные.

3) В сыворотке отсутствуют аутоантитела к микросомальным антигенам, к йодидпероксидазе и к тиреоглобулину. В редких случаях выявляются аутоантитела к рецепторам ТТГ.

4) Поглощение радиоактивного йода щитовидной железой может быть слегка усилено; скintiграмма железы нормальная. В большинстве случаев эти исследования не нужны.

в. Лечение. Если нет явного косметического дефекта, лечение не требуется. Необходимы периодические обследования.

г. Прогноз. Как правило, зоб постепенно исчезает без лечения.

2. Врожденный нетоксический зоб (синонимы: врожденный зоб, врожденный гипотиреоз с диффузным зобом) может присутствовать у новорожденного либо развиваться в первые месяцы или годы жизни (см. гл. 31). Если у ребенка с зобом антитиреоидные аутоантитела не обнаружены, следует заподозрить нарушение синтеза тиреоидных гормонов.

а. Раньше самой частой причиной заболевания был дефицит йода у матери (т. е. дефицит субстрата для синтеза тиреоидных гормонов у плода).

б. В настоящее время зоб у новорожденных и детей младшего возраста чаще всего обусловлен генетическими дефектами системы синтеза, секреции и периферического метаболизма тиреоидных гормонов. Снижение уровней T_4 и T_3 по принципу отрицательной обратной связи усиливает секрецию ТТГ в аденогипофизе. ТТГ стимулирует не только синтез T_4 и T_3 , но и пролиферацию тироцитов, что приводит к развитию зоба. Пока этот компенсаторный механизм обеспечивает достаточный уровень T_4 и T_3 , у больного сохраняется эутиреоз. При неполной компенсации развивается гипотиреоз, а при тяжелом течении заболевания — гипотиреоидная форма кретинизма (см. гл. 31, п. V.Б.2).

Б. Эндемический зоб встречается в местах с недостатком йода в воде и пище. Дефицит йода — самая распространенная причина зоба. У здоровых людей потребность в йоде составляет 120—300 мкг/сут; а экскреция йода с мочой равна 100—200 мкг/сут. При потреблении йода < 100 мкг/сут возникает зоб (компенсаторное увеличение щитовидной железы). Экскреция йода в пределах 25—50 мкг/сут свидетельствует об умеренном дефиците йода; экскреция йода < 25 мкг/сут — признак тяжелого дефицита йода. Добавление йода к пищевым продуктам позволило полностью ликвидировать эндемию зоба во многих районах. У больных с леченным диффузным токсическим зобом или многоузловым токсическим зобом, живущих в местах с недостатком йода в воде и пище, нередко наблюдается вызванный йодом тиреотоксикоз (феномен йод-Базедов). Дело в том, что у таких больных имеется дефицит йода, поэтому тиреотоксикоз не проявляется, пока больные не получают йодные добавки. Для жителей районов с недостатком йода в воде и пище характерен также тиреотоксикоз после приема амиодарона.

1. Лабораторная диагностика. Уровень T_4 слегка снижен, уровень T_3 нормальный или слегка повышен, уровень ТТГ повышен. Несмотря на повышение уровня ТТГ, клинические признаки дисфункции щитовидной железы отсутствуют (эутиреоз). При дефиците йода щитовидная железа секреторирует преимущественно T_3 , поскольку для синтеза T_3 требуется меньше йода, чем для синтеза T_4 . Снижение уровня T_4 стимулирует секрецию ТТГ, что приводит к образованию зоба. Суточная экскреция йода с мочой менее 50 мкг в расчете на 1 г креатинина подтверждает диагноз эндемического зоба.

2. Лечение

а. Йодиды.

б. Левотироксин (дозы — см. гл. 32, п. XIII.В.1).

При небольшом зобе обычно назначают только йодид калия. При крупном зобе требуется левотироксин или комбинированная терапия йодидами и левотироксином.

3. Профилактика. Массовая профилактика — йодирование пищевых продуктов (например, добавление йодида калия к поваренной соли). Индивидуальная профилактика — питание йодсодержащими продуктами; назначение йодидов детям и беременным в местах эндемии зоба.

В. Хронический лимфоцитарный тиреоидит — см. гл. 32, п. VII.

Г. Диффузный токсический зоб — см. гл. 32, п. XVI.А.

Д. Опухоли щитовидной железы — см. гл. 32, п. XX—XXIII.

II. Врожденный зоб. Как правило, этим термином обозначают врожденный гипотиреоз с диффузным зобом (см. гл. 32, п. I.А.2). В то же время видимое увеличение щитовидной железы может наблюдаться и у новорожденных, и у грудных детей с тиреотоксикозом.

III. Дифференциальная диагностика зоба у детей должна быть основана на анализе клинической картины, лабораторных показателей функции щитовидной железы, маркеров аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и результатов визуализации железы. Схема дифференциальной диагностики представлена на рис. 32.1.

IV. Струмогенные факторы. К ним относятся различные вещества (в том числе — лекарственные средства), диета с дефицитом белка и витаминов, нарушение баланса микроэлементов в воде и пищевых продуктах. Струмогенные факторы нарушают синтез и секрецию тиреоидных гормонов. Основной механизм действия этих факторов — подавление связывания неорганического йода с тиреоглобулином. Некоторые лекарственные средства и другие вещества, обладающие струмогенным действием: насыщенный раствор йодида калия, амиодарон, аминоклутетимид, дийодгидроксихинолин, этионамид, аминосалициловая кислота, кобальт, тиоцианаты, тиомочевина, перхлораты, полифенолы.

Тиреоидит

Воспалительные заболевания щитовидной железы — самая частая причина ее дисфункции. Поэтому тиреоидит занимает второе место по распространенности среди эндокринных болезней у детей (на первом месте стоит инсулинозависимый сахарный диабет). Классификация, этиология, эпидемиология и принципы дифференциальной диагностики тиреоидита у детей представлены в табл. 32.2 и табл. 32.3.

V. Острый тиреоидит. Возбудители, как правило, грамположительные бактерии: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus hemolytica*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*. Инфекция распространяется гематогенным или лимфогенным путем; возбудитель может попасть в железу и при травме или при пороках развития щитовидно-язычного протока. Острый тиреоидит — редкое заболевание, поскольку щитовидная железа защищена соединительнотканной капсулой, препятствующей попаданию бактерий, и содержит большое количество йода, тормозящего их рост. При подозрении на острый тиреоидит проводят пункцию щитовидной железы, при наличии флюктуации вскрывают и дренируют абсцесс железы; в обоих случаях делают мазки и посев для выявления возбудителя.

А. Клиническая картина. Характерны боль и отек в области передней поверхности шеи, причем боль может иррадиировать в ухо, затылок или нижнюю челюсть. Признаки абсцесса — высокая лихорадка и озноб. Физикальное исследование: щитовидная железа увеличена и болезненна при пальпации; кожа над ней красная и горячая; при абсцессе определяется флюктуация. У детей чаще поражается левая доля железы.

Б. Лабораторные и инструментальные исследования. Характерен лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Уровни общего T_4 и общего T_3 в сыворотке обычно нормальные. При сцинтиграфии пораженный участок железы не включает изотоп. Поглощение радиоактивного йода щитовидной железой не нарушено. Это дифференциально-диагностический признак острого тиреоидита, поскольку при подостром гранулематозном тиреоидите поглощение радиоактивного йода заметно снижено. Детям, перенесшим острый тиреоидит, рекомендуется эзофагоскопия или рентгенологическое исследование с барием для исключения пороков развития глотки. Наиболее часто встречаются следующие анатомические дефекты: щитовидно-язычный свищ, щитовидно-язычная киста, энтодермальный бронхиогенный свищ (как правило, свищ левого грушевидного кармана глотки). Обнаруженные дефекты устраняют, чтобы предупредить рецидив инфекции.

В. Дифференциальная диагностика

1. Подострый гранулематозный тиреоидит.
2. Флегмона или фиброзный панникулит шеи.
3. Кровоизлияние в кисту щитовидной железы.
4. Инфекция щитовидно-язычной кисты.

5. Инфекция бранхиогенной кисты.

Г. Лечение

1. Антибиотики парентерально.
2. Вскрытие и дренирование абсцесса.

VI. Подострый гранулематозный тиреоидит редко поражает детей; чаще всего он встречается у женщин в возрасте 20—50 лет.

А. Этиология. Причины подострого гранулематозного тиреоидита — вирусная инфекция или аутоиммунный процесс, индуцированный вирусами. Это заболевание чаще встречается в странах с холодным климатом, где оно имеет эпидемический характер. Осенью и зимой заболеваемость увеличивается. Предрасполагающие факторы: бактериальные и вирусные инфекции верхних дыхательных путей, стрептококковые инфекции, стресс, стоматологические вмешательства.

Б. Клиническая картина. Больные обычно жалуются на боль с одной стороны передней поверхности шеи, иногда иррадиирующую в ухо, нижнюю челюсть, голову или грудь. Почти у половины больных наблюдается дисфагия. Могут отмечаться симптомы тиреотоксикоза: тахикардия, нервозность, потливость, потеря веса. Щитовидная железа при пальпации болезненна, узловатой консистенции, чаще увеличена только одна доля.

В. Лабораторные и инструментальные исследования. Обычно наблюдается нормохромная нормоцитарная анемия; число лейкоцитов нормальное. Общее содержание T_4 и T_3 может быть повышено (из-за истечения гормонов из разрушенных фолликулов железы). Иногда слегка возрастает титр антитиреоидных аутоантител, но через несколько месяцев после выздоровления он нормализуется. Из-за разрушения фолликулов и уменьшения уровня ТТГ (вызванного повышением концентраций T_4 и T_3) **поглощение радиоактивного йода щитовидной железой снижается.** Таким образом, снижение поглощения радиоактивного йода — важный дифференциально-диагностический признак, позволяющий отличить подострый гранулематозный тиреоидит от других заболеваний щитовидной железы, сопровождающихся тиреотоксикозом (при диффузном токсическом зобе или многоузловом токсическом зобе поглощение радиоактивного йода возрастает).

Г. Течение заболевания

1. Острая (**тиреотоксическая**) стадия длится обычно 4—8 нед (иногда больше) и может сопровождаться тиреотоксикозом. Поглощение радиоактивного йода щитовидной железой снижено.
2. Вторая стадия характеризуется **эутиреозом**, поскольку поступление T_4 и T_3 из разрушенных фолликулов в кровь прекращается. Поглощение радиоактивного йода остается сниженным.
3. У многих больных из-за истощения запасов T_4 и T_3 и снижения числа функционально активных тироцитов развивается **преходящий гипотиреоз**. Гипотиреоидная стадия продолжается 2—3 мес. На протяжении этой стадии поглощение радиоактивного йода щитовидной железой постепенно увеличивается (по мере регенерации фолликулов). Общее содержание T_4 и T_3 пониженное или нормальное, содержание ТТГ повышено.
4. В стадии выздоровления уровни общего T_4 и общего T_3 нормальные, но поглощение радиоактивного йода щитовидной железой может возрасть из-за усиленного захвата йода регенерирующими фолликулами.

Д. Прогноз. Иногда наблюдаются обострения, но чаще наступает полное выздоровление. Стойкий гипотиреоз развивается редко.

Е. Лечение подострого гранулематозного тиреоидита

1. Острая стадия

- а. Аспирин, 65 мг/кг/сут в 6—8 приемов.
- б. Если аспирин неэффективен, назначают преднизон, 0,5—1 мг/кг/сут внутрь в 3—4 приема. Через неделю дозу преднизона начинают постепенно снижать на 0,1—0,25 мг/кг/сут каждые 2—3 сут. Длительность лечения преднизоном не должна превышать 3—4 нед.
- в. Для устранения симптомов тиреотоксикоза назначают пропранолол.
- г. **Не применяют:** тионамиды, радиоактивный йод, антибиотики, тиреоэктомию.

2. Гипотиреоидная стадия и стадия выздоровления. При гипотиреозе назначают левотироксин (100—150 мкг/сут внутрь). Заместительную терапию левотироксином продолжают 3—6 мес, затем дозу постепенно уменьшают и отменяют препарат.

3. Необходимо длительное наблюдение, поскольку возможен стойкий гипотиреоз.

VII. Хронический лимфоцитарный тиреоидит. Это самое распространенное заболевание щитовидной железы у детей и самая частая причина нетоксического зоба и гипотиреоза.

А. Эпидемиология. Хронический лимфоцитарный тиреоидит редко поражает детей младше 4 лет. Девочки болеют в 2 раза чаще, чем мальчики; максимальная частота заболевания приходится на середину пубертатного периода. Хотя хронический лимфоцитарный тиреоидит — семейное заболевание с доказанной генетической предрасположенностью, механизм его наследования пока не выяснен.

Б. Этиология. Хронический лимфоцитарный тиреоидит — органоспецифическое аутоиммунное заболевание. Возможные причины аутоиммунной реакции:

1. Генетические дефекты CD8-лимфоцитов (Т-супрессоров), из-за которых CD4-лимфоциты (Т-хелперы) получают возможность взаимодействовать с нормальными антигенами клеток щитовидной железы.
2. Появление в щитовидной железе новых антигенов, запускающих аутоиммунную реакцию (например, при вирусных инфекциях — кори, краснухе или эпидемическом паротите). Антитела могут стимулировать секрецию тиреоидных гормонов (при диффузном токсическом зобе) или подавлять секрецию и участвовать в разрушении тироцитов (при хроническом лимфоцитарном тиреоидите). Таким образом, клиническая картина при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы определяется тем, какие антитела — тиреостимулирующие или тиреоблокирующие — преобладают. Иногда у больных встречаются оба типа антител; в таких случаях симптомы хронического лимфоцитарного тиреоидита могут сочетаться или чередоваться с симптомами диффузного токсического зоба.

При хроническом лимфоцитарном тиреоидите в сыворотке выявляются аутоантитела к микросомальным антигенам и к тиреоглобулину; на поздних стадиях заболевания титр этих аутоантител возрастает. Показано, что аутоантитела к микросомальным антигенам преимущественно взаимодействуют с йодидпероксидазой, окисляющей йодид до нейтрального йода. Эти антитела блокируют присоединение йода к тиреоглобулину (йодирование остатков тирозина в тиреоглобулине). Предполагают, что такие антитела оказывают токсическое действие на тироциты. Обнаружены также аутоантитела, стимулирующие пролиферацию тироцитов. Эти антитела могут участвовать в образовании зоба.

В. Патогенез. Нарушение присоединения йода к тиреоглобулину приводит к торможению синтеза T_4 и T_3 . Снижение уровня T_4 и T_3 стимулирует секрецию ТТГ. Повышение уровня ТТГ вызывает компенсаторную гиперплазию щитовидной железы, поэтому у больных в течение многих месяцев или даже лет сохраняется эутиреоз. Зоб при

хроническом лимфоцитарном тиреоидите обусловлен как гиперплазией, так и лимфоцитарной инфильтрацией щитовидной железы. **У детей чаще встречается гиперпластическая форма** с незначительной лимфоцитарной инфильтрацией, умеренным фиброзом и единичными клетками Гюртле.

Г. Клиническая картина. У детей возможны три клинических варианта хронического лимфоцитарного тиреоидита:

- 1. Чаще всего встречается зоб на фоне эутиреоза.** Щитовидная железа увеличивается симметрично или асимметрично и имеет негладкую (зернистую) поверхность; на более поздних стадиях железа уплотняется, консистенция ее становится комковатой, дольчатой, бугристой или узловатой. Иногда над перешейком железы по средней линии пальпируется увеличенный предгортанный лимфоузел.
- 2. Преходящий тиреотоксикоз** (хашитоксикоз) наблюдается менее чем у 5% детей с хроническим лимфоцитарным тиреоидитом. Как правило, тиреотоксикоз проходит без лечения через 3—5 мес.
- 3. Гипотиреоз** выявляется при первом обследовании у 3—13% детей с хроническим лимфоцитарным тиреоидитом и может сохраняться в течение всей жизни. Гипотиреоз может сочетаться или не сочетаться с зобом. На долю гипотиреоза без зоба приходится всего 5—10% случаев гипотиреоза при хроническом лимфоцитарном тиреоидите. У 10—20% детей, находившихся в момент установления диагноза хронического лимфоцитарного тиреоидита в состоянии эутиреоза, на протяжении 5 лет развивается стойкий гипотиреоз.

Д. Лабораторные и инструментальные исследования

- 1. T₄ и ТТГ.** У большинства детей с хроническим лимфоцитарным тиреоидитом при первом обследовании уровни общего T₄ и ТТГ нормальные (эутиреоз). Частота гипотиреоза составляет 3—13%; в этих случаях общий T₄ понижен, а ТТГ повышен. Частота скрытого гипотиреоза (уровень ТТГ повышен на фоне нормального уровня T₄) достигает 35%. У небольшого числа больных выявляется тиреотоксикоз (см. гл. 32, п. VII.Г.2).
- 2. Антитиреоидные аутоантитела.** Комплементфиксирующие аутоантитела к микросомальным антигенам обнаруживаются чаще, чем аутоантитела к тиреоглобулину. Рекомендуются одновременно определять оба вида аутоантител. У 90—95% больных с диагнозом хронического лимфоцитарного тиреоидита, подтвержденным результатами биопсии, в сыворотке присутствует по крайней мере один вид аутоантител. Таким образом, выявление хотя бы одного вида аутоантител подтверждает диагноз хронического лимфоцитарного тиреоидита. Определение аутоантител только одного вида менее информативно.
 - а.** Титр антитиреоидных аутоантител коррелирует с интенсивностью лимфоцитарной инфильтрации щитовидной железы. Предполагают, что аутоантитела к йодидпероксидазе могут непосредственно участвовать в разрушении тироцитов, но доказательства их цитотоксического эффекта пока не получены.
 - б.** Присутствие антитиреоидных аутоантител характерно не только для хронического лимфоцитарного тиреоидита. Титр этих аутоантител слегка повышен при некоторых формах первичного гипотиреоза и может быть значительно повышен при диффузном токсическом зобе. Иногда у больных сочетаются клинические и биохимические признаки хронического лимфоцитарного тиреоидита и диффузного токсического зоба. Поэтому отличить тиреотоксический вариант хронического лимфоцитарного тиреоидита от диффузного токсического зоба и от случаев сочетания этих заболеваний иногда очень трудно. Важнейший

клинический признак диффузного токсического зоба — экзофтальм. Для дифференциальной диагностики хронического лимфоцитарного тиреоидита могут потребоваться специальные исследования:

- 1) Проба с тиролиберином (см. гл. 27, п. II.Б.2) позволяет отличить первичный гипотиреоз от хронического лимфоцитарного тиреоидита.
 - 2) Определение базального уровня ТТГ высокочувствительным методом (при хроническом лимфоцитарном тиреоидите базальный уровень ТТГ нормальный или слегка повышен, при диффузном токсическом зобе — снижен).
 - 3) Определение тиреостимулирующих аутоантител (эти антитела характерны для диффузного токсического зоба и редко обнаруживаются при хроническом лимфоцитарном тиреоидите).
 - 4) Поглощение радиоактивного йода щитовидной железой (при диффузном токсическом зобе повышено, при хроническом лимфоцитарном тиреоидите снижено или нормальное). **Внимание:** поглощение радиоактивного йода щитовидной железой может быть повышено и при хроническом лимфоцитарном тиреоидите, если присутствуют тиреостимулирующие аутоантитела.
3. **Аспирационная биопсия** щитовидной железы подтверждает диагноз хронического лимфоцитарного тиреоидита, но это исследование не показано детям.
 4. **Сцинтиграфия щитовидной железы.** При хроническом лимфоцитарном тиреоидите распределение изотопа на сцинтиграмме неравномерное (мозаичное). Сцинтиграфия и проба с перхлоратом (см. гл. 32, п. VII.Д.6) рекомендуются в тех случаях, когда у больного с подозрением на хронический лимфоцитарный тиреоидит не обнаружены антитиреоидные аутоантитела.
 5. **УЗИ щитовидной железы.** По данным одного из исследований, при УЗИ отклонения от нормы выявляются у 100% больных хроническим лимфоцитарным тиреоидитом, тогда как антитиреоидные аутоантитела присутствуют лишь у 90% больных.
6. **Проба с перхлоратом**
 - а. **Принцип метода.** Йодид поступает в полости фолликулов щитовидной железы путем активного транспорта, поэтому концентрация йодида в интрафолликулярном коллоиде в 25—500 раз превышает его концентрацию в крови. Одновалентный перхлорат блокирует активный транспорт йодида. В присутствии перхлората поглощенный щитовидной железой, но не включившийся в состав тиреоглобулина йодид пассивно переходит в кровь. Цель супрессивной пробы с перхлоратом — выявление нарушений окисления и присоединения йода к тиреоглобулину. Именно эти нарушения имеют место при хроническом лимфоцитарном тиреоидите.
 - б. **Методика исследования.** Больному дают радиоактивный йод (^{123}I или ^{131}I) внутрь; через 2—4 ч измеряют радиоактивность щитовидной железы и дают перхлорат (или тиоцианат) калия внутрь в дозе 10 мг/кг; через 2—8 ч вновь измеряют радиоактивность железы.
 - в. **Оценка результатов.** У здоровых людей поглощение радиоактивного йода щитовидной железой после приема перхлората не снижается или снижается менее чем на 10% (по сравнению с поглощением до приема перхлората). При нарушении присоединения йода к тиреоглобулину (в том числе при хроническом лимфоцитарном тиреоидите) поглощение уменьшается на 10—30%.

Е. Лечение

1. При **гипотиреозе** назначают левотироксин внутрь (детям в возрасте от 1 до 12 лет — 3—4 мкг/кг/сут; подросткам — 1—2 мкг/кг/сут). Лечение продолжают до завершения роста; затем левотироксин временно отменяют, чтобы проверить, не нормализовалась ли функция щитовидной железы.
2. При **скрытом гипотиреозе** (уровень T_4 нормальный, уровень ТТГ повышен) также рекомендуется левотироксин.
3. Если у больного присутствуют **антитиреоидные аутоантитела на фоне эутиреоза**, лечение левотироксином необязательно. Установлено, что левотироксин не влияет на продолжительность и тяжесть аутоиммунного процесса (в частности, не изменяет титр антитиреоидных аутоантител). Необходимо каждые 6—12 мес определять уровни T_4 и ТТГ. В одном из исследований показали, что 50% больных с эутиреоидным вариантом хронического лимфоцитарного тиреоидита выздоравливают без всякого лечения на протяжении 6 лет после проявления болезни.
4. При **тиреотоксикозе** можно назначать пропранолол внутрь (20—60 мг/сут в 3—4 приема).

Ж. Сопутствующие заболевания

1. Злокачественные опухоли щитовидной железы

- а. Риск рака щитовидной железы повышен у больных хроническим лимфоцитарным тиреоидитом.
- б. Лимфосаркома щитовидной железы очень редко встречается у больных хроническим лимфоцитарным тиреоидитом, но у значительного числа больных с лимфосаркомой обнаруживается хронический лимфоцитарный тиреоидит.

2. Диффузный токсический зоб

- а. Как хронический лимфоцитарный тиреоидит, так и диффузный токсический зоб — семейные заболевания.
- б. Родственники больных с диффузным токсическим зобом часто страдают хроническим лимфоцитарным тиреоидитом. Наоборот, у родственников больных хроническим лимфоцитарным тиреоидитом часто обнаруживается диффузный токсический зоб.
- в. У некоторых больных симптомы хронического лимфоцитарного тиреоидита могут сочетаться или чередоваться с симптомами диффузного токсического зоба (см. гл. 32, п. VII.Б).

3. Наследственные синдромы. Хронический лимфоцитарный тиреоидит часто сочетается с синдромами Дауна, Тернера, Клайнфельтера, Нунан, фетальным синдромом краснухи.

4. Аутоиммунный полигландулярный синдром (см. также гл. 49)

- а. **Аутоиммунный полигландулярный синдром типа I:** первичная хроническая надпочечниковая недостаточность, гипопаратиреоз, хронический генерализованный гранулематозный кандидоз (кандидоз кожи и слизистых), дистрофия ногтей и зубной эмали, гипоплазия ногтей и зубов, кератопатия, витилиго, первичный гипогонадизм, хронический лимфоцитарный тиреоидит (эутиреоидный или гипотиреоидный вариант), алопеция, хронический активный гепатит, нарушение всасывания, аутоиммунный гастрит, инсулинозависимый сахарный диабет.
- б. **Аутоиммунный полигландулярный синдром типа II:** инсулинозависимый сахарный диабет, первичная хроническая надпочечниковая недостаточность, хронический лимфоцитарный тиреоидит (гипотиреоидная или тиреотоксическая форма), алопеция, витилиго, гипопаратиреоз. Кандидоз не характерен.

в. Смешанный аутоиммунный полигландулярный синдром (иногда называемый аутоиммунным полигландулярным синдромом типа III). При разных вариантах этого синдрома хронический лимфоцитарный тиреоидит сочетается со следующими заболеваниями:

- 1) Инсулинозависимым сахарным диабетом.
- 2) Диффузным токсическим зобом и аутоиммунным гастритом.
- 3) Первичной хронической надпочечниковой недостаточностью, диффузным токсическим зобом и аутоиммунным гастритом.
- 4) Диффузным токсическим зобом, алопецией, витилиго, миастенией и иммунной тромбоцитопенической пурпурой.

Гипотиреоз

VIII. Общие сведения. Гипотиреоз — это синдром, обусловленный частичным или полным дефицитом T_4 и T_3 либо нечувствительностью тканей-мишеней к T_4 и T_3 . Чем раньше возникает гипотиреоз у детей, тем выше риск необратимого повреждения головного мозга (см. гл. 31). Если гипотиреоз возникает у детей старше 2—3 лет, своевременно начатое лечение позволяет предупредить неврологические нарушения и другие последствия гипотиреоза.

IX. Причины гипотиреоза у детей

А. Первичный гипотиреоз

1. Самая частая причина — **хронический лимфоцитарный тиреоидит**. Обследование детей младшего школьного возраста показало, что у 1,2% из них имеются антитиреоидные аутоантитела. У 10—12% детей, имеющих эти антитела, рано или поздно развивается гипотиреоз.
2. **Подострый гранулематозный тиреоидит** у детей встречается редко и еще реже сопровождается гипотиреозом.
3. **Йодсодержащие вещества**
 - а. У детей с заболеванием щитовидной железы прием йодсодержащих веществ значительно повышает риск гипотиреоза.
 - б. Гипотиреоз может быть вызван приемом йодсодержащих лекарственных средств вместе с другими струмогенными веществами (например, сульфадиазином, литием, производными сульфаниламочевини).
 - в. Гипотиреоз у плода может быть вызван трансплацентарным переносом йодсодержащих лекарственных средств.
4. **Лечение тиреотоксикоза радиоактивным йодом.** Риск гипотиреоза на протяжении первого года после лечения радиоактивным йодом пропорционален дозе изотопа. В дальнейшем риск гипотиреоза увеличивается на 2—4% в год и не зависит от дозы изотопа.
5. **Хирургическое лечение тиреотоксикоза или новообразования щитовидной железы.** Тиреоэктомиа всегда приводит к гипотиреозу. Субтотальная резекция или гемитиреоэктомиа с резекцией перешейка могут вызвать гипотиреоз, если удалена слишком большая часть щитовидной железы.
6. **Удаление щитовидно-язычной кисты.** Перед операцией необходимо провести скинтиграфию щитовидной железы, чтобы убедиться в том, что не вся ткань железы локализуется в стенках кисты. Через 6—8 нед после операции для оценки функции щитовидной железы определяют содержание T_4 и ТТГ в сыворотке.
7. **Инfiltrативное поражение** щитовидной железы при цистинозе или гистиоцитозе X может препятствовать нормальной продукции тиреоидных гормонов.

- 8. Псевдодисфункция щитовидной железы.** При тяжелых нетиреоидных заболеваниях функция щитовидной железы, как правило, не нарушена, но нарушен транспорт и периферический метаболизм тиреоидных гормонов. Клинические признаки дисфункции щитовидной железы отсутствуют. Лабораторные показатели: уровни общего и свободного T_4 снижены или нормальные; общий T_3 снижен; содержание реверсивного T_3 повышено; содержание ТТГ нормальное; содержание тироксинсвязывающего глобулина снижено или нормальное.
- а.** Псевдодисфункция щитовидной железы наблюдается:
- 1)** У недоношенных новорожденных и у новорожденных с болезнью гиалиновых мембран.
 - 2)** У детей с острыми лейкозами или почечной недостаточностью. Чем тяжелее почечная недостаточность, тем ниже уровни общего и свободного T_4 .
- б.** При псевдодисфункции щитовидной железы заместительная терапия тиреоидными гормонами не показана.
- 9. Муковисцидоз** иногда сопровождается скрытым гипотиреозом.
- 10. Дефицит йода** может быть причиной гипотиреоза с зобом и компенсаторным повышением уровня ТТГ.
- 11. Врожденные нарушения строения и функции щитовидной железы.** К этой группе заболеваний относятся разные варианты дисгенезии железы (гипоплазия, аплазия, эктопическое расположение), а также нарушения синтеза, секреции или периферического метаболизма тиреоидных гормонов, обусловленные генетическими дефектами. Врожденная патология щитовидной железы может оставаться бессимптомной до начала пубертатного периода.
- а. Зоб корня языка.** При этой аномалии эктопическая щитовидная железа образуется из проксимального конца щитовидно-язычного протока (см. гл. 31, п. I.A). У большинства больных рано или поздно возникает потребность в заместительной терапии левотироксином, поскольку эктопическая железа секретирует недостаточные количества гормонов. Крупный зоб корня языка может вызвать сдавление окружающих органов. Если зоб не уменьшается на фоне лечения левотироксином и если есть симптомы обструкции гортани и пищевода, показано хирургическое вмешательство. Злокачественные новообразования зоба корня языка наблюдаются не чаще, чем новообразования нормально расположенной щитовидной железы.
- б. Дефекты ферментов синтеза и метаболизма тиреоидных гормонов.** Обычно у детей с гипотиреозом щитовидная железа уменьшена или не пальпируется, но при врожденных нарушениях синтеза, секреции или периферического метаболизма тиреоидных гормонов может возникать зоб. Для дифференциальной диагностики используют следующие пробы:
- 1) Поглощение радиоактивного йода щитовидной железой.** Измеряют поглощение изотопа за 24 ч. Сниженное поглощение указывает на нарушения захвата йода железой и его присоединения к тиреоглобулину. Повышенное поглощение свидетельствует о дефектах секреции и периферического метаболизма тиреоидных гормонов.
 - 2) Проба с перхлоратом** (см. гл. 32, п. VII.D.6). Снижение поглощения радиоактивного йода после приема перхлората свидетельствует о недостаточности йодидпероксидазы. Этот дефект встречается, например, при **синдроме Пендреда** (сочетание зоба и нейросенсорной тугоухости на фоне эутиреоза или легкого либо умеренного гипотиреоза).

Б. Вторичный гипотиреоз обусловлен дефицитом ТТГ (**гипофизарный гипотиреоз**) или дефицитом тиролиберина (**гипоталамический гипотиреоз**). На долю вторичного гипотиреоза приходится менее 5% случаев гипотиреоза у детей. Причины вторичного гипотиреоза: гипопитуитаризм, аденомы гипофиза, опухоли ЦНС (краниофарингиома), черепно-мозговая травма, инфекции, пороки развития (например, септооптическая дисплазия), лучевая терапия, химиотерапия. **Внимание:** если у ребенка с гипопитуитаризмом и гипотиреозом имеется скрытая надпочечниковая недостаточность, лечение левотироксином может вызвать гипoadреналовый криз. Поэтому у детей с вторичным гипотиреозом (низкий уровень T_4 и низкий уровень ТТГ) перед назначением левотироксина следует оценить и при необходимости нормализовать функцию коры надпочечников.

Х. Клинические проявления гипотиреоза многообразны и зависят от возраста начала заболевания (см. табл. 32.4; см. также гл. 31). В типичных случаях дети с гипотиреозом низкорослые, с избыточным весом. Экзогенное ожирение при гипотиреозе наблюдается редко. Для детей с эутиреозом и выраженным экзогенным ожирением характерно ускорение роста (костный возраст опережает паспортный) и раннее половое развитие. У подростков с гипотиреозом половое развитие обычно замедлено. Иногда у детей с гипотиреозом наблюдается преждевременное половое развитие. Возможные причины:

А. Снижение уровня T_4 по принципу отрицательной обратной связи стимулирует секрецию не только ТТГ, но и пролактина, что приводит к преждевременному телархе у девочек или гинекомастии у мальчиков, галакторее, раннему оволосению лобка и появлению других признаков преждевременного полового развития.

Б. Снижение уровня T_4 усиливает секрецию тиролиберина. Тиролиберин стимулирует синтез не только ТТГ, но и альфа-субъединиц ЛГ и ФСГ (структура альфа-субъединиц ТТГ, ЛГ и ФСГ идентична). Повышение концентрации альфа-субъединиц ЛГ и ФСГ в гонадотропных клетках аденогипофиза стимулирует синтез соответствующих бета-субъединиц. Усиление секреции ЛГ и ФСГ приводит к преждевременному половому развитию и может быть причиной синдрома поликистозных яичников. При обследовании 12 девочек с тяжелым длительным гипотиреозом у 9 из них при УЗИ был обнаружен поликистоз яичников на фоне повышенного уровня ЛГ. Уровень ЛГ нормализовался при лечении левотироксином. Патогенез синдрома поликистозных яичников описан в гл. 21.

XI. Лабораторные и инструментальные исследования (см. рис. 32.2 и табл. 32.5)

А. Показатели функции щитовидной железы

1. Общее содержание T_4 всегда снижено.
2. Индекс связывания тиреоидных гормонов всегда снижен.
3. Расчетный свободный T_4 снижен (этот показатель особенно полезен для дифференциальной диагностики гипотиреоза и дисфункции щитовидной железы при беременности или дефиците тироксинсвязывающего глобулина).
4. Содержание ТТГ повышено.
5. Общий T_3 снижен (как правило, нет необходимости определять этот показатель).
6. Свободный T_4 снижен (этот показатель полезен при дифференциальной диагностике вторичного гипотиреоза).
7. Антитиреоидные аутоантитела (указывают на хронический лимфоцитарный тиреоидит).
8. Содержание тироксинсвязывающего глобулина (см. табл. 27.1).
9. Скintiграфия щитовидной железы (позволяет выявить тиреоидит).

10. Поглощение радиоактивного йода щитовидной железой (метод позволяет выявить недостаточность йодидпероксидазы или 5'-дейодиназы).

Б. Другие лабораторные показатели

1. Уровень холестерина в сыворотке может быть повышен.
2. Активность мышечных ферментов сыворотки — КФК (ММ-фракция), АсАТ и АлАТ — может быть повышена.

XII. Дифференциальная диагностика

А. Первичный гипотиреоз

1. Общее содержание T_4 снижено, индекс связывания тиреоидных гормонов снижен, содержание ТТГ повышено.
2. На ранних стадиях первичного гипотиреоза (скрытый гипотиреоз) общее содержание T_4 может быть снижено незначительно, но содержание ТТГ повышено.

Б. Вторичный гипотиреоз

1. Гипофизарный гипотиреоз

- а. Общий и свободный T_4 снижены; уровень ТТГ нормальный или сниженный.
- б. Проба с тиролиберином: тиролиберин **не стимулирует** секрецию ТТГ.

2. Гипоталамический гипотиреоз

- а. Уровни общего и свободного T_4 снижены; уровень ТТГ чаще снижен.
- б. Проба с тиролиберином: тиролиберин стимулирует секрецию ТТГ; пик ТТГ запаздывает, но достигает нормальных значений.
- в. Для исключения опухоли показана КТ головы.
- г. У некоторых больных содержание ТТГ нормальное, но его гормональная активность снижена (по-видимому, для полного проявления гормональной активности ТТГ необходим тиролиберин).

XIII. Лечение

А. Цель лечения: нормализация роста и психического развития ребенка, предупреждение неврологических нарушений.

Б. Стратегия лечения

1. Поддержание уровня T_4 у верхней границы нормы.
2. Снижение уровня ТТГ до границ нормы (за исключением гипотиреоза у новорожденных — см. гл. 31).

В. Заместительная терапия тиреоидными гормонами

1. Средство выбора — левотироксин.

- а. 100 мкг/м²/сут или 3—5 мкг/кг/сут (дозы для новорожденных и детей в возрасте до одного года см. в табл. 31.7).
- б. Коррекцию доз левотироксина проводят каждые 6—12 мес. При этом определяют:
 - 1) Скорость роста.
 - 2) Уровни T_4 и ТТГ.

Кроме того, каждые 1—2 года оценивают костный возраст, чтобы убедиться в том, что ребенок не получает чрезмерных доз левотироксина (избыток левотироксина может вызвать преждевременное закрытие эпифизарных зон роста).

2. **Тироид.** Это лиофилизированный экстракт щитовидной железы свиней или крупного рогатого скота, стандартизованный по содержанию йода. Соотношение левотироксин/трийодтиронин в тироиде приблизительно 4:1. Гормональная активность разных партий тироида неодинакова, и при его приеме может возрастать уровень T_3 (на фоне нормального уровня T_4). Поэтому эндокринологи, как правило, этот препарат не рекомендуют.

3. Лиотрикс. Это смесь синтетических левотироксина и трийодтиронина в соотношении 4:1; при его приеме также может иметь место повышение уровня T_3 на фоне нормального или сниженного уровня T_4 .

4. Лиотиронин для постоянной заместительной терапии гипотиреоза обычно не применяют.

Г. Побочные эффекты тиреоидных гормонов при правильной дозировке. Описаны случаи внутричерепной гипертензии (pseudotumor cerebri) у детей с гипотиреозом вскоре после начала лечения левотироксином.

Д. Побочные эффекты чрезмерных доз тиреоидных гормонов

1. Нервозность.

2. Тремор.

3. Тахикардия.

4. Артериальная гипертензия.

5. Задержка развития ЦНС, психического и моторного развития.

6. Преждевременное закрытие швов черепа.

7. Преждевременное закрытие эпифизарных зон роста.

XIV. Прогноз

А. Если гипотиреоз возникает у ребенка старше 2—3 лет, необратимые повреждения головного мозга и неврологические нарушения можно предотвратить при условии, что с помощью заместительной гормональной терапии удалось устранить симптомы, перечисленные в табл. 32.4.

Б. При правильном лечении скорость роста и костный возраст должны нормализоваться. Заместительная терапия тиреоидными гормонами обычно сопровождается потерей веса (из-за усиления основного обмена и выведения из организма отечной жидкости).

В. Вялый и спокойный ребенок при лечении тиреоидными гормонами может стать возбужденным или агрессивным. Родители должны быть готовы к таким изменениям поведения.

Г. У некоторых детей с гипотиреозом, вызванным хроническим лимфоцитарным тиреоидитом, функция щитовидной железы полностью восстанавливается после кратковременного лечения тиреоидными гормонами. Такие дети не нуждаются в пожизненном лечении левотироксином. Чтобы выявить таких больных, прием левотироксина прерывают на 6—8 нед и оценивают функцию щитовидной железы либо используют пробу с тиролиберином (см. гл. 32, п. XVI.A.6.в). Проба с тиролиберином позволяет не прерывать лечение левотироксином. У больных с восстанавливающейся или восстановившейся функцией щитовидной железы наблюдается нормальная реакция на тиролиберин на фоне лечения левотироксином.

Тиреотоксикоз

XV. Общие сведения. Тиреотоксикоз — это синдром, обусловленный избытком T_4 и T_3 и характеризующийся усилением обмена веществ во всех тканях-мишенях этих гормонов. Причины тиреотоксикоза многообразны, но чаще всего он бывает вызван аутоиммунным заболеванием щитовидной железы — диффузным токсическим зобом. Обычно тиреотоксикоз сопровождается усилением поглощения радиоактивного йода щитовидной железой и требует медикаментозного (антигипотиреоидные средства, йодиды) или хирургического лечения либо лечения радиоактивным йодом. У больных с преходящим тиреотоксикозом поглощение радиоактивного йода щитовидной железой снижено (например, в тиреотоксической стадии подострого тиреоидита или при вызванном йодом тиреотоксикозе). В таких случаях антигипотиреоидные средства, как правило, не применяются.

XVI. Причины тиреотоксикоза (см. табл. 32.6)

А. Диффузный токсический зоб. Важнейшая черта этого заболевания — **автономная** (не зависящая от ТТГ) избыточная продукция тиреоидных гормонов. Для взрослых больных характерна триада клинических признаков: зоб, экзофтальм и претибиальная микседема. У детей с диффузным токсическим зобом щитовидная железа увеличена почти всегда, претибиальная микседема наблюдается крайне редко, а экзофтальм выражен слабее, чем у взрослых больных. Диффузный токсический зоб — самая частая причина тиреотоксикоза у детей.

1. Этиология

- а.** Диффузный токсический зоб — семейное заболевание; женщины болеют в 4—6 раз чаще, чем мужчины.
- б.** У больных диффузным токсическим зобом чаще, чем среди населения, встречаются аллели HLA-B8 и Bw-35.
- в.** Заболевание нередко проявляется после стресса.
- г.** Диффузный токсический зоб — органоспецифическое аутоиммунное заболевание, обусловленное нарушением функции CD8-лимфоцитов (Т-супрессоров) и характеризующееся наличием антитиреоидных аутоантител в сыворотке.

1) Тиреостимулирующие аутоантитела обнаруживаются у большинства больных. Эти антитела связываются с рецепторами ТТГ на тироцитах и усиливают синтез и секрецию T_4 и T_3 . Тиреостимулирующие аутоантитела определяют для подтверждения диагноза диффузного токсического зоба и для оценки эффективности лечения (подтверждения ремиссии заболевания).

2) У многих больных диффузным токсическим зобом выявляются аутоантитела к микросомальным антигенам и к тиреоглобулину, хотя титр этих антител ниже, чем при другом аутоиммунном заболевании щитовидной железы — хроническом лимфоцитарном тиреоидите. Если титр аутоантител к микросомальным антигенам и к тиреоглобулину очень высок, следует заподозрить сочетание обоих заболеваний. Некоторые эндокринологи считают, что диффузный токсический зоб и хронический лимфоцитарный тиреоидит — разные патогенетические варианты одного и того же аутоиммунного процесса в щитовидной железе. Действительно, почти у трети больных диффузным токсическим зобом после лечения антитиреоидными средствами возникает гипотиреоз, что может быть обусловлено сопутствующим хроническим лимфоцитарным тиреоидитом или появлением тиреоблокирующих аутоантител.

2. Сопутствующие синдромы. Диффузный токсический зоб у детей может сочетаться с хроническим лимфоцитарным тиреоидитом, синдромом Дауна, инсулинозависимым сахарным диабетом, первичной хронической надпочечниковой недостаточностью, коллагенозами, синдромом Мак-Кьюна—Олбрайта, миастенией, фетальным синдромом краснухи, аутоиммунным гастритом, иммунной тромбоцитопенической пурпурой, СКВ.

3. Варианты заболевания

а. Эутиреоидный диффузный токсический зоб: нормальные уровни T_4 и T_3 на фоне клинической картины диффузного токсического зоба. Для подтверждения диагноза проводят пробу с тиролиберином (см. гл. 32, п. XVI.A.6.в). При эутиреоидном диффузном токсическом зобе реакция на тиролиберин отсутствует или ослаблена. Если диффузный токсический зоб сочетается с хроническим лимфоцитарным тиреоидитом, реакция на тиролиберин усилена.

б. Т₄-токсикоз: уровни общего и свободного Т₄ повышены; уровень общего Т₃ нормальный. Наблюдается у больных с нелеченным диффузным токсическим зобом и сопутствующими тяжелыми нетиреоидными заболеваниями.

в. Т₃-токсикоз: уровень Т₄ нормальный, уровень Т₃ повышен (см. гл. 32, п. XVI.A.6.б).

4. Клиническая картина — см. табл. 32.7.

5. Офтальмопатия Грейвса. Офтальмопатия встречается почти у 50% детей с диффузным токсическим зобом. Чаще всего отмечается расширение глазных щелей, ретракция век и пристальный или испуганный взгляд. Отек конъюнктивы, тяжелый экзофтальм, выворот век, отек и фиброз глазодвигательных мышц более характерны для взрослых больных. Офтальмопатия Грейвса считается аутоиммунным заболеванием и наблюдается не только при диффузном токсическом зобе, но и при хроническом лимфоцитарном тиреоидите и других аутоиммунных заболеваниях. Выраженность глазных симптомов не зависит от тяжести дисфункции щитовидной железы.

6. Лабораторные и инструментальные исследования

а. Общий и свободный Т₄ и расчетный свободный Т₄ обычно повышены.

б. Если расчетный Т₄ нормальный или повышен незначительно, надо измерить общий Т₃. Если повышен только общий Т₃, устанавливают диагноз **Т₃-токсикоза** (встречается у 15—20% больных). Т₃-токсикоз характерен для ранних стадий заболевания и предшествует возрастанию уровня Т₄.

в. При нормальном расчетном свободном Т₄ и незначительном повышении общего Т₃ диагноз может быть уточнен с помощью **пробы с тиролиберином**.

1) Методика: протирелин в дозе 7 мкг/кг (250 мкг/м²) вводят в/в (в течение 1—2 мин) или в/м. Непосредственно перед введением протирелина и через 30 и 60 мин определяют содержание ТТГ в сыворотке. Чтобы отличить диффузный токсический зоб от других заболеваний, сопровождающихся повышением уровня Т₄ и Т₃, одновременно с ТТГ определяют и содержание пролактина (см. гл. 32, п. XVII.E).

2) Если **секреция ТТГ не усиливается или незначительно усиливается** после введения тиролиберина, у больного эутиреоидный диффузный токсический зоб.

3) Если **секреция ТТГ усиливается** после введения тиролиберина, диффузный токсический зоб исключен.

г. Проба с тиролиберином не нужна, если доступен высокочувствительный иммунорадиометрический метод определения ТТГ. Этот метод позволяет обнаруживать очень низкие концентрации ТТГ, характерные для тиреотоксикоза.

д. Чтобы отличить токсическую аденому щитовидной железы (гиперфункционирующий одиночный узел) от диффузного токсического зоба, можно прибегнуть к сцинтиграфии щитовидной железы.

е. Поглощение радиоактивного йода щитовидной железой при диффузном токсическом зобе повышено. Это исследование детям не показано, но иногда его применяют для дифференциальной диагностики диффузного токсического зоба и тиреотоксической стадии подострого тиреоидита (в последнем случае поглощение радиоактивного йода снижено — см. гл. 28, п. II). **Внимание:** у некоторых больных с диффузным токсическим зобом щитовидная железа поглощает основное количество изотопа уже за первые 2—4 ч, а суммарное поглощение за 24 ч не отличается от нормы.

- ж. При диффузном токсическом зобе базальный уровень ТТГ либо не определяется, либо сильно снижен (очень низкие уровни ТТГ выявляются с помощью высокочувствительного иммунорадиометрического метода). Нормальный или повышенный базальный уровень ТТГ указывает на тиреотоксикоз, вызванный ТТГ-секретирующей аденомой гипофиза (встречается редко).
- з. Содержание тиреоглобулина в сыворотке обычно повышено, но для диагностики диффузного токсического зоба определять этот показатель не нужно.
- и. Для подтверждения диагноза диффузного токсического зоба можно определять тиреостимулирующие аутоантитела (у большинства больных их титр слегка повышен).
- к. У большинства больных несколько повышен титр аутоантител к микросомальным антигенам.
- л. ЭКГ: синусовая тахикардия, отклонение электрической оси сердца влево.

Б. Токсическая аденома щитовидной железы (гиперфункционирующий одиночный узел). Аденома секретирует тиреоидные гормоны автономно, без стимуляции ТТГ. Избыток тиреоидных гормонов подавляет секрецию ТТГ в аденогипофизе, что приводит к снижению секреции тиреоидных гормонов нормальной тканью щитовидной железы. Основным методом диагностики токсической аденомы — сцинтиграфия щитовидной железы. На сцинтиграмме аденома выглядит как горячий узел. Поскольку аденома поглощает почти весь изотоп, окружающая ткань визуализируется слабо или вообще не визуализируется.

В. Передозировка тиреоидных гормонов. Поскольку экзогенные тиреоидные гормоны тормозят секрецию ТТГ, размеры щитовидной железы нормальные или уменьшены, а поглощение радиоактивного йода железой сильно снижено.

Г. Гиперсекреция ТТГ. Этот синдром характеризуется повышением уровней как ТТГ, так и T_4 .

1. ТТГ-секретирующая аденома гипофиза. Такие опухоли встречаются редко; могут секретировать только ТТГ либо ТТГ и другие гормоны аденогипофиза.

2. Избирательная резистентность гипофиза к тиреоидным гормонам (см. гл. 2, п. IV.Ж.2.б). Уровни T_4 и T_3 повышены, но уровень ТТГ нормальный; тиролиберин стимулирует секрецию ТТГ. Для диагностики этого синдрома применяют пробное лечение лиотиронином: прием лиотиронина в течение нескольких месяцев нормализует уровень ТТГ и устраняет тиреотоксикоз.

3. Генерализованная резистентность к тиреоидным гормонам. Этот синдром не сопровождается тиреотоксикозом, но может быть спутан с диффузным токсическим зобом (см. гл. 32, п. XVII.Е).

Д. Тиреотоксическая стадия подострого тиреоидита.

Е. Преходящий тиреотоксикоз при хроническом лимфоцитарном тиреоидите.

Ж. Острый психоз (см. гл. 29, п. XVI.Д).

З. Вызванный йодом тиреотоксикоз.

XVII. Повышение уровня T_4 на фоне эутиреоза. Возможные причины:

А. Повышение концентрации тироксинсвязывающего глобулина в сыворотке.

Б. Диспротеинемии.

В. Тяжелые нетиреоидные заболевания.

Г. Психические заболевания.

Д. Лекарственные средства, например пропранолол.

Е. Генерализованная резистентность к тиреоидным гормонам проявляется не только повышением уровня тиреоидных гормонов, но и зобом (хотя другие клинические

признаки тиреотоксикоза отсутствуют). Этот синдром можно спутать с диффузным токсическим зобом. Когда все ткани резистентны к тиреоидным гормонам, для поддержания нормального обмена веществ требуются большие, чем в норме, количества T_4 и T_3 . Поэтому при генерализованной резистентности к тиреоидным гормонам базальный уровень ТТГ нормальный или повышен. Для подтверждения диагноза этого синдрома применяют пробу с тиролиберином: при генерализованной резистентности к тиреоидным гормонам секреция ТТГ усиливается под влиянием тиролиберина (в отличие от диффузного токсического зоба, при котором реакция тиреотропных клеток аденогипофиза на тиролиберин снижена или отсутствует). Секреция пролактина также усиливается после введения тиролиберина (тогда как при диффузном токсическом зобе реакция лактотропных клеток на тиролиберин снижена или отсутствует, а при гипотиреозе значительно повышена). При генерализованной резистентности к тиреоидным гормонам нередко наблюдаются зоб, задержка роста (отставание костного возраста от паспортного), зернистость или исчерченность эпифизов на рентгенограмме (из-за отсутствия эффекта тиреоидных гормонов оссификация эпифизов происходит неравномерно), нейросенсорная тугоухость, задержка психического развития (плохая успеваемость в школе). Все эти симптомы характерны для гипотиреоза. Диагноз устанавливают методом исключения. При генерализованной резистентности к тиреоидным гормонам лечение антитиреоидными средствами не требуется.

XVIII. Лечение тиреотоксикоза. Цель лечения — нормализация уровня тиреоидных гормонов и устранение клинических проявлений тиреотоксикоза. Способы лечения: медикаментозное, хирургическое, с помощью радиоактивного йода. Лекарственные средства, применяемые для лечения тиреотоксикоза, действуют как ингибиторы синтеза, секреции или периферического метаболизма тиреоидных гормонов либо устраняют симптомы тиреотоксикоза. Лечение радиоактивным йодом (^{131}I) и хирургическое лечение частично или полностью блокирует все функции щитовидной железы.

А. Медикаментозное лечение

1. Механизмы действия разных лекарственных средств

а. Блокируют синтез T_4 и T_3 : тионамиды. Пропилтиоурацил блокирует присоединение йода к тиреоглобулину и реакцию конденсации моно- и дийодтирозина (образование T_4 и T_3). Тиамазол блокирует только присоединение йода к тиреоглобулину.

б. Блокируют секрецию T_4 и T_3 : йодиды, лития карбонат.

в. Подавляют периферическое превращение T_4 в T_3 : пропилтиоурацил, дексаметазон, пропранолол, йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества.

г. Устраняют симптомы гиперактивности симпатической нервной системы: бета-адреноблокаторы. Эти препараты не подавляют синтез и секрецию T_4 и T_3 . Пропранолол примерно на 30% снижает периферическое превращение T_4 в T_3 .

д. Показано, что антитиреоидные средства, блокирующие синтез и секрецию T_4 и T_3 , снижают титр тиреостимулирующих аутоантител и повышают число CD8-лимфоцитов (Т-супрессоров) при диффузном токсическом зобе. Вероятно, подавление аутоиммунной реакции обусловлено уменьшением количества аутоантигенов на тироцитах (вследствие снижения их функциональной активности).

2. Тионамиды. Пропилтиоурацил или **тиамазол** позволяют быстро (за 6—8 нед) снизить уровни T_4 и T_3 и добиться эутиреоза. **Внимание:** эффект тионамидов проявляется постепенно, поэтому через 1—3 нед после начала приема препаратов

улучшение состояния мало заметно. Ремиссия тиреотоксикоза на протяжении 18 мес после начала лечения тионамидами наблюдается у 36—61% больных.

а. Дозы

- 1) **Пропилтиоурацил.** Начинают с 6—8 мг/кг/сут (150 мг/м²/сут) в 3 приема.
- 2) **Тиамазол.** Доза этого препарата составляет одну десятую от дозы пропилтиоурацила (0,6—0,8 мг/кг/сут).

б. Осложнения лечения тионамидами

- 1) **Легкие побочные эффекты:** зуд, сыпь, крапивница, артралгия, преходящая лейкопения, увеличение лимфоузлов, гепатит.
- 2) **Гипотиреоз** и увеличение размеров щитовидной железы (обусловленное торможением секреции Т₄ и повышением уровня ТТГ). При симптомах гипотиреоза снижают дозы тионамидов и назначают левотироксин. Нельзя ограничиваться только снижением дозы тионамидов (без добавления левотироксина), поскольку это может усугубить гипотиреоз. У 5—10% больных гипотиреоз возникает **после окончания** приема тионамидов.
- 3) **Тяжелые осложнения. Агранулоцитоз** встречается у 0,2% больных, получающих тионамиды, и обычно развивается в первые 4 мес после начала лечения, но может возникать и позже. **Внимание:** у детей это осложнение встречается чаще, чем у взрослых. При появлении боли в горле или повышении температуры необходимо сразу же сделать анализ крови. Если число лейкоцитов < 2500 мкл⁻¹, прием тионамидов прекращают. Обычно агранулоцитоз проходит после отмены тионамидов. Поскольку механизм угнетения лейкопоэза одинаков для всех тионамидов, при агранулоцитозе приходится применять другие лекарственные средства. **Апластическая анемия** встречается редко.

3. Другие анти tireоидные средства

а. **Йодиды.** Неорганический йод необходим для синтеза Т₄ и Т₃, но в фармакологических дозах он подавляет синтез и секрецию этих гормонов. Через 24—48 ч после приема йодидов уровни Т₄ и Т₃ нормализуются и состояние больного улучшается.

- 1) **Показания.** Обычно йодиды назначают перед тиреоэктомией или гемитиреоэктомией с резекцией перешейка для снижения уровней Т₄ и Т₃ и уменьшения кровенаполнения щитовидной железы. Можно использовать йодиды в сочетании с тионамидами на начальном этапе лечения тиреотоксикоза (пока не проявится эффект тионамидов).
- 2) **Режим лечения.** Применяют насыщенный раствор йодида калия; доза составляет 250 мг (5 капель) 2 раза в сутки. Лечение продолжают не дольше 10 сут.
- 3) **Противопоказания.** Йодиды не назначают перед операцией больным с токсической аденомой щитовидной железы или с многоузловым зобом, поскольку при этих заболеваниях йодиды усиливают тиреотоксикоз и увеличивают кровенаполнение щитовидной железы. Йодиды не применяют для длительного лечения тиреотоксикоза по следующим причинам.
 - а) Высокий риск побочных эффектов (отеков, сыпороточной болезни, кожных изменений).
 - б) Лечение йодидами часто неэффективно.
 - в) Тиреотоксикоз после лечения йодидами часто рецидивирует.

б. Йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества. Рентгеноконтрастные вещества для холецистографии — натриевая соль иоподовой кислоты и иопановая кислота — блокируют периферическое превращение T_4 в T_3 .

1) Показания. Тиреотоксический криз, так как эти средства действуют очень быстро (например, натриевая соль иоподовой кислоты вызывает резкое падение уровня T_3 уже через 24—48 ч).

2) Схема лечения. Натриевую соль иоподовой кислоты назначают в дозе 1 г/сут внутрь в один прием. Продолжительность действия одной дозы — 48 ч. Препарат обычно применяют не дольше 3—4 нед.

3) Побочные эффекты не описаны.

в. Литий

1) Показания. Как правило, применяют вместо йодидов при тяжелом тиреотоксикозе или при подготовке больных диффузным токсическим зобом к операции. Некоторые врачи предпочитают применять литий, а не йодиды и перед лечением радиоактивным йодом, поскольку литий не блокирует поглощение йода щитовидной железой.

2) Дозы. Лития карбонат, 10—50 мкг/кг/сут, в 3—4 приема; максимальная доза — 2 г/сут. Концентрация лития в сыворотке не должна превышать 0,86 ммоль/л.

4. Бета-адреноблокаторы

а. Пропранолол. Неселективный бета-адреноблокатор.

1) Показания

а) Легкий тиреотоксикоз (можно не назначать антитиреоидные средства, а использовать только пропранолол).

б) Умеренный и тяжелый тиреотоксикоз (можно назначать пропранолол в сочетании с тионамидами).

в) Тиреотоксическая стадия подострого тиреоидита и преходящий тиреотоксикоз при хроническом лимфоцитарном тиреоидите.

г) Подготовка больных с тиреотоксикозом к лечению радиоактивным йодом или к тиреоэктомии (пропранолол назначают вместо йодидов). При подготовке к хирургическому вмешательству пропранолол вводят в/в за час до операции или назначают внутрь за 24 ч до операции.

2) Дозы: 2,5—10,5 мг/кг/сут; каждые 6—8 ч.

3) Терапевтическое действие: пропранолол быстро устраняет тремор, возбуждение, тахикардию и аритмии.

4) Побочные эффекты: брадикардия, гипогликемия.

5) Противопоказания

а) Бронхиальная астма.

б) Эмфизема легких.

в) Сердечная недостаточность.

г) Полная АВ-блокада.

д) Синдром Рейно.

е) При сахарном диабете пропранолол применяют с осторожностью.

б. Метопролол. Селективный бета₁-адреноблокатор.

в. Надолол. Неселективный бета-адреноблокатор длительного действия.

Б. Лечение радиоактивным йодом

1. Показания к применению ^{131}I у детей

- а. Тяжелые осложнения медикаментозного лечения тиреотоксикоза.
 - б. Рецидив тиреотоксикоза после тиреоэктомии.
 - в. Нежелание или невозможность соблюдать режим медикаментозного лечения.
 - г. Многие эндокринологи считают, что при лечении ^{131}I высок риск наследуемых мутаций, бесплодия, рака щитовидной железы и лейкозов. Однако эпидемиологические исследования показывают, что этот риск ничтожен. В настоящее время ^{131}I применяют для лечения тиреотоксикоза у детей во многих педиатрических клиниках США.
- 2. Преимущества:** простота и эффективность.
- 3. Противопоказания:** беременность, крупный зоб.
- 4. Осложнения**
- а. **Гипотиреоз** — очень частое осложнение (чаще, чем после тиреоэктомии). Тяжесть гипотиреоза, возникшего на ранних сроках после лечения, зависит от дозы ^{131}I . Напротив, тяжесть отсроченного гипотиреоза не зависит от дозы ^{131}I .
 - б. **Гипопаратиреоз и гиперпаратиреоз** — редкие осложнения; возникают через 3 года — 45 лет после лечения ^{131}I . Частота **гиперпаратиреоза** у детей выше, чем у взрослых. Поэтому после лечения ^{131}I периодически определяют концентрации Ca^{2+} и ПТГ в сыворотке.
- 5. Схема лечения ^{131}I**
- а. **Лечение должен проводить врач-радиолог.**
 - б. У девочек-подростков проводят тест на беременность.
 - в. Не позднее чем за 3 сут до приема ^{131}I отменяют антитиреоидные средства.
 - г. При необходимости назначают пропранолол (не подавляет поглощение ^{131}I щитовидной железой).
 - д. Для достижения терапевтического эффекта доза излучения ^{131}I , поглощенного тканью железы, должна составлять 30—40 Гр. Для создания этой дозы нужно ввести ^{131}I в таком количестве, чтобы на 1 г веса железы пришлось 3,7—7,4 МБк ^{131}I . Для расчета необходимого количества ^{131}I исследуют **поглощение радиоактивного йода щитовидной железой**. Больному дают ^{131}I в количестве 0,37—1,85 МБк и измеряют поглощение ^{131}I через 6 и 24 ч (в процентах от введенного количества изотопа); в дальнейшем учитывают наибольшую величину поглощения.
 - е. Общее количество ^{131}I рассчитывают по формуле: количество ^{131}I = [вес щитовидной железы (г) × 5,6 МБк/г] / поглощение ^{131}I щитовидной железой (%) / 100.
Пример: вес щитовидной железы равен 15 г; поглощение ^{131}I железой за 6 ч составило 18%, за 24 ч — 22,5%; больному необходимо ввести 370 МБк ^{131}I .
 - ж. Рассчитанное количество ^{131}I (в виде Na^{131}I) дают больному внутрь или вводят в/в на 4-е сутки после отмены тионамидов.
 - 1) **Большие количества ^{131}I** (300—450 МБк) могут вызвать гипотиреоз, поэтому необходимо каждые 4—6 нед оценивать функцию щитовидной железы. При появлении признаков гипотиреоза назначают левотироксин внутрь (100 мкг/м² или 2—2,5 мкг/кг/сут). Указанные количества ^{131}I не повышают риск рака щитовидной железы, не снижают фертильность и не увеличивают риск врожденных аномалий у детей больных.
 - 2) **Малые количества ^{131}I** (111—185 МБк) в большинстве случаев позволяют поддержать эутиреоз. Каждые 2—4 нед оценивают функцию щитовидной железы, чтобы выявить возможный гипотиреоз или рецидив тиреотоксикоза.

3. Если спустя 3—7 сут после введения ^{131}I сохраняется тиреотоксикоз, можно:
- 1) Возобновить прием тионамидов. Дозу тионамидов постепенно уменьшают в течение нескольких недель или месяцев; затем проверяют, не нормализовалась ли функция щитовидной железы.
 - 2) Назначить пропранолол или пропранолол в сочетании с тионамидами.
 - 3) Если эутиреоз не достигнут либо рецидивировал тиреотоксикоз, проводят повторное лечение ^{131}I с 4-месячными интервалами.
- и. О тактике лечения тиреотоксикоза ^{131}I см. также в гл. 29, п. XVII.Б.

В. Хирургическое лечение

1. **Преимущества метода.** Быстрое устранение тиреотоксикоза.

2. Общие показания

- а. Диффузный токсический зоб.
- б. Токсическая аденома щитовидной железы (у детей встречается редко).

3. Показания у детей

- а. Тяжелые осложнения медикаментозного лечения тиреотоксикоза.
- б. Лечение тионамидами в течение 2—3 лет не позволило устранить тиреотоксикоз.
- в. Рецидив тиреотоксикоза на фоне длительного лечения тионамидами.
- г. Нежелание или невозможность соблюдать режим медикаментозного лечения.
- д. Зоб не уменьшается или продолжает увеличиваться на фоне медикаментозного лечения.

4. Предоперационная подготовка

- а. Продолжают лечение тионамидами, стараясь обеспечить эутиреоз.
- б. Примерно за 2 нед до операции дополнительно назначают йодиды, например раствор Люголя, по 5 капель 2 раза в сутки, или 10% раствор йодида калия, по 5 капель 3 раза в сутки. Прием йодидов прекращают за сутки до операции. Йодиды подавляют секрецию тиреоидных гормонов и уменьшают кровенаполнение щитовидной железы.
- в. Если на фоне лечения тионамидами и йодидами уровень T_3 остается повышенным, добавляют **глюкокортикоиды**, например преднизон, 1 мг/кг/сут внутрь, в 3 приема, или пропранолол, 2 мг/кг/сут внутрь, в 3—4 приема. Если пропранолол назначили до операции, его прием продолжают в течение 7—10 сут после операции.

5. Осложнения

- а. **Преходящая гипокальциемия.** Наблюдается почти у 20% больных; как правило, обусловлена легкой травмой паращитовидных желез во время операции. Другие причины: остеопороз у больных с длительным тиреотоксикозом, временная резистентность костной ткани к ПТГ.
- б. **Гипопаратиреоз** (травма паращитовидных желез).
- в. Повреждение возвратного гортанного нерва.
- г. **Рецидив тиреотоксикоза.**
- д. **Гипотиреоз.** Возникает у 30—66% больных в течение 1 года после операции.
- е. Нагноение раны.

6. **Ближайшие результаты операции:** у 80% больных — эутиреоз, у 15% — гипотиреоз, у 5% сохраняется тиреотоксикоз.

Г. **Лечение детей и подростков** зависит от тяжести тиреотоксикоза, наличия и тяжести сопутствующих заболеваний, возраста больного, настроения и пожеланий больного или его родителей.

1. Начинают с тионамидов. При выборе препарата руководствуются следующими соображениями:
 - а. Если планируется принимать препарат 1 раз в сутки, лучше назначить **тиамазол**, поскольку он медленнее выводится, чем пропилтиоурацил.
 - б. При тяжелом тиреотоксикозе предпочтителен **пропилтиоурацил**, так как он блокирует не только синтез и секрецию T_4 и T_3 , но и периферическое превращение T_4 в T_3 .
 - в. При тиреотоксикозе у беременной также следует предпочесть пропилтиоурацил, так как он хуже проникает через плаценту, чем тиамазол.
2. При тяжелых симптомах сразу добавляют пропранолол внутрь, 2—3 мг/кг/сут, в 3—4 приема. По мере смягчения симптомов дозу пропранолола уменьшают. Через 2—6 нед после устранения тиреотоксикоза пропранолол отменяют.
3. Для контроля эффективности лечения регулярно определяют уровни T_4 и T_3 (в начале лечения — каждый месяц, позднее — в зависимости от течения заболевания). Определение T_4 особенно информативно, если больной получает пропилтиоурацил (поскольку этот препарат, в отличие от тиамазола, блокирует периферическое превращение T_4 в T_3).
4. Если эутиреоз сохраняется на протяжении 2—3 мес, медикаментозное лечение продолжают еще 2—3 года.
 - а. Если через 2—3 года размеры щитовидной железы **уменьшились**, проверяют, не наступила ли ремиссия. Для этого отменяют тионамиды и через 30 сут проводят пробу с тиролиберином или супрессивную пробу с T_3 .
 - 1) Если результаты проб нормальные, высока вероятность устойчивой ремиссии.
 - 2) Если обнаружены отклонения от нормы, оценивают функцию щитовидной железы. Если выявлен рецидив тиреотоксикоза, планируют лечение ^{131}I или тиреоэктомию.
 - б. Если через 2—3 года размеры щитовидной железы **не уменьшились**, ремиссия менее вероятна. Может потребоваться лечение ^{131}I или тиреоэктомию.
5. Если тиреотоксикоз не проходит в течение 1—3 мес после начала лечения тионамидами, дозы этих препаратов постепенно увеличивают. Дополнительно назначают пропранолол (или не отменяют его, если он был ранее назначен для устранения тяжелых симптомов тиреотоксикоза). Если через 6—8 мес тиреотоксикоз устранить не удалось, планируют лечение ^{131}I или тиреоэктомию.
6. При апластической анемии, агранулоцитозе или других тяжелых осложнениях лечения тионамидами эти препараты отменяют и проводят субтотальную резекцию щитовидной железы.
7. При гипотиреозе дозу анти tireоидных средств снижают и назначают левотироксин.

XIX. Прогноз. После медикаментозного лечения, которое продолжалось 6—12 мес, ремиссия наступает у 30—50% больных. Однако рано или поздно тиреотоксикоз рецидивирует почти у половины больных с ремиссией. Прогнозировать вероятность и устойчивость ремиссии у каждого больного довольно трудно.

- А.** Для выявления ремиссии можно измерять поглощение радиоактивного йода щитовидной железой за короткий промежуток времени (20 мин или 1 ч).
- Б.** Убедительное доказательство ремиссии у больных с диффузным токсическим зобом — исчезновение тиреостимулирующих аутоантител.
- В.** Ремиссия более вероятна, если размеры щитовидной железы меньше нормы, и менее вероятна, если они больше нормы.

- Г. Индивидуальный прогноз у больных с диффузным токсическим зобом зависит от особенностей течения заболевания (например, от тяжести аутоиммунного поражения щитовидной железы) и не зависит от применяемого антитиреоидного средства.
- Д. Ремиссия более вероятна, если во время лечения уровень тиреоглобулина снижается.
- Е. У больных с HLA-DR3 ремиссия наблюдается очень редко, тогда как у больных, не имеющих этого антигена, **вероятность ремиссии составляет 60%**.
- Ж. Комбинированное лечение левотироксином и пропилтиоурацилом или тиамазолом в течение 3—6 мес и продолжение приема левотироксина после отмены тионамидов уменьшает вероятность рецидива тиреотоксикоза. Назначение левотироксина с III триместра беременности уменьшает вероятность рецидива тиреотоксикоза после родов.

Узлы щитовидной железы

XX. Обследование и лечение детей с одиночным узлом щитовидной железы.

Одиночный узел в щитовидной железе может оказаться как доброкачественным, так и злокачественным образованием. Поэтому ребенок с одиночным узлом в щитовидной железе нуждается в детальном обследовании, на результатах которого должно быть основано индивидуальное лечение. Обследование проводится по единому плану.

А. Анамнез

1. **Облучение** головы и шеи в раннем детстве нередко приводит к возникновению опухолей щитовидной железы в зрелом возрасте. До 7% случаев рака щитовидной железы у молодых людей обусловлено облучением, перенесенным в детстве. Щитовидная железа детей особенно чувствительна к облучению, причем канцерогенный эффект облучения зависит от его дозы. Показано, что низкие поглощенные дозы (2—15 Гр) вызывают рак щитовидной железы почти у 30% облученных. Более высокие поглощенные дозы (20—120 Гр) вызывают гибель клеток до их злокачественного перерождения и потому не увеличивают риск рака.
2. **Быстрый рост** узла указывает на его злокачественную природу.
3. **Болезненность** узла характерна для неопухолевого образования.

Б. Физикальное исследование

1. **Увеличение лимфоузлов** свидетельствует о злокачественном новообразовании, но основывать диагноз на этом признаке нельзя, поскольку шейные лимфоузлы могут увеличиваться и при доброкачественных опухолях щитовидной железы.
2. **Консистенция узла** имеет ограниченное диагностическое значение. Злокачественные опухоли щитовидной железы, как правило, очень плотные при пальпации. Однако плотными могут быть и обызвествленные доброкачественные образования. Напротив, злокачественные опухоли нередко бывают мягкими при пальпации.
3. **Спаянность** узла с окружающей тканью указывает на его злокачественность.
4. **Болезненность** щитовидной железы или передней поверхности шеи свидетельствует о воспалении.

В. Лабораторные и инструментальные исследования

1. **T₄ и T₃**. Почти у всех больных наблюдается **эутиреоз** (уровни T₄ и T₃ нормальные). Иногда встречаются больные с **тиреотоксикозом**, вызванным одиночным гиперфункционирующим узлом — токсической аденомой щитовидной железы. Токсическая аденома — доброкачественное новообразование, секретирующее T₄ и T₃ автономно, без стимуляции ТТГ. На скintiграмме щитовидной железы токсическая аденома выглядит как горячий узел. Поскольку аденома поглощает почти весь

радиоактивный йод, окружающая ткань визуализируется слабо или вообще не визуализируется.

2. **Кальцитонин.** Повышенное содержание кальцитонина в сыворотке — надежный маркер медуллярного рака щитовидной железы.
3. **Тиреоглобулин.** У больных с папиллярным или фолликулярным раком щитовидной железы содержание тиреоглобулина в сыворотке, как правило, повышено. При медуллярном раке щитовидной железы содержание тиреоглобулина никогда не возрастает. Поскольку уровень тиреоглобулина может возрастать и при неопухолевых заболеваниях (например, при тиреоидите), этот показатель малоинформативен в дифференциальной диагностике одиночных узлов щитовидной железы. Однако повышение уровня тиреоглобулина после удаления опухоли и последующего лечения ^{131}I свидетельствует о рецидиве или о метастазах (см. гл. 30, п. II.Б и п. III.Г.1).

Г. Визуализация щитовидной железы

1. **Сцинтиграфия щитовидной железы** (см. также гл. 30, п. II.Б.4). Это вспомогательный метод выявления и предоперационной дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных узлов щитовидной железы. Обычно применяют изотопы йода (^{123}I , ^{125}I , ^{131}I), реже — $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетат. Холодный узел (не включающий изотоп) может оказаться злокачественной опухолью, но большинство холодных узлов доброкачественны. Горячие узлы (включают изотопы сильнее, чем остальная ткань железы) почти всегда бывают доброкачественными. Некоторые горячие узлы исчезают при лечении левотироксином, но многие не уменьшаются в размерах. В таких случаях лечение левотироксином может привести к тиреотоксикозу. Нормальная ткань железы, окружающая узел, обычно не видна на сцинтиграмме. Ее можно визуализировать, вводя больному ТТГ (ТТГ стимулирует синтез тиреоидных гормонов и поглощение радиоактивного йода нормальной тканью железы). Такой прием используют, чтобы отличить узел от неопухолевой патологии, например односторонней аплазии щитовидной железы.

Иногда горячий узел, выявленный при сцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом, оказывается холодным при последующей сцинтиграфии с ^{123}I . Поэтому при обнаружении горячего узла при сцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом целесообразно следить за изменениями такого узла с помощью ^{123}I .

2. УЗИ щитовидной железы

- а. УЗИ позволяет отличить кисты щитовидной железы от солидных опухолей, но не позволяет различать горячие и холодные узлы. Кистозные образования обычно бывают доброкачественными. Если узел холодный при сцинтиграфии и солидный при УЗИ, велика вероятность того, что этот узел — злокачественная опухоль. На основании таких результатов сцинтиграфии и УЗИ нельзя установить диагноз злокачественной опухоли, поскольку большинство солидных узлов имеет доброкачественную природу. Если выявлен узел, имеющий и кистозный, и солидный компоненты, дальнейшее обследование проводят как при обнаружении солидного узла.
- б. УЗИ используют для оценки эффективности супрессивной терапии левотироксином (следят за изменениями размеров узла). Многократные УЗИ безвредны для щитовидной железы.
- в. Иногда клиническая картина свидетельствует о наличии узла, но при физикальном исследовании его не удается выявить. В таких случаях также можно использовать УЗИ.

3. Рентгенография

а. Рентгенография шеи может обнаруживать в щитовидной железе мелкозернистые обызвествления (псаммозные тельца) — признак папиллярного рака щитовидной железы.

б. Рентгенография грудной клетки может обнаружить метастазы в легких.

Д. Аспирационная биопсия

1. Обоснование. Тонкоигольная аспирационная биопсия — самый простой и надежный метод исследования строения узла щитовидной железы. В настоящее время аспирационная биопсия считается основным методом диагностики новообразований щитовидной железы. Биопсия позволяет прогнозировать эффективность лечения и в некоторых случаях дает основание отказаться от операции (например, если установлен гистологический диагноз недифференцированного рака или метастазирующего фолликулярного рака щитовидной железы).

2. Методика. В дезинфицированный участок кожи над узлом вводят местный анестетик (например, лидокаин). Затем кожу прокалывают иглой 22—25 G. После проникновения иглы в узел к ней присоединяют 20-миллилитровый шприц и резким движением отсасывают содержимое узла. Затем иглу перемещают в разных направлениях, всякий раз повторяя отсасывание. Отобранный материал помещают на предметные стекла для приготовления нативных и окрашенных цитологических препаратов. Часть материала фиксируют и готовят блоки для гистологического и иммуногистохимического исследования. Если аспирирована прозрачная светлая жидкость, проверяют, не содержится ли в ней ТТГ (чтобы убедиться в том, что игла попала в кистозный узел щитовидной железы, а не в кисту паращитовидной железы).

3. Трудности метода. Диагностическая ценность аспирационной биопсии определяется опытом врача, проводящего биопсию, и опытом цитолога, исследующего полученные препараты. При плохой технике биопсии количество материала может оказаться недостаточным для цитологического исследования. Гистологический диагноз затруднен тем, что морфологические признаки некоторых доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы нередко совпадают. У детей до 8 лет рак щитовидной железы характеризуется особенно высокой смертностью, поэтому многие врачи в таких случаях предпочитают проводить открытую биопсию.

Е. Лечение узлов щитовидной железы

1. При полной уверенности в доброкачественности узла можно ограничиться наблюдением.

2. Супрессивная терапия левотироксином

а. Считается, что рост доброкачественных опухолей и некоторых форм дифференцированного рака щитовидной железы зависит от ТТГ. Таким образом, регрессии опухоли можно добиться, поддерживая уровень ТТГ на нижней границе нормы. Некоторые эндокринологи предлагают применять супрессивную терапию тиреоидными гормонами на начальном этапе лечения любых узлов щитовидной железы. Если размеры узла на фоне супрессивной терапии не уменьшаются, следует заподозрить злокачественную опухоль и лечить ее хирургическим путем.

б. Обычно для подавления секреции ТТГ у больных с узлами щитовидной железы используют несколько большие дозы тиреоидных гормонов, чем при заместительной терапии гипотиреоза (см. гл. 32, п. XIII).

в. Длительность супрессивной терапии — не менее 3 мес. Лечение считают успешным, если размеры опухоли уменьшились в 2 раза и более. Если

к концу 3-го месяца размеры узла уменьшаются меньше чем на 50% либо не уменьшаются или увеличиваются, рекомендуется удаление узла. Если узел уменьшается более чем на 50%, лечение левотироксином продолжают.

- г. Размеры узла оценивают по линейке или с помощью УЗИ. Полноту подавления секреции ТТГ оценивают, определяя уровни T_4 и ТТГ. Надежный показатель полного подавления секреции ТТГ — отсутствие прироста концентрации ТТГ в стимуляционной пробе с тиролиберином.

3. Хирургическое лечение

а. Показания: узел при УЗИ солидный, на скintiграмме — холодный; анамнез и результаты физикального исследования заставляют заподозрить злокачественную опухоль (см. табл. 32.8). Особенностораживающими являются следующие признаки:

- 1) Облучение щитовидной железы или лучевая терапия нетиреоидных заболеваний в раннем детстве.
- 2) Молодой возраст больного (< 20 лет).
- 3) Недавно начавшийся или быстрый рост узла.

б. Необходима ли биопсия? Многие эндокринологи перед операцией проводят аспирационную биопсию узла, чтобы убедиться в его злокачественности. Мы рекомендуем удалять большинство солидных холодных и многие горячие узлы у детей младшего возраста без предварительной аспирационной биопсии (так как для ее проведения нередко требуется общая анестезия).

в. Определение объема операции. Аргументы в пользу тиреоэктомии или субтотальной резекции:

- 1) После гемитиреоэктомии и резекции перешейка у 87,5% больных в контрлатеральной доле железы обнаруживаются микроскопические очаги рака.
- 2) Почти у 10% больных после гемитиреоэктомии и резекции перешейка в оставшейся доле железы возникает рак, проявляющийся клинически.
- 3) После тиреоэктомии или субтотальной резекции легче обнаружить метастазы рака щитовидной железы с помощью обзорной скintiграфии с радиоактивным йодом.
- 4) Повышение уровня тиреоглобулина в сыворотке после тиреоэктомии служит маркером метастазов дифференцированного рака щитовидной железы (поскольку в отсутствие метастазов после тиреоэктомии тиреоглобулин практически исчезает из сыворотки).

г. Необходима ли лимфаденэктомия? Риск рецидива рака щитовидной железы и выживаемость больных мало зависят от полноты удаления лимфоузлов. Следует удалять любой подозрительный лимфоузел, но шейная лимфаденэктомия не показана, так как не дает никаких преимуществ по сравнению с тиреоэктомией с иссечением отдельных лимфоузлов.

4. Послеоперационное ведение

а. Левотироксин внутрь в дозах $125 \text{ мкг/м}^2/\text{сут}$ назначают, чтобы подавить секрецию ТТГ (т. е. предотвратить рецидив ТТГ-зависимой опухоли), а также для профилактики гипотиреоза. Максимальный супрессивный эффект левотироксина подтверждается отсутствием прироста концентрации ТТГ в стимуляционной пробе с тиролиберином или результатами определения ТТГ высокочувствительными методами.

б. Для выявления метастазов (особенно в легких) проводят обзорную скintiграфию с ^{131}I (185—370 МБк) через 4—6 нед после операции.

Исследование, проведенное А. Winship и соавт., показало, что метастазы в легких на ранних сроках после тиреоэктомии обнаруживаются у 14,4% детей; у 5,2% детей они появляются через несколько лет. Рентгенография грудной клетки — менее надежный способ выявления метастазов в легких. По нашим наблюдениям, у некоторых детей с метастазами в легких, обнаруженными при обзорной сцинтиграфии, эти метастазы не выявлялись при рентгенографии.

Если в щитовидной железе сохранилось большое количество нормальной ткани, то при обзорной сцинтиграфии метастазы могут не выявляться (поскольку нормальные тироциты захватывают ^{131}I гораздо активнее, чем опухолевые клетки). Можно усилить захват ^{131}I опухолевыми клетками, повысив уровень ТТГ в сыворотке. Для этого за 4 нед до сцинтиграфии левотироксин заменяют лиотиронином; 25 мкг лиотиронина эквивалентны 100 мкг левотироксина. Лиотиронин дают 2 раза в сутки в течение 2 нед; за 2 нед до сцинтиграфии его отменяют. Перед введением ^{131}I уровень ТТГ должен повыситься примерно до 50 мЕ/л.

- в.** Уровень ТТГ можно повысить, отменив левотироксин за 4—6 нед до сцинтиграфии. Некоторые эндокринологи рекомендуют вводить тиротропин (10 ед/сут, в/м, в течение 3 сут) для стимуляции поглощения ^{131}I , но иногда у больных имеется аллергия к тиротропину.
- г.** Регулярно определяют содержание **тиреоглобулина** в сыворотке. Если нет остаточной нормальной и опухолевой ткани, уровень тиреоглобулина не превышает 10 нг/мл. Высокий уровень тиреоглобулина свидетельствует о наличии опухолевой ткани (даже если она не выявляется при сцинтиграфии с ^{131}I). Показано, что сцинтиграфия выявляет остаточную ткань или рецидивирующий рост опухоли в ложе щитовидной железы и в структурах шеи лучше, чем определение тиреоглобулина в сыворотке. Напротив, определение тиреоглобулина более информативно при выявлении удаленных метастазов. **Внимание:** если у больного раком щитовидной железы присутствуют аутоантитела к тиреоглобулину, определение тиреоглобулина дает ложноотрицательные результаты.
- д.** **Разрушение оставшейся ткани щитовидной железы с помощью ^{131}I .** При сохранении остаточной ткани щитовидной железы, но в отсутствие метастазов вводят разрушающее количество ^{131}I (1,1—1,85 ГБк) и с интервалом в 1 нед проводят обзорную сцинтиграфию, чтобы проверить, не появились ли метастазы. Если метастазы появились, вводят ^{131}I в количестве 3,7—5,55 ГБк. При необходимости лечение ^{131}I повторяют с 6—12-месячными интервалами, но не раньше, чем полностью восстановится костный мозг после предыдущей дозы. В редких случаях у больных, получающих большие количества ^{131}I с небольшими интервалами, возникает лейкоз.
- е.** При **комбинированном лечении** левотироксином и ^{131}I риск рецидива рака ниже, чем при лечении только одним из этих способов.
- ж.** В редких случаях после лечения ^{131}I или после обзорной сцинтиграфии с ^{131}I развивается фиброз легких. Если при первой обзорной сцинтиграфии остаточная ткань щитовидной железы и удаленные метастазы не обнаружены, сцинтиграфию повторяют через 3—5 лет.

Ж. Схема лечения опухолей щитовидной железы

1. Тиреоэктомия или субтотальная резекция щитовидной железы.
2. Удаление пораженных лимфоузлов.
3. Разрушение остаточной ткани щитовидной железы с помощью ^{131}I .

4. Определение уровня тиреоглобулина после операции.
5. Супрессивная послеоперационная терапия левотироксином.
6. Наблюдение.
 - а. Регулярные определения тиреоглобулина (каждые 6—12 мес).
 - б. Рентгенография грудной клетки (ежегодно).
 - в. Обзорная скintiграфия с ^{131}I (через 3—5 лет; если уровень тиреоглобулина повышен, то чаще).

3. Ведение больного, перенесшего наружное облучение головы и шеи

1. Принципы лечения

- а. При наличии пальпируемого узла в щитовидной железе его удаляют; после операции назначают левотироксин.
- б. Если узел не пальпируется, проводят скintiграфию и УЗИ щитовидной железы, чтобы убедиться в отсутствии узла.
- в. Если узел не обнаружен, начинают супрессивную терапию левотироксином для профилактики роста опухоли.

2. Обоснование необходимости терапии:

- а. У взрослых, перенесших в младенчестве или детстве облучение головы и шеи, частота рака щитовидной железы достигает 7%.
- б. Частота рака щитовидной железы у лиц, перенесших облучение, в 50—300 раз выше, чем у необлученных.
- в. После облучения головы и шеи (особенно у детей) увеличивается частота аденом паращитовидных желез. Однако аденомы паращитовидных желез возникают позже, чем опухоли щитовидной железы.

XXI. Рак щитовидной железы. Риск рака щитовидной железы у больных моложе 21 года с узлами щитовидной железы гораздо выше, чем у больных старшего возраста. Одиночный узел щитовидной железы у ребенка в 30% случаев оказывается злокачественным новообразованием. У детей, получавших лучевую терапию по поводу других злокачественных новообразований, риск рака щитовидной железы возрастает в 53 раза (независимо от дозы облучения). Как правило, рак щитовидной железы диагностируется у молодых больных уже на поздней стадии опухоли. В то же время рак щитовидной железы у детей менее агрессивен и смертность от него ниже, чем у взрослых. Гистологическая классификация рака щитовидной железы приведена в табл. 32.9 (см. также табл. 30.2).

А. Папиллярный рак щитовидной железы

1. **Эпидемиология.** На долю папиллярного рака (преимущественно смешанного папиллярно-фолликулярного) приходится 60—80% первичного рака щитовидной железы у детей. Чаще всего папиллярный рак возникает в возрасте 11—15 лет; заболеваемость мальчиков и девочек одинакова.
2. **Морфология.** Чаще всего опухоли содержат смесь папиллярных и фолликулярных элементов, но могут быть и чисто папиллярными. Гистологические особенности опухоли не влияют на прогноз. В таких опухолях нередко присутствуют очаги обызвествления (псаммозные тельца). Эти очаги видны при рентгенографии шеи и служат важным диагностическим признаком рака щитовидной железы. Папиллярный рак обычно лишен капсулы и быстро прорастает в окружающие ткани. К моменту операции почти у 75% больных детей уже имеются метастазы в шейных лимфоузлах.
3. **Прогноз зависит не столько от наличия метастазов в лимфоузлах, сколько от размеров первичной опухоли.** Считается, что мелкие папиллярные опухоли ($\leq 1,5$ см) почти всегда полностью излечимы, даже при наличии метастазов. При крупных новообразованиях (≥ 5 см) прогноз хуже. В целом смертность у детей с

папиллярным раком ниже, чем у взрослых больных. Обычно дети с метастазами в лимфоузлах и даже в легких после операции живут долго (более 20 лет).

4. Клиническая картина. Обычно выявляется одиночный бессимптомный узел в щитовидной железе. При первом обследовании шейные лимфоузлы пальпируются почти у 40% больных. Реже, если опухоль крупная, наблюдаются обструкция дыхательных путей или пищевода, дисфагия, паралич голосовых связок, синдром Горнера.

5. Диагностика

а. Сцинтиграфия щитовидной железы. Папиллярный рак обычно не синтезирует тиреоидные гормоны и при сцинтиграфии выявляется как холодный узел.

б. УЗИ. Обнаруживается солидное образование.

в. Аспирационная биопсия позволяет установить точный гистологический диагноз.

г. Рентгенография грудной клетки и шеи. При метастазах в легких на рентгенограмме видны множественные мелкие очаги уплотнения. Иногда рентгенография не выявляет метастазы в легких. В таких случаях прибегают к обзорной сцинтиграфии. На рентгенограмме шеи могут выявляться характерные очаги обызвествления (псаммозные тельца).

д. Функция щитовидной железы. У больных обычно сохраняется эутиреоз.

6. Лечение хирургическое.

Б. Фолликулярный рак щитовидной железы. На долю таких опухолей приходится примерно 10—15% всех злокачественных новообразований щитовидной железы у детей. Для фолликулярного рака характерна гематогенная диссеминация, поэтому регионарные лимфоузлы обычно не поражаются (в отличие от папиллярного рака). Напротив, метастазы в легких, костях и других тканях при фолликулярном раке встречаются чаще. Принципы диагностики и лечения такие же, как при папиллярном раке. Если результаты аспирационной биопсии узла указывают на **фолликулярную аденому, все равно рекомендуется операция**, так как гистологические различия между фолликулярной аденомой и фолликулярным раком не всегда достаточно четкие.

В. Медуллярный рак щитовидной железы

1. Эпидемиология. На долю этих опухолей приходится менее 7% всех случаев рака щитовидной железы. Медуллярный рак чаще бывает спорадическим, но может быть и компонентом МЭН типа IIa или МЭН типа IIb (см. гл. 44 и гл. 45). Имеются сообщения о высоком риске медуллярного рака у больных со следующим фенотипом: марфаноподобная внешность, невромы слизистых (губ и языка), утолщение нервов роговицы, ганглионевромы ЖКТ, сколиоз, полая стопа. Этот фенотип сходен с фенотипом при МЭН типа IIb.

2. Морфология. Медуллярный рак возникает из С-клеток щитовидной железы и обычно секретирует кальцитонин.

3. Прогноз менее благоприятный, чем при папиллярном или фолликулярном раке.

4. Клинические проявления. Примерно треть больных страдает поносом (вероятно, из-за гиперсекреции других гуморальных факторов, например серотонина и/или простагландинов).

5. Диагностика

а. Кальцитонин. Повышенное содержание кальцитонина в сыворотке — убедительный признак медуллярного рака (см. гл. 30). Диагноз медуллярного рака не вызывает сомнений, если уровень кальцитонина повышается через 3—5 мин

после в/в введения 0,5 мкг/кг пентагастрина. **Пробу с пентагастрином желательно проводить у всех членов семей со случаями МЭН типа IIa.** У больных медуллярным раком с сопутствующей гиперкальциемией или артериальной гипертензией следует заподозрить МЭН типа IIa или МЭН типа IIb (см. гл. 45).

б. Катехоламины. Повышение уровня катехоламинов свидетельствует о сопутствующей **феохромоцитоме.** Феохромоцитому следует удалить до операции на щитовидной железе.

в. Для оценки функции паращитовидных желез определяют уровень **кальция и ПТГ в сыворотке.**

б. Лечение только хирургическое.

Г. Недифференцированный рак щитовидной железы. На долю этих опухолей приходится около 10% злокачественных опухолей щитовидной железы. Недифференцированный рак возникает главным образом у пожилых (в возрасте 60—70 лет). Прогноз наихудший. Срок жизни после диагноза редко превышает 1 год.

XXII. Лимфосаркома щитовидной железы встречается очень редко и в основном у пожилых.

XXIII. Заключение. Единственный надежный метод диагностики рака щитовидной железы — аспирационная биопсия, так как любая другая проба не дает достаточно точных результатов. При подозрении на злокачественную природу одиночного узла щитовидной железы у ребенка мы рекомендуем хирургическое вмешательство.

Литература

1. Aagaard J, et al. Serum levels of calcium and parathyroid hormone after subtotal thyroid resection for Graves' disease. *Acta Med Scand* 211:261, 1982.
2. Aiello D, Manni A. Thyroglobulin measurement vs. Iodine I¹³¹ total: Body scan for follow-up of well-differentiated thyroid cancer. *Arch Intern Med* 150:437, 1990.
3. Allard RH. The thyroglossal cyst. *Head Neck Surg* 5:134, 1982.
4. Alter C, Moshang T. Diagnostic dilemma: The goiter. *Pediatr Clin North Am* 38:573, 1991.
5. Bachrach L, Foley T. Thyroiditis in children. *Pediatr Rev* 6:184, 1989.
6. Bantle JP, et al. Resistance to thyroid hormones: A disorder frequently confused with Graves' disease. *Arch Intern Med* 142:1867, 1982.
7. Barnes HV, Blizzard RM. Antithyroid drug therapy for toxic diffuse goiter (Graves disease): Thirty years experience in children and adolescents. *J Pediatr* 91:313, 1977.
8. Beckett GJ, et al. Thyroid status in patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol* 19:172, 1983.
9. Beierwaltes WH. The treatment of thyroid carcinoma with radioactive iodine. *Semin Nucl Med* 8:79, 1978.
10. Bricker H, et al. Introduction of leukemia by ¹³¹I treatment of thyroid carcinoma. *Br J Cancer* 28:232, 1973.
11. Clark OH. Thyroid nodules and thyroid cancer: Surgical aspects. *West J Med* 133:1, 1980.
12. Cooper DS, et al. Agranulocytosis associated with antithyroid drugs: Effects of patient age and drug dose. *Ann Intern Med* 98:26, 1983.
13. De Luca F, et al. Thyroid function in children with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 138:327, 1982.
14. Esselstyn CB, Jr, et al. Hyperparathyroidism after radioactive iodine therapy for Graves' disease. *Surgery* 92:811, 1982.

15. Fish J, Moore RM. Ectopic thyroid tissue and ectopic thyroid carcinoma. *Ann Surg* 157:212, 1963.
16. Foley TP. Sporadic congenital hypothyroidism. In JH Dussault, P Walker (eds), *Congenital Hypothyroidism*. New York: Dekker, 1983. Pp. 231.
17. Gaitan E, et al. Endemic goiter and endemic thyroid disorders. *World J Surg* 15:205, 1991.
18. Gorlin J, Sallan S. Thyroid cancer in childhood. *Endocrinol Metab Clin North Am* 19:649, 1990.
19. Gray HW, et al. Intravenous perchlorate test in the diagnosis of Hashimoto's disease. *Lancet* 1:335, 1974.
20. Hodges S, et al. Reappraisal of thyroxine treatment in primary hypothyroidism. *Arch Dis Child* 65:1129, 1990.
21. Ivarsson S, et al. Ultrasonic imaging and the differential diagnosis of diffuse thyroid disorders in children. *AJDC* 143:1369, 1989.
22. Kennedy D, et al. Treatment of thyroid malignancies. *Curr Opin Oncol* 3:128, 1991.
23. Lindsay AN, et al. Multicystic ovaries in primary hypothyroidism. *Obstet Gynecol* 61:433, 1983.
24. Mahoney C. Differential diagnosis of goiter. *Pediatr Clin North Am* 34:891, 1987.
25. Mazzaferri EL, et al. Papillary thyroid carcinoma: The impact of therapy in 576 patients. *Medicine (Baltimore)* 56:171, 1977.
26. McCowen KD, et al. Low dose radioiodide thyroid ablation in postsurgical patients with thyroid cancer. *Am J Med* 61:52, 1976.
27. Rallison ML, et al. Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. *J Pediatr* 86:675, 1975.
28. Refetoff S. Syndromes of thyroid hormone resistance. *Am J Physiol* 243:E88, 1982.
29. Safa AM, et al. Long-term follow-up results in children and adolescents treated with radioactive iodine (¹³¹I) for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 292:167, 1975.
30. Stein RB, Nicoloff JT. Triiodothyronine withdrawal test—a test of thyroid-pituitary adequacy. *J Clin Endocrinol Metab* 32:127, 1971.
31. Taksu N, et al. Test for recovery from hypothyroidism during thyroxine therapy in Hashimoto thyroiditis. *Lancet* 336:1084, 1990.
32. Tucker MA, et al. Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. *Cancer Res* 51:2885, 1991.
33. Uller RP, Van Herle AJ. Effects of therapy on serum thyroglobulin levels in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 46:747, 1978.
34. Van Dop C, et al. Pseudotumor cerebri associated with initiation of levo-thyroxine therapy for juvenile hypothyroidism. *N Engl J Med* 308:1076, 1983.
35. Winship T. Carcinoma of the thyroid in children. *Trans Am Goiter Assoc* 364, 1951.
36. Winship T, Rosvoll RV. Thyroid carcinoma in childhood: Final report on a 20-year-study. *Clin Proc Child Hosp DC* 26:327, 1970.

VII. Нарушения обмена веществ

Глава 33. Гипогликемия у детей

М. Шперлинг

I. Общие сведения

А. Определение. Гипогликемия — это снижение концентрации глюкозы в крови до уровня **< 2,2 ммоль/л** (в сыворотке или плазме **< 2,5 ммоль/л**). Гипогликемия — одна из самых частых причин смерти новорожденных и тяжелых нарушений ЦНС у детей. Это неотложное состояние, требующее своевременной диагностики и активного лечения.

Б. Этиология (см. табл. 33.1)

1. Гипогликемия у новорожденных (проявляется сразу после рождения или в первые 3—5 дней жизни ребенка) может быть обусловлена недоношенностью, внутриутробной задержкой развития или врожденными нарушениями углеводного обмена. Непосредственные причины гипогликемии у новорожденных:

- а.** Дефицит веществ — источников глюкозы (например, гликогена).
- б.** Наследственные дефекты ферментов метаболизма углеводов (например, глюкозо-6-фосфатазы, участвующей в образовании глюкозы из гликогена).
- в.** Гиперинсулинемия.
- г.** Дефицит контринсулярных гормонов.

2. Гипогликемия у грудных детей и детей старшего возраста встречается реже. Возможные причины:

- а.** Гиперинсулинемия.
- б.** Врожденные нарушения обмена углеводов.
- в.** Приобретенное эндокринное заболевание (например, первичная надпочечниковая недостаточность).
- г.** Голодание, употребление алкоголя, введение инсулина, случайный прием пероральных сахаропонижающих лекарственных средств.

В. Последствия гипогликемии. Для развития головного мозга, особенно на первом году жизни ребенка, необходимы большие количества глюкозы. Поэтому **нераспознанная или нелеченная гипогликемия у новорожденных и грудных детей приводит к тяжелым необратимым повреждениям ЦНС, эпилептическим припадкам и умственной отсталости.** Чем тяжелее и продолжительнее гипогликемия и чем младше ребенок, тем выше риск стойких неврологических нарушений.

Г. Классификация гипогликемии представлена в табл. 33.1.

Д. Группы высокого риска преходящей гипогликемии:

- 1.** Недоношенные новорожденные.
- 2.** Маловесные новорожденные.
- 3.** Новорожденные, родившиеся от матерей, больных инсулинозависимым сахарным диабетом или перенесших диабет беременных.
- 4.** Новорожденные с тяжелым заболеванием (гемолитическая болезнь новорожденных, болезнь гиалиновых мембран).

Е. Распространенность гипогликемии: 1,5—3 случая на 1000 новорожденных; в группах высокого риска распространенность во много раз выше. Преходящая гипогликемия отмечается у 2 из 3 недоношенных маловесных новорожденных.

Основная причина — дефицит источников глюкозы (гликогена, белков и жиров) в сочетании с дефектами ферментов глюконеогенеза в печени. Гиперинсулинемии и нарушений секреции контринсулярных гормонов у недоношенных маловесных новорожденных обычно не бывает. Преходящая гипогликемия наблюдается также у 80—90% детей, родившихся от матерей, больных инсулинозависимым сахарным диабетом или перенесших диабет беременных. У 10—20% детей из групп высокого риска развивается стойкая тяжелая гипогликемия.

II. Клиническая картина

А. Симптомы гипогликемии у новорожденных и грудных детей: вялость, сонливость, фасцикуляции, небольшое снижение температуры тела, вялое сосание, цианоз, апноэ, судороги. Очень важно отличить гипогликемию от других заболеваний, проявляющихся такими же симптомами (сепсиса, асфиксии, кровоизлияния в желудочки мозга, врожденных пороков сердца, последствий медикаментозного лечения матери). **Дифференциально-диагностические признаки гипогликемии:** низкий уровень глюкозы во время появления симптомов; исчезновение симптомов при нормализации уровня глюкозы; возобновление симптомов при снижении уровня глюкозы (триада Уиппла).

Б. У детей старшего возраста гипогликемия проявляется как у взрослых. Выделяют две группы симптомов:

1. Раздражительность, беспокойство, слабость, чувство голода, потливость, тремор, тахикардия, боли в области сердца, тошнота и рвота (обусловлены усилением секреции адреналина).
2. Оглушенность, сонливость, спутанность сознания, нарушения концентрации внимания, дизартрия, афазия, головная боль, изменения личности, судороги, потеря сознания, кома (обусловлены углеводным голоданием головного мозга).

В. У новорожденных и грудных детей симптомы гипогликемии обычно выражены не так ярко, как у детей старшего возраста.

Г. Преходящая гипогликемия у новорожденных может быть бессимптомной.

III. Критерии лабораторного диагноза гипогликемии

А. Опасная гипогликемия у доношенных новорожденных: концентрация глюкозы в крови $< 1,7$ ммоль/л (в сыворотке или плазме $< 1,9$ ммоль/л). Лечение начинают безотлагательно.

Б. Опасная гипогликемия у недоношенных и маловесных новорожденных: концентрация глюкозы в крови $< 1,1$ ммоль/л (в сыворотке или плазме $< 1,4$ ммоль/л). Лечение начинают безотлагательно.

В. Настораживающая гипогликемия у новорожденных: у ребенка в возрасте до 5 дней концентрация глюкозы в крови $< 2,2$ ммоль/л (в сыворотке или плазме $< 2,5$ ммоль/л). Необходимо пристальное наблюдение. Если уровень глюкозы не нормализуется на 5-й день жизни, начинают лечение.

Г. Опасная гипогликемия у детей старше 5 дней: концентрация глюкозы в крови $< 2,2$ ммоль/л (в сыворотке или плазме $< 2,5$ ммоль/л). Лечение начинают безотлагательно.

Нормальные концентрации глюкозы в крови и сыворотке или плазме у детей и взрослых (натошак) указаны в табл. 33.2.

IV. Преходящая гипогликемия у новорожденных

А. Ведение больных и прогноз. У новорожденных с симптомами гипогликемии и у всех новорожденных из групп высокого риска (см. гл. 33, п. I.Д) определяют содержание глюкозы в крови с помощью тест-полосок. Если уровень глюкозы оказался ниже нормы,

берут кровь для лабораторного исследования. Если диагноз гипогликемии подтвержден, назначают глюкозу в/в в виде инфузии. Преходящая гипогликемия обычно возникает в первые 6—10 ч жизни. Возникновению гипогликемии способствует задержка кормления. При правильном лечении гипогликемия проходит через 2—3 дня, после чего инфузию глюкозы постепенно прекращают. Прогноз при преходящей гипогликемии благоприятный. Тяжелых неврологических последствий не бывает, но возможны минимальные нарушения интеллекта.

Б. Важнейшие правила лечения

1. Инфузию глюкозы начинают со скоростью 6—8 мг/кг/мин (максимальный объем инфузионного раствора — 80 мл/кг/сут).
2. Нельзя вводить в периферическую вену растворы глюкозы с концентрацией > 12,5%.
3. Кормление во время инфузии стараются не прерывать.
4. Резкое прекращение инфузии может вызвать гипогликемию, поэтому дозу глюкозы уменьшают постепенно.
5. Если роженице вводят глюкозу в/в, то концентрация глюкозы в ее крови не должна превышать 11 ммоль/л. Избыток глюкозы поступает в кровь плода и стимулирует секрецию инсулина. Поэтому внезапное прекращение поступления глюкозы после отделения пуповины может вызвать тяжелую гипогликемию у новорожденного.

В. Предупреждение гипергликемии у беременных, страдающих диабетом, снижает риск гипогликемии у новорожденных. Кроме того, уменьшается риск макросомии, дыхательных нарушений, эритроцитоза, синдрома Жильбера (гипербилирубинемии новорожденных), гипокальциемии, врожденных пороков развития.

V. Стойкая гипогликемия у новорожденных

А. Общие сведения. Если гипогликемия сохраняется или рецидивирует, несмотря на увеличение скорости инфузии глюкозы до 12—16 мг/кг/мин, ее наиболее вероятные причины — гиперинсулинемия или дефицит контринсулярных гормонов (кортизола, СТГ, глюкагона) либо врожденные нарушения глюконеогенеза или синтеза гликогена. В таких случаях для устранения гипогликемии может потребоваться инфузия глюкозы со скоростью 20—25 мг/кг/мин. Характерный признак гиперинсулинемии — макросомия. Симптомы гипопитуитаризма (дефицита СТГ) — микропения, дефекты лица по средней линии (волчья пасть или заячья губа). При гликогенозах обычно наблюдается гепатомегалия.

Для выяснения причин стойкой гипогликемии проводят **пробу с глюкагоном**. Глюкагон вводят в/в или в/м в дозе 30 мкг/кг. Кровь берут перед введением глюкагона и через 30 мин после введения. Если больной получал глюкозу в инфузии, то инфузию прекращают за 30—60 мин до введения глюкагона и возобновляют после взятия второй пробы. Пробы направляют в лабораторию для определения метаболитов и гормонов, перечисленных в табл. 33.3. Не дожидаясь лабораторных результатов, начинают лечение по схеме, приведенной в табл. 33.4.

Б. Гиперинсулинемия

1. Диагноз

а. Признаки гиперинсулинемии:

- 1) Макросомия.
- 2) После введения глюкагона концентрация глюкозы в плазме возрастает более чем на 2,2 ммоль/л.
- 3) Содержание кетоновых тел (ацетона, бета-оксимасляной кислоты и ацетоуксусной кислоты) в моче низкое, или они отсутствуют.
- 4) Уровень свободных жирных кислот в крови низкий.

- б. Диагноз подтверждается, если на фоне гипогликемии (при концентрации глюкозы в крови $< 1,7$ ммоль/л) уровень инсулина в сыворотке > 72 пмоль/л. Обычно уровень инсулина превышает 144 пмоль/л.
2. **Этиология.** Наиболее частые причины гиперинсулинемии у новорожденных — гиперплазия бета-клеток поджелудочной железы, инсулинома или незидиобластоз. У некоторых детей одновременно наблюдаются все три типа дисплазии бета-клеток. Тип дисплазии может быть установлен только гистологическим исследованием ткани поджелудочной железы (биопсия во время панкреатэктомии или аутопсия). Гиперинсулинемия и гипогликемия отмечаются примерно у 50% детей с синдромом Беквита—Видемана (макросомия, макроглоссия, грыжа пупочного канатика, спланхномегалия, увеличение почек, поджелудочной и половых желез, расщепленная мочка уха, макроцефалия, гемигипертрофия, сосудистый невус на лице). Больные с синдромом Беквита—Видемана предрасположены к нефробластому, раку надпочечников, гепатобластому и ретинобластому.
3. **Лечение.** Если диагноз гиперинсулинемии установлен и гипогликемия сохраняется, несмотря на в/в введение глюкозы со скоростью более 10 мг/кг/мин на фоне лечения глюкокортикоидами и диазоксидом (см. табл. 33.4), необходима субтотальная панкреатэктомия (удаление 80—95% ткани поджелудочной железы) без спленэктомии. Если причина гиперинсулинемии не устранена, у больных развиваются тяжелые неврологические нарушения. Есть сообщения о применении октреотида (аналог соматостатина, подавляющий секрецию инсулина) при гипогликемии у новорожденных и грудных детей, вызванной гиперинсулинемией. К сожалению, лечение октреотидом в этих случаях малоэффективно.

В. Дефицит контринсулярных гормонов

1. **Гипопитуитаризм.** Тяжелая гипогликемия в первые часы жизни наблюдается при гипопитуитаризме. Причины врожденного гипопитуитаризма: гипоплазия или аплазия аденогипофиза, анатомическое разобщение гипоталамуса и аденогипофиза (разрыв ножки гипофиза), функциональное разобщение гипоталамуса и аденогипофиза (дефицит или нарушение транспорта либеринов). Гипопитуитаризм приводит к дефициту СТГ, АКТГ и кортизола.
- а. **Клиническая картина.** Симптомы врожденного гипопитуитаризма у мальчиков — микропения и крипторхизм (обусловлены дефицитом гонадотропных гормонов). У некоторых больных отмечаются дефекты лица по средней линии (волчья пасть или заячья губа). Несмотря на дефицит СТГ, низкорослость при рождении нехарактерна.
- б. **Лабораторная диагностика.** При гипопитуитаризме **в крови, взятой во время приступа гипогликемии**, выявляется низкий уровень инсулина (< 72 пмоль/л), кортизола, T_4 , ТТГ и СТГ. Надо учитывать, что уровень СТГ у здоровых новорожденных в первые дни жизни повышен и составляет 20—40 нг/мл. Содержание кетоновых тел в крови и моче, свободных жирных кислот и мочевой кислоты в крови в пределах нормы. В отличие от новорожденных с гиперинсулинемией, у новорожденных с гипопитуитаризмом возрастание концентрации глюкозы после введения глюкагона в пределах нормы или на нижней границе нормы (см. гл. 33, п. V.A).
- в. **Лечение.** Заместительная терапия глюкокортикоидами и соматропином дает прекрасные результаты. Такое лечение может потребоваться для предотвращения гипогликемии на протяжении первого года жизни ребенка. Заместительную терапию гидрокортизоном (0,75 мг/кг/сут внутрь в 2 или 3 приема) проводят пожизненно.

2. В редких случаях гипогликемия у новорожденных обусловлена наследственными синдромами — **изолированным дефицитом СТГ** или **изолированным дефицитом АКТГ**. Изолированный дефицит СТГ обычно сочетается с холестатической желтухой и гепатоспленомегалией. Для уточнения диагноза определяют СТГ, АКТГ и кортизол. Эффективна заместительная гормонотерапия (глюкокортикоидами).

Г. Врожденные нарушения обмена углеводов. Гипогликемия может наблюдаться у новорожденных с гликогенозами, галактоземией и болезнью кленового сиропа.

1. **Гликогеноз типа I** наиболее распространен и в большей части случаев бывает обусловлен дефектом глюкозо-6-фосфатазы — фермента эндоплазматического ретикулума гепатоцитов (см. также гл. 37). Реже причиной гликогеноза типа I служит дефект глюкозо-6-фосфат-транслоказы — белка, переносящего глюкозо-6-фосфат из цитоплазмы в просвет эндоплазматического ретикулума. Из-за недостаточности глюкозо-6-фосфатазы или глюкозо-6-фосфат-транслоказы нарушается превращение глюкозо-6-фосфата в глюкозу на конечных стадиях гликогенолиза и глюконеогенеза. Главные проявления гликогеноза типа I: гипогликемия, метаболический ацидоз (лактацидоз), гепатомегалия. Биохимические признаки: резкое повышение уровней лактата, холестерина, триглицеридов, свободных жирных кислот и мочевой кислоты в крови; уровень глюкозы после введения глюкагона (см. гл. 33, п. V.A) не увеличивается или увеличивается незначительно; могут наблюдаться кетонемия и кетонурия. Гликогеноз типа I обычно проявляется не сразу после рождения, а на протяжении первого года жизни. Однако у новорожденных с этим заболеванием в первые часы или дни жизни может возникнуть тяжелая гипогликемия, особенно при задержке кормления.
2. **Галактоземия** — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное дефектом ферментов, превращающих галактозу в глюкозу, в частности — галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы. У новорожденных с галактоземией почти всегда наблюдается тяжелая гипогликемия в первые часы или дни после рождения. Клинические проявления галактоземии: непереносимость грудного молока и питательных смесей на основе коровьего молока, желтуха, гепатомегалия. Биохимические признаки: в моче определяется галактоза или другие восстанавливающие моносахариды (но не глюкоза!).
3. **Болезнь кленового сиропа** (валинолейцинурия) вызвана недостаточностью дегидрогеназы альфа-кетокислот с разветвленной цепью и приводит к тяжелым поражениям ЦНС. Биохимические признаки: гипогликемия, кетонурия и кетонемия. Моча имеет характерный запах. Гипогликемия обусловлена нарушениями глюконеогенеза и повышением уровня лейцина в крови и обычно проявляется у новорожденных при задержке кормления.

VI. Гипогликемия у грудных детей и детей старшего возраста

А. Распространенность. Гипогликемия у детей этих возрастных групп встречается гораздо реже, чем у новорожденных.

Б. Этиология

1. Наиболее вероятные причины гипергликемии у грудных детей — это легкие формы гиперинсулинемии, врожденного дефицита контринсулярных гормонов или врожденных нарушений обмена веществ. Гипогликемия, обусловленная этими нарушениями, проявляется обычно в возрасте 3—6 мес, когда ночной сон становится более продолжительным (интервалы между кормлениями удлиняются, и ночной период голодания ребенка достигает 8 ч).

2. У детей старше года гипогликемия чаще обусловлена неспособностью поддерживать нормогликемию при голодании или приобретенным дефицитом контринсулярных гормонов.
3. Чем дольше продолжается грудное вскармливание, тем позже проявляется гипогликемия.

В. Клиническая картина (см. также гл. 33, п. II). Тяжелая гипогликемия проявляется судорогами, потерей сознания или комой. При легкой или среднетяжелой гипогликемии неврологические симптомы менее выражены (раздражительность, вялость, сонливость, нарушение координации движений). Для диагностики важно оценить регулярность появления симптомов гипогликемии и их связь с длительностью интервалов между кормлениями.

Г. Принципы диагностики. Определение глюкозы, инсулина и контринсулярных гормонов в крови, взятой в момент появления симптомов, может подтвердить диагноз и установить причину гипогликемии. При появлении судорог у грудного ребенка прежде всего надо исключить гипогликемию. Если кровь в момент припадка взять не удалось, проводят **пробу с голоданием и введением глюкагона** под постоянным наблюдением врача. Кормление прерывают на 10—20 ч; если возникают судороги, их устраняют в/в или в/м введением глюкагона. Перед введением глюкагона и через 30 мин после введения берут кровь для определения метаболитов и гормонов (см. табл. 33.3).

Д. Дифференциальная диагностика и лечение разных видов гипогликемии

1. Гиперинсулинемия. Это самая распространенная причина гипогликемии в первые 6 мес жизни.

а. Этиология

- 1) Чаще всего гиперинсулинемия обусловлена **избыточной секрецией инсулина**, вызванной гиперплазией бета-клеток, инсулиномой или незидиобластозом. Продолжительное голодание провоцирует гипогликемию у детей с этими заболеваниями.
- 2) **Непереносимость лейцина.** Избыточная секреция инсулина может быть вызвана аминокислотами, содержащимися в молоке, прежде всего — лейцином. У детей с непереносимостью лейцина гипогликемия возникает после кормления молоком или пищей, богатой лейцином. Секреция инсулина в ответ на лейцин обычно усилена и у детей с гиперплазией бета-клеток, инсулиномой или незидиобластозом.
- 3) **Введение инсулина, прием пероральных сахаропонижающих средств** и некоторых других препаратов может вызвать гиперинсулинемию у ребенка, не страдающего сахарным диабетом (см. гл. 33, п. VIII).

б. Лабораторная диагностика. В крови, взятой в момент появления симптомов гипогликемии, обнаруживают низкое содержание глюкозы, свободных жирных кислот и кетоновых тел. Концентрация инсулина превышает 72 пмоль/л при концентрации глюкозы менее 2,2 ммоль/л. Содержание СТГ и кортизола нормальное, метаболического ацидоза, лактацидоза и кетоацидоза нет. Введение глюкагона значительно повышает концентрацию глюкозы в плазме (см. гл. 33, п. V.A и п. VI.G). Для дифференциальной диагностики лекарственной гипогликемии, вызванной введением инсулина, определяют концентрацию инсулина и С-пептида в одной и той же пробе сыворотки: концентрация инсулина может быть очень высокой (> 720 пмоль/л), а концентрация С-пептида непропорционально низкая (в норме инсулин и С-пептид секретируются бета-клетками в эквимолярных количествах). При гиперинсулинемии, вызванной

иными причинами, концентрация С-пептида возрастает пропорционально концентрации инсулина.

- в. Лечение.** В отличие от новорожденных, грудным детям и детям старшего возраста не требуется длительная инфузия глюкозы и назначение соматропина или кортизола. Если гипогликемия обусловлена гиперплазией бета-клеток, инсулиномой или незидиобластозом, проводят длительное лечение **диазоксидом** (5—15 мг/кг/сут внутрь в 3 приема). Обычно диазоксид позволяет поддерживать нормогликемию на протяжении нескольких месяцев и даже лет. Эффективен также **октреотид**. При рецидивах гипогликемии на фоне лечения диазоксидом, а также при проявлении побочных эффектов диазоксидом (гирсутизма, отеков, артериальной гипертензии, гиперурикемии) показана частичная панкреатэктомия. При непереносимости лейцина назначают соответствующую диету.
- 2. Дефицит СТГ или кортизола** редко бывает причиной гипогликемии у детей старше 1 мес. Гипогликемия, обусловленная дефицитом этих гормонов, проявляется только после продолжительного голодания. Диагноз основан на результатах анализа крови, взятой во время приступа гипогликемии; прирост концентрации глюкозы после введения глюкагона снижен или в пределах нормы. Во время голодания концентрация глюкозы снижается, а концентрация свободных жирных кислот и кетоновых тел возрастает, как при гипогликемии голодания. Клинические признаки гипопитуитаризма или повреждения гипофиза у детей старшего возраста: низкорослость, замедленный рост, симптомы внутричерепного объемного образования (например, повышение ВЧД). Признаки первичной надпочечниковой недостаточности: гиперпигментация, повышенная потребность в соли, гипонатриемия и гиперкалиемия.
- 3. Гипогликемия голодания.** Это самая распространенная форма гипогликемии у детей в возрасте от 6 мес до 6 лет.
- а. Этиология.** Причина гипогликемии голодания — неспособность поддерживать нормогликемию при голодании. Патогенез гипогликемии голодания не выяснен (за исключением гипогликемии после продолжительного голодания у больных с дефицитом контринсулярных гормонов — СТГ и кортизола). Гипогликемия голодания нередко возникает при недостаточном питании у больных с тяжелыми инфекциями или желудочно-кишечными нарушениями, особенно после долгого сна. Иногда в таких случаях гипогликемия проявляется судорогами или потерей сознания.
- б. Лабораторная диагностика.** В крови, взятой во время приступа гипогликемии, концентрации глюкозы и инсулина низкие, а концентрация кетоновых тел — высокая. Возможна кетонурия. Прирост концентрации глюкозы после введения глюкагона ниже нормы. Голодание в течение 14—24 ч провоцирует гипогликемию. Чтобы исключить дефицит контринсулярных гормонов, определяют содержание СТГ и кортизола.
- в. Лечение.** Если обнаружен дефицит СТГ или кортизола, проводят заместительную гормональную терапию. Если дефицита контринсулярных гормонов нет, назначают диету, богатую белком и углеводами; питание должно быть дробным (6—8 раз в сутки). При сопутствующих тяжелых заболеваниях рекомендуются напитки, содержащие большое количество глюкозы. Регулярно определяют концентрацию кетоновых тел в моче. Если на фоне диетотерапии появляется кетонурия, проводят инфузию глюкозы со скоростью 6—8 мг/кг/мин, чтобы предупредить тяжелую гипогликемию. Диетотерапия эффективна у большинства больных; в возрасте 7—8 лет приступы гипогликемии прекращаются.

4. Дефицит карнитина и нарушения обмена свободных жирных кислот

а. Общие сведения. Карнитин необходим для транспорта свободных жирных кислот из цитозоля в митохондрии, где происходит их окисление и образование кетоновых тел. В цитозоле свободные жирные кислоты присоединяются к коферменту А и в таком виде транспортируются через наружную мембрану митохондрий. На внешней поверхности внутренней мембраны митохондрий жирные кислоты отщепляются от кофермента А, присоединяются к карнитину и проникают внутрь митохондрий. На внутренней поверхности внутренней мембраны жирные кислоты отщепляются от карнитина и поступают в митохондриальный матрикс. Реакции присоединения и отщепления жирных кислот катализируются карнитинпальмитоилтрансферазами I и II. В митохондриальном матриксе жирные кислоты подвергаются бета-окислению. В результате образуется ацетил-кофермент А, который включается в цикл Кребса. В гепатоцитах часть кофермента А расходуется на образование кетоновых тел. При дефиците карнитина, дефектах карнитинпальмитоилтрансферазы или ферментов, катализирующих реакции бета-окисления, свободные жирные кислоты не могут быть использованы в качестве источника энергии. Поэтому потребление глюкозы тканями резко усиливается, что приводит к гипогликемии. Кроме того, недостаточное образование кетоновых тел усугубляет гипогликемию. У больных с дефицитом карнитина или с нарушениями обмена свободных жирных кислот голодание или недостаточное потребление углеводов провоцирует гипогликемию.

б. Классификация

1) Первичный дефицит карнитина наследуется аутосомно-рецессивно и обусловлен дефектами ферментов синтеза карнитина. Первичный дефицит карнитина — редкая причина гипогликемии. Различают две формы первичного дефицита карнитина — генерализованную и миопатическую.

а) Генерализованная форма характеризуется низким содержанием карнитина в крови, мышцах, печени, сердце и других тканях и органах. Заболевание проявляется у грудных детей и у детей младшего возраста. Клиническая картина: тошнота, рвота, гипераммониемия, печеночная энцефалопатия, нарастающая слабость, кома. Прогноз неблагоприятный. Лечение левокарнитином и глюкокортикоидами эффективно не у всех больных.

б) Миопатическая форма характеризуется низким содержанием карнитина в мышцах и нормальным содержанием карнитина в крови и других тканях и органах. Клиническая картина: нарастающая мышечная слабость, тяжелая кардиомиопатия. Миопатическую форму первичного дефицита карнитина можно спутать с полимиозитом или миодистрофией. Показано лечение левокарнитином и глюкокортикоидами.

2) Вторичный дефицит карнитина может быть вызван заболеваниями печени (нарушение синтеза карнитина), почек (повышенная экскреция карнитина), недостаточным поступлением карнитина с пищей. Клиническая картина как при генерализованной форме первичного дефицита карнитина. Лечение левокарнитином не всегда эффективно.

3) Наследственные дефекты ферментов митохондриального транспорта и окисления свободных жирных кислот или образования кетоновых тел также приводят к вторичному дефициту карнитина. Гипогликемия на фоне низкого содержания карнитина отмечается при недостаточности **ацил-КоА-дегидрогеназы среднепочечных жирных кислот, ацил-КоА-**

дегидрогеназы длинноцепочечных жирных кислот, оксиметилглутарил-КоА-лиазы, карнитинпальмитоилтрансфераз I и II. Эти синдромы в последнее время встречаются все чаще. Все они наследуются аутосомно-рецессивно и сопровождаются артериальной гипотонией и кардиомиопатией.

4) Ямайская рвотная болезнь вызвана употреблением в пищу незрелых плодов тропического кустарника *Blighia sapida*. Содержащийся в таких плодах токсин **гипоглицин А** блокирует митохондриальное окисление короткоцепочечных жирных кислот и вызывает накопление масляной, изовалериановой и пропионовой кислот в крови. В результате возникают тяжелая гипогликемия и метаболический ацидоз. Другие клинические проявления: рвота, вялость, сонливость, оглушенность, судороги, кома; нередко заболевание заканчивается смертью.

в. Лабораторная диагностика. Для гипогликемии, обусловленной дефицитом карнитина или нарушениями обмена свободных жирных кислот, характерны **низкий уровень или отсутствие кетоновых тел** в плазме, низкие уровни инсулина и СТГ, нормальный уровень кортизола. Концентрация глюкозы после введения глюкагона не повышается или повышается незначительно. Для подтверждения диагноза определяют содержание карнитина в плазме и в биоптате печени, а также содержание ацилкарнитина в моче. Гипогликемию, обусловленную дефицитом карнитина или нарушениями обмена свободных жирных кислот, следует отличать от гипогликемии, обусловленной гиперинсулинемией (поскольку уровень кетоновых тел при гиперинсулинемии тоже низкий). Для гиперинсулинемии характерны высокий уровень инсулина в сыворотке и значительное повышение концентрации глюкозы после введения глюкагона. Все остальные формы гипогликемии сопровождаются кетонемией и кетонурией.

5. Врожденные нарушения обмена углеводов

а. Гликогенозы (см. также гл. 37)

1) Гликогеноз типа I (недостаточность фермента глюкозо-6-фосфатазы или транспортного белка глюкозо-6-фосфат-транслоказы) может проявиться тяжелой гипогликемией уже в первые часы или дни жизни новорожденного, но чаще наблюдается у грудных детей и детей старшего возраста. Клиническая картина: низкорослость, выступающий живот, гепатомегалия, эруптивные ксантомы, кровоточивость. Биохимические признаки: гипогликемия, стойкий метаболический ацидоз (лактацидоз), гиперлиппротеидемия. Уровни свободных жирных кислот, триглицеридов, лактата, пирувата и мочевой кислоты повышены, уровень инсулина снижен. Кровоточивость обусловлена нарушением функции тромбоцитов (но количество тромбоцитов нормальное). После введения глюкагона повышается концентрация лактата, но не глюкозы. Для подтверждения диагноза необходима биопсия печени с гистохимическим исследованием и определением активности ферментов *in vitro*. Основной способ лечения — интенсивная диетотерапия. Цель лечения: обеспечить постоянное поступление глюкозы. В ночные часы через назогастральный зонд или гастростому в желудок непрерывно вводят глюкозу или полимеры глюкозы (4—6 мг/кг/мин) либо сырой кукурузный крахмал (в количестве, обеспечивающем 1/3 суточной калорийности). Днем ребенку дают богатую углеводами пищу; питание должно быть дробным. Такое лечение быстро нормализует концентрацию глюкозы и другие лабораторные показатели, скорость роста и размеры печени. Однако у некоторых больных после курса

диетотерапии приступы гипогликемии рецидивируют. Поэтому во время и после лечения больные нуждаются в постоянном наблюдении. У нелеченных детей с гликогенозом типа I частота приступов гипогликемии и их тяжесть постепенно уменьшаются с возрастом.

2) При гликогенозе типа III (недостаточность амило-1,6-глюкозидазы) и **гликогенозе типа VI** (недостаточность фосфорилазы в печени) симптомы гипогликемии при голодании и гепатомегалия выражены значительно слабее. Ацидоз нехарактерен. В обоих случаях для установления диагноза необходимы биопсия печени и определение активности ферментов *in vitro*. Эффективно частое кормление пищей, богатой углеводами; иногда при гликогенозе типа III требуется постоянное ночное зондовое кормление.

б. Недостаточность гликогенсинтетазы — очень редкое наследственное заболевание. У таких больных вообще не синтезируется гликоген и голодание вызывает тяжелую гипогликемию.

в. Нарушения глюконеогенеза

1) Недостаточность фруктозодифосфатазы проявляется тяжелой гипогликемией при продолжительном голодании или при сопутствующем инфекционном заболевании. Характерны гепатомегалия и стойкий лактацидоз, усиливающийся при голодании. Гипогликемию устраняют в/в инфузией глюкозы и бикарбоната. Фруктозу применять нельзя, поскольку фруктоза (так же как и аланин, глицерин и молочная кислота) подавляют синтез глюкозы и усугубляют гипогликемию. Диагноз основан на определении активности фермента в биоптатах печени или в лейкоцитах.

2) При непереносимости фруктозы (недостаточности фруктозодифосфатазы) гипогликемия возникает только после приема фруктозы. Характерна выраженная гепатомегалия. Тяжелая гипогликемия может сопровождаться неукротимой рвотой. При умеренной гипогликемии наблюдаются вялое сосание и задержка роста. Назначают диету, не содержащую фруктозу. Детям старшего возраста запрещают есть сладости и другую пищу, содержащую фруктозу.

3) Недостаточность фосфоенолпируваткарбоксикиназы, ключевого фермента глюконеогенеза, — очень редкая причина гипогликемии. Фосфоенолпируваткарбоксикиназа 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 фосфоенолпируваткарбоксикиназа не требуется. При тяжелой гипогликемии проводят инфузию глюкозы.

VII. Алкогольная гипогликемия

А. Общие сведения. Прием алкоголя — распространенная причина тяжелой гипогликемии у грудных детей и детей старшего возраста. Ребенок может незаметно от взрослых выпить алкогольный напиток во время вечеринки. В этом случае гипогликемия обычно возникает на следующее утро. Иногда родители сами дают ребенку пиво или вино.

Б. Патогенез. Превращение этанола в ацетальдегид катализируется алкогольдегидрогеназой. Кофактором этого фермента служит НАД — вещество, необходимое для глюконеогенеза. Прием этанола приводит к быстрому расходованию

НАД и резкому торможению глюконеогенеза в печени. Этанол вызывает гипогликемию только после 6—8-часового голодания (когда запас гликогена в печени иссякает).

В. Лечение. При легкой или умеренной гипогликемии ребенку дают питье и пищу, богатые глюкозой. Тяжелую гипогликемию устраняют в/в инфузией глюкозы. После единичного приступа гипогликемии, если установлен факт употребления алкоголя, обследовать ребенка не требуется.

VIII. Лекарственная гипогликемия. Гипогликемия у детей может быть вызвана введением инсулина, приемом пероральных сахаропонижающих средств или больших доз салицилатов. Вальпроевая кислота и ее производные ингибируют окисление жирных кислот, что приводит к нарушению глюконеогенеза и вторичному дефициту карнитина. Передозировка вальпроевой кислоты и ее производных может проявляться гипогликемией без кетонемии и кетонурии, особенно после голодания.

Введение инсулина — это одна из форм жестокого обращения с детьми. Бывает и так, что родители вводят инсулин ребенку, заподозрив у него инсулинозависимый сахарный диабет. Гипогликемия, вызванная инсулином и пероральными сахаропонижающими средствами, нередко сопровождается судорогами и потерей сознания и может быть спутана с другими видами гипогликемии.

IX. Идиопатическая реактивная гипогликемия — разновидность гипогликемии, вызванной приемом пищи (см. также гл. 34, п. VIII). Эту форму гипогликемии часто подозревают у детей и подростков, но диагноз подтверждается очень редко. Диагноз идиопатической реактивной гипогликемии устанавливают на основании результата перорального теста на толерантность к глюкозе: через 3—5 ч после приема глюкозы в дозе 1,75 г/кг (максимум 75 г) концентрация глюкозы в крови < 2,8 ммоль/л. В течение 3 сут перед проведением теста ребенок должен получать пищу с нормальным содержанием углеводов.

X. Заключение. Схема диагностики гипогликемии у грудных детей и детей старшего возраста представлена в табл. 33.5. Клинические и биохимические проявления и дифференциальная диагностика форм гипогликемии, наиболее часто встречающихся у детей, описаны в табл. 33.6.

Литература

1. Aynsley-Green A, et al. Nesidioblastosis of the pancreas: Definition of the syndrome and the management of the severe neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia. *Arch Dis Child* 56:496, 1981.
2. Burchell A, et al. Hepatic microsomal glucose-6-phosphatase system and sudden infant death syndrome. *Lancet* 2:291, 1989.
3. Carnitine deficiency. *Lancet* 335:631, 1990. Editorial.
4. Haymond MW. Hypoglycemia in infants and children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 18:211, 1989.
5. Hug G. Glycogen storage disease. In VC Kelley (ed), *Practice of Pediatrics*. New York: Harper & Row, 1985.
6. Shapira Y, Gutman A. Muscle carnitine deficiency in patients using valproic acid. *J Pediatr* 118:646, 1991.
7. Sperling MA. Hypoglycemia in the newborn infant and child. In F Lifshitz (ed), *Pediatric Endocrinology: A Clinical Guide*. New York: Dekker, 1990. Pp. 803.
8. Sperling MA. Hypoglycemia. In R Behrman (ed), *Nelson Textbook of Pediatrics* (14th ed). Philadelphia: Saunders, 1992. Pp. 409.
9. Sudden infant death and inherited disorders of fat oxidation. *Lancet* 2:1073, 1986. Editorial.
10. Treem WR, et al. Hypoglycemia, hypotonia, and cardiomyopathy: The evolving clinical picture of long-chain acyl-Co-A dehydrogenase deficiency. *Pediatrics* 87:328, 1991.
11. Volpe JJ. Hypoglycemia and brain injury. In JJ Volpe (ed), *Neurology of the newborn*. Philadelphia: Saunders, 1987. Pp. 364.
12. Wolfsdorf JI, et al. Glucose therapy for glycogenosis type I in infants: Comparison of intermittent uncooked cornstarch and continuous overnight glucose feedings. *J Pediatr* 117:384, 1990.

Глава 34. Гипогликемия у взрослых

М. Дэвидсон

Гипогликемия — это не самостоятельное заболевание, а синдром, обусловленный падением концентрации глюкозы в крови ниже минимального уровня, к которому адаптирован организм. Причины гипогликемии многообразны. Она может быть вызвана лекарственными средствами, опухолями, врожденными или послеоперационными аномалиями ЖКТ, эндокринными и другими заболеваниями. Иногда гипогликемия возникает при инфекциях и нарушении толерантности к глюкозе, т. е. в ситуациях, для которых характерно повышение уровня глюкозы. Диагноз гипогликемии обычно не представляет трудностей, гораздо сложнее установить ее причину. Эта глава посвящена главным образом этиологии и дифференциальной диагностике гипогликемии.

I. Определение. Биохимические критерии гипогликемии приведены в табл. 34.1. Нельзя забывать, что концентрация глюкозы в плазме или сыворотке на 15% выше, чем в цельной крови. Надо учитывать и условия взятия крови. Например, концентрация глюкозы в плазме, равная 3,0 ммоль/л, указывает на гипогликемию, если кровь взяли натощак (после ночного голодания), но не считается признаком гипогликемии, если кровь взяли через 4 ч после приема глюкозы или пищи, богатой углеводами.

II. Принципы обследования. При подозрении на гипогликемию определяют концентрацию глюкозы в крови или плазме, начинают лечение и проводят обследование для выяснения причины гипогликемии. Прежде всего нужно выяснить, в каких условиях она возникает. У одних больных приступы гипогликемии случаются, если они вовремя не поели (**гипогликемия голодания**). У других больных приступы возникают после еды, особенно после приема пищи, богатой углеводами (**реактивная гипогликемия**). Эти сведения очень важны, так как этиология и механизмы развития гипогликемии голодания и реактивной гипогликемии различаются. Гипогликемия голодания нередко бывает проявлением тяжелого заболевания (например, инсулиномы) и более опасна для головного мозга. Чтобы понимать, как развивается та или иная форма гипогликемии, необходимо знать, как происходит обмен глюкозы у здорового человека.

III. Нормальный обмен глюкозы

A. Обмен глюкозы при голодании

1. Потребление глюкозы. Главные потребители глюкозы — это нейроны головного мозга, мышечные клетки и эритроциты. Глюкоза служит основным источником энергии для этих клеток, поэтому они нуждаются в постоянном ее притоке и сильнее всего страдают от ее недостатка. За сутки у человека весом 70 кг головной мозг потребляет примерно 100 г глюкозы, поперечнополосатые мышцы — 35 г и эритроциты — 30 г глюкозы. Остальные ткани в условиях голодания используют преимущественно свободные жирные кислоты (образуются при расщеплении триглицеридов жировой ткани) или кетоновые тела (образуются в печени при окислении свободных жирных кислот).

2. Продукция глюкозы. При кратковременном голодании единственным источником глюкозы служит печень. Глюкоза образуется в печени при гликогенолизе и глюконеогенезе.

а. Гликогенолиз — это распад гликогена, запасного полисахарида. Гликогенолиз происходит непрерывно, и за счет этого поддерживается постоянная концентрация глюкозы в крови в промежутках между приемами пищи. Во время ночного

голодания около 75% глюкозы печеночного происхождения образуется путем гликогенолиза.

б. Глюконеогенез — это образование глюкозы из органических молекул, не относящихся к углеводам. Основные субстраты глюконеогенеза: лактат (образуется при катаболизме глюкозы во всех тканях); аминокислоты, в первую очередь аланин (аминокислоты образуются при катаболизме белков мышечной ткани); глицерин (продукт катаболизма триглицеридов жировой ткани). Во время ночного голодания только 25% глюкозы печеночного происхождения образуется путем глюконеогенеза. После пробуждения вклад гликогенолиза в общую продукцию глюкозы значительно снижается, и по мере удлинения периода голодания глюконеогенез все более преобладает над гликогенолизом.

3. Реакция на голодание. Головной мозг нормально функционирует даже при длительном голодании благодаря механизмам поддержания концентрации глюкозы в крови, прежде всего — благодаря гликогенолизу и глюконеогенезу. В первые дни голодания концентрация глюкозы в плазме снижается на 0,8—1,1 ммоль/л, после чего обычно стабилизируется. Однако у некоторых людей с нормальным весом (чаще у женщин) концентрация глюкозы может уменьшаться до 1,9—2,2 ммоль/л без появления симптомов гипогликемии. **Содержание инсулина также снижается и удерживается на низком уровне.** Таким образом, у большинства здоровых людей при длительном голодании происходит умеренное снижение концентрации глюкозы плазмы на фоне значительного падения уровня инсулина.

Б. Обмен глюкозы после еды. В пище содержатся моносахариды, дисахариды и полисахариды. Моносахариды (в том числе — глюкоза) быстро всасываются в ЖКТ и поступают в кровь. Дисахариды и полисахариды предварительно расщепляются ферментами ЖКТ до моносахаридов. Поэтому после приема пищи, содержащей преимущественно ди- и полисахариды, концентрация глюкозы в крови повышается медленнее, чем после приема пищи, богатой глюкозой. Скорости повышения концентрации глюкозы в крови после потребления ди- и полисахаридов различаются незначительно, особенно если эти углеводы потребляют вместе с другими питательными веществами (жирами и белками). Повышение уровня глюкозы стимулирует секрецию инсулина бета-клетками островков поджелудочной железы. Инсулин через воротную вену поступает в печень, где разрушается примерно 50% гормона. Оставшийся инсулин поступает в общий кровоток, связывается с рецепторами тканей-мишеней и стимулирует поглощение глюкозы этими тканями. Главные мишени инсулина — клетки печени, мышц и жировой ткани. Около 10% углеводов, поступивших с пищей, запасается в печени в виде гликогена в ходе **гликогенеза**. Еще 10—15% углеводов пищи метаболизируется в мышечной и жировой тканях и в виде субстратов глюконеогенеза поступает в печень. В печени эти субстраты превращаются в глюкозу и затем в гликоген.

Изменения концентрации глюкозы и инсулина в плазме после еды представлены на рис. 34.1. В норме концентрации глюкозы и инсулина достигают максимума через 1 ч и возвращаются к исходному уровню через 3—4 ч после еды. У людей с ожирением концентрации глюкозы и, особенно, инсулина возрастают сильнее, чем у людей с нормальным весом. Однако и при ожирении **максимальная концентрация инсулина наблюдается через 1 ч после еды.**

IV. Реакция эндокринной системы на гипогликемию

А. Норма. Нейроны гипоталамуса первыми реагируют на снижение концентрации глюкозы и запускают гормональную реакцию на гипогликемию. Сигналом для нейронов гипоталамуса может служить либо падение концентрации глюкозы в плазме ниже

некоторого порогового уровня, либо слишком большая скорость снижения концентрации глюкозы. Снижение концентрации глюкозы от нормальной до уровня гипогликемии может и не вызвать секрецию контринсулярных гормонов, тогда как резкий переход от гипергликемии (16,0—22,0 ммоль/л) до нормогликемии (5,5—8,0 ммоль/л) стимулирует секрецию гормонов, препятствующих дальнейшему снижению концентрации глюкозы до опасного уровня (см. табл. 34.2).

В первую очередь усиливается секреция адреналина, норадреналина и глюкагона, затем — кортизола и СТГ. Участие многих гормонов в реакции на гипогликемию позволяет очень точно отрегулировать уровень глюкозы. Эффект контринсулярных гормонов проявляется уже в первые минуты после того, как гипоталамус распознает низкий или быстро снижающийся уровень глюкозы, и длится 8—12 ч.

Б. Инсулинозависимый сахарный диабет. Уже через 1—3 года после клинического проявления инсулинозависимого сахарного диабета секреция глюкагона в ответ на гипогликемию заметно снижается. На протяжении последующих 2—3 лет секреция глюкагона постепенно уменьшается и в конце концов прекращается. Позднее (через 10 и более лет) снижается также секреция адреналина, причем даже у больных без диабетической нейропатии. Другие гормональные реакции почти не нарушаются. Больные со сниженной или отсутствующей секрецией глюкагона и адреналина теряют способность ощущать предвестники надвигающейся гипогликемии (см. гл. 34, п. V). У таких больных повышен риск гипогликемической комы во время интенсивной инсулинотерапии.

В. Инсулинонезависимый сахарный диабет. Гормональная реакция на гипогликемию не нарушена.

V. Клинические проявления гипогликемии (см. табл. 34.3) подразделяют на две категории.

А. Адренергические симптомы обусловлены усилением секреции катехоламинов и активацией вегетативной нервной системы.

Б. Неврологические симптомы обусловлены нарушением функции ЦНС (углеводным голоданием головного мозга). У здоровых людей секреция контринсулярных гормонов и активация вегетативной нервной системы начинаются при снижении уровня глюкозы плазмы примерно до 3,9 ммоль/л. Если нормогликемия не восстанавливается, то при уровне глюкозы около 3,3 ммоль/л возникают симптомы, обусловленные выбросом катехоламинов и ацетилхолина. Неврологические симптомы обычно появляются при концентрации глюкозы около 2,8 ммоль/л. Больные инсулинозависимым сахарным диабетом из-за нарушения секреции глюкагона, адреналина и дисфункции вегетативной нервной системы **не чувствуют приближения гипогликемии**, поэтому неврологические симптомы у них могут возникать без предшествующих адренергических симптомов. Кроме того, головной мозг у больных инсулинозависимым и инсулинонезависимым сахарным диабетом адаптирован к постоянной гипергликемии, поэтому адренергические (но не неврологические) симптомы могут появляться уже при концентрации глюкозы 6,7—8,3 ммоль/л. Для адаптации головного мозга к новому уровню глюкозы требуется несколько недель. Хорошо подобранная схема лечения позволяет добиться нормогликемии (компенсации сахарного диабета). У компенсированных больных симптомы гипогликемии появляются при уровне глюкозы 2,2—2,8 ммоль/л, что связано со снижением порога секреции контринсулярных гормонов и активации вегетативной нервной системы в ответ на гипогликемию. Этот порог снижен и у больных со стойкой гипогликемией любого происхождения. Например, у больных с инсулиномой (см. гл. 34, п. VII.B) симптомы гипогликемии возникают только при очень сильном снижении уровня глюкозы. Как уже говорилось

выше, гипоталамус реагирует не только на гипогликемию, но и на слишком большую скорость снижения концентрации глюкозы. Поэтому у больных инсулинозависимым сахарным диабетом адренергические симптомы могут появляться после инъекции инсулина короткого действия (несмотря на то что концентрация глюкозы после инъекции остается в пределах нормы или может быть слегка повышена). Если концентрация глюкозы снижается медленно (например, после инъекции инсулина длительного действия), адренергические симптомы могут отсутствовать. При значительном снижении уровня глюкозы сразу появляются неврологические симптомы. Проявления гипогликемии у разных больных могут существенно различаться, но у одного и того же больного приступы гипогликемии обычно протекают однотипно.

VI. Классификация и этиология гипогликемии у взрослых. Симптомы гипогликемии могут появляться натощак либо после еды. В соответствии с этим различают **гипогликемию голодания** и **реактивную гипогликемию**. Причины гипогликемии голодания и реактивной гипогликемии у взрослых перечислены в табл. 34.4. При надпочечниковой недостаточности, инсулиноме и наличии аутоантител к инсулину гипогликемия может возникать как натощак, так и после еды, но чаще ее провоцирует голодание. Все остальные факторы и заболевания, указанные в табл. 34.4, вызывают **либо** гипогликемию голодания, **либо** реактивную гипогликемию.

VII. Гипогликемия голодания. Гипогликемия голодания обычно развивается постепенно, поэтому адренергические симптомы малозаметны или отсутствуют. Как правило, гипогликемия голодания стойкая; для ее устранения необходим прием глюкозы внутрь или ее в/в введение.

A. Лекарственная гипогликемия

- 1. Инсулин** стоит на первом месте среди лекарственных средств, вызывающих гипогликемию.
- 2. Пероральные сахаропонижающие средства**, и прежде всего производные сульфанилмочевины, занимают второе место. Действие производных сульфанилмочевины усиливается на фоне приема сульфаниламидов, хлорамфеникола, дикумарола, фенилбутазона, оксифенбутазона и клофибрата. Описаны два случая гипогликемии после приема ранитидина и гемфиброзила на фоне лечения глибенкламидом.
- 3.** Нередко вызывают гипогликемию **салицилаты, пентамидин** при в/в введении и **пропранолол**. Преходящую гипогликемию наблюдали и при ингаляции пентамидина.
- 4.** В редких случаях гипогликемия может быть вызвана приемом ингибиторов MAO, окситетрациклина, дизопирамида и хинина.
- 5. Лечение.** Чтобы предотвратить рецидив гипогликемии, в/в инфузия глюкозы должна быть достаточно длительной. Если гипогликемия вызвана инсулином, продолжительная инфузия глюкозы не требуется. Прием глюкозы внутрь неэффективен, особенно если гипогликемия была вызвана производными сульфанилмочевины.
- 6. Особая форма лекарственной гипогликемии** часто встречается у лиц с психическими или эмоциональными расстройствами, особенно у родственниц больных сахарным диабетом и у женщин-медиков (и те, и другие имеют доступ к инсулину и пероральным сахаропонижающим средствам). Эти люди тайком вводят себе инсулин или принимают таблетки. Мотивы таких действий не удается выяснить даже психиатру. Критерий дифференциального диагноза гипогликемии, вызванной экзогенным инсулином: низкая концентрация С-пептида в сыворотке, не соответствующая высокой концентрации инсулина (поскольку препараты инсулина

для инъекций не содержат С-пептида). Напротив, гипогликемия, вызванная эндогенным инсулином (например, при инсулиноме), характеризуется повышением уровня С-пептида, так как опухолевые бета-клетки секретируют эквимоллярные количества инсулина и С-пептида. Гипогликемия, обусловленная приемом производных сульфаниламочевина, сопровождается повышением уровня как инсулина, так и С-пептида, поэтому ее диагностика основана на определении самих лекарственных средств либо продуктов их распада в сыворотке или моче.

Б. Алкогольная гипогликемия. Употребление алкоголя — весьма распространенная причина гипогликемии. Кроме того, многие случаи гипогликемии, обусловленной приемом лекарственных средств, возникают на фоне употребления алкоголя.

1. Патогенез. Метаболизм этанола в печени катализируется алкогольдегидрогеназой. Кофактором этого фермента служит НАД — вещество, необходимое для глюконеогенеза. Прием этанола приводит к быстрому расходованию НАД и резкому торможению глюконеогенеза в печени. Поэтому алкогольная гипогликемия возникает при истощении запасов гликогена, когда для поддержания нормогликемии особенно необходим глюконеогенез. Такая ситуация наиболее вероятна при недостаточном питании. Чаще всего алкогольная гипогликемия наблюдается у истощенных больных алкоголизмом, но бывает и у здоровых людей после эпизодических приемов большого количества алкоголя или даже небольшой дозы алкоголя, но натошак. Необходимо подчеркнуть, что алкоголь снижает концентрацию глюкозы в плазме больных с **нормальной функцией печени**. Особенно чувствительны к алкоголю дети.

2. Клиническая картина. Преобладают неврологические симптомы гипогликемии; адренергические симптомы выражены слабо или отсутствуют, возможно, из-за медленного снижения концентрации глюкозы.

3. Ведение больных. Необходима своевременная диагностика и неотложное лечение. Без лечения смертность при алкогольной гипогликемии достигает примерно 25% среди детей и 10% среди взрослых. Лечение глюкагоном обычно неэффективно, поскольку запасы гликогена уже истощены. При алкогольной гипогликемии, в отличие от лекарственной гипогликемии, не требуется длительная инфузия глюкозы. Рецидив гипогликемии предотвращают приемом умеренных количеств углеводов.

В. Инсулинома

1. Патогенез. Инсулиномы встречаются редко. Гипогликемия при инсулиноме обусловлена гиперсекрецией инсулина опухолевыми бета-клетками. В опухолевых бета-клетках нарушена регуляция секреции инсулина: секреция не подавляется при снижении уровня глюкозы. В то же время секреция может усиливаться под влиянием стимуляторов (например, аминокислот или производных сульфаниламочевина). Кроме того, в опухолевых бета-клетках нарушен процессинг инсулина, поэтому они секретируют гораздо больше проинсулина, чем нормальные бета-клетки. Одиночные солидные инсулиномы обычно излечимы хирургическим путем, а множественные или метастазирующие опухоли поддаются медикаментозной терапии. Если инсулинома не была вовремя распознана, у больных развиваются стойкие неврологические и психические нарушения.

2. Клиническая картина. При инсулиноме уровень глюкозы снижается постепенно (по мере роста опухоли и увеличения продукции инсулина). Поэтому адренергические проявления (см. табл. 34.3) часто отсутствуют и гипогликемия может долгое время оставаться бессимптомной. Обычно у больных с инсулиномой наблюдаются нарушения зрения, преходящие неврологические расстройства, оглушенность, судороги и изменение личности. Характерно также увеличение веса,

поскольку гиперинсулинемия и гипогликемия приводят к перееданию и отложению жира. Все эти симптомы свойственны многим другим заболеваниям, поэтому примерно 60% больных при первом осмотре устанавливают ошибочный диагноз. Перед детальным обследованием необходимо исключить лекарственную гипогликемию (см. гл. 34, п. VII.A.6).

3. Лабораторная диагностика

а. Проба с голоданием. Голодание — физиологический способ подавления секреции инсулина. У здоровых людей при голодании снижаются уровни как глюкозы, так и инсулина. Некоторые люди способны переносить голодание в течение 24—72 ч без каких-либо симптомов гипогликемии; эти симптомы возникают только после того, как концентрация глюкозы падает до очень низких величин (1,7—1,9 ммоль/л). Чем дольше длится голодание, тем сильнее подавляется секреция инсулина. Поэтому уменьшается отношение концентрации инсулина в сыворотке (пмоль/л)/концентрация глюкозы в плазме (ммоль/л). У здоровых людей натошак это отношение всегда меньше 37. У больных с инсулиномой секреция инсулина при голодании не подавляется или даже усиливается; в результате отношение инсулин/глюкоза возрастает и превышает 37 (см. рис. 34.2).

Самый надежный способ диагностики инсулиномы — продление ночного голодания до появления симптомов гипогликемии. Сразу после пробуждения берут кровь из вены для определения концентраций глюкозы и инсулина в плазме. Затем каждые 2—4 ч берут кровь из пальца и определяют концентрацию глюкозы с помощью тест-полосок. Если содержание глюкозы в крови, взятой из пальца, оказалось меньше 2,8 ммоль/л или если появились симптомы гипогликемии, еще раз берут кровь из вены для определения концентрации инсулина и глюкозы в плазме. Диагноз инсулиномы считается подтвержденным, если отношение инсулин/глюкоза в любой пробе превышает 37. Примерно у 70% больных с инсулиномой симптомы гипогликемии появляются уже в 1-е сутки голодания, у 25% больных — на 2-е сутки, у 5% больных — на 3-и сутки.

б. Стимуляционные пробы с толбутамидом, глюкагоном, глюконатом кальция и лейцином были предложены для диагностики инсулиномы в 60-х годах. Эти пробы основаны на предположении о том, что на фоне гипогликемии секреторная реакция нормальных бета-клеток на стимуляторы снижается, а реакция опухолевых бета-клеток остается неизменной. Например, в/в введение толбутамида натошак снижает уровень глюкозы у больных с инсулиномой более чем на 50%, а у больных с гипогликемией иного происхождения — менее чем на 50%. Однако все эти пробы оказались малочувствительными и неспецифичными и потому в настоящее время применяются редко. Они категорически противопоказаны больным с исходным уровнем глюкозы плазмы < 2,7 ммоль/л.

в. Пероральный тест на толерантность к глюкозе неинформативен, поскольку у больных с инсулиномой кривая изменений концентрации глюкозы может быть нормальной, сглаженной (как у 20% здоровых людей) либо определяются признаки нарушения толерантности к глюкозе.

г. Если исследование концентраций глюкозы и инсулина в плазме во время голодания не подтверждает диагноз инсулиномы, определяют **содержание проинсулина** в плазме во время голодания. В норме доля проинсулина составляет менее 20% общего количества иммунореактивного инсулина, определяемого методом РИА. У большинства больных с инсулиномой доля проинсулина превышает 20% общего количества иммунореактивного инсулина.

д. Очень редко инсулинома возникает у больных инсулинонезависимым сахарным диабетом со вторичной потребностью в инсулине. В таких случаях о секреции эндогенного инсулина можно судить по уровню **С-пептида**.

4. Установление локализации инсулиномы очень важно для планирования операции. Артериография поджелудочной железы выявляет инсулиному примерно в 50% случаев. Другие методы (УЗИ, сцинтиграфия, КТ) малоинформативны, поскольку солидные инсулиномы обычно имеют небольшие размеры (часто < 2 см). Более чувствительна КТ с контрастированием. Самый надежный способ визуализации инсулиномы — интраоперационное УЗИ поджелудочной железы.

5. Лечение. Если хирургическое вмешательство оказалось неэффективным (при множественных опухолях, незидиобластозе или гиперплазии островков поджелудочной железы либо при метастазирующей инсулиноме), проводят консервативное лечение. Оно направлено на подавление секреции инсулина. Диазоксид в дозе 100 мг внутрь 3—4 раза в сутки эффективен примерно у 50% больных. В отдельных случаях хорошо действуют фенитоин, хлорпромазин, пропранолол и верапамил. При злокачественной метастазирующей инсулиноме средство выбора — стрептозоцин; при резистентности к этому препарату иногда эффективны аспарагиназа, доксорубин или пликамицин.

Г. Опухоли, не содержащие бета-клеток. Причиной гипогликемии может быть не только инсулинома, но и многие другие опухоли. Их разновидности и распространенность указаны в табл. 34.5.

1. Патогенез. Механизмы развития гипогликемии неясны. Маловероятно, что гипогликемия возникает из-за усиленного потребления глюкозы крупными опухолями мезенхимного происхождения. Некоторые мезенхимные опухоли секретируют факторы роста, в том числе ИФР. Доказано, что ИФР-II может вызывать гипогликемию, соединяясь с рецепторами инсулина. В очень редких случаях эпителиальные опухоли, не содержащие бета-клеток, секретируют инсулин (или гормон, иммунологически не отличимый от инсулина).

2. Дифференциальный диагноз довольно сложен, если гипогликемия оказывается первым проявлением опухоли. В таких случаях приходится дифференцировать опухоль, не содержащую бета-клеток, инсулиному, надпочечниковую недостаточность и лекарственную гипогликемию. Предварительно исключают другие причины гипогликемии голодания (см. табл. 34.4). Для дифференциальной диагностики инсулиномы и лекарственной гипогликемии проводят пробу с голоданием и одновременным определением глюкозы и инсулина. Функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы оценивают как описано ниже, в гл. 34, п. VII.E.2. Во многих случаях гипогликемия возникает у больных с уже выявленными опухолями (особенно с крупными мезенхимными опухолями). У таких больных содержание ИФР-II часто бывает у верхней границы нормы или повышено, а содержание ИФР-I — снижено или у нижней границы нормы.

3. Причиной гипогликемии нередко бывает **рак надпочечников**. Для этой опухоли характерно повышение уровня дегидроэпиандростерона сульфата в сыворотке. Таким образом, если у больного повышен уровень дегидроэпиандростерона сульфата и наблюдается гипогликемия, следует заподозрить рак надпочечников.

4. Лечение. Хирургическое лечение, лучевая терапия или химиотерапия устраняют гипогликемию или позволяют добиться длительной ремиссии. Если лечение опухоли безуспешно, проводят лечение гипогликемии. Прежде всего рекомендуют частое питание, но эта мера не всегда эффективна. Не имеет смысла назначать длительную инфузию глюкозы. В некоторых случаях хороший эффект дают глюкокортикоиды

(они стимулируют глюконеогенез в печени и уменьшают потребление глюкозы мышцами и жировой тканью). Начальная суточная доза глюкокортикоидов должна быть эквивалентна 15—20 мг преднизона; при необходимости дозу быстро увеличивают. Если суточная доза повысилась до 60—80 мг, а гипогликемию устранить не удалось, дозу быстро снижают до полной отмены препарата, чтобы предотвратить угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и стероидную зависимость. Если лечение глюкокортикоидами продолжалось меньше месяца, функция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы обычно быстро нормализуется.

Д. Печеночная недостаточность редко сопровождается гипогликемией из-за очень высокой способности печени производить глюкозу. Гипогликемия возникает только при очень тяжелых повреждениях печени. Диагноз в таких случаях очевиден, поскольку у больного выражены клинические и биохимические признаки печеночной недостаточности. Для устранения гипогликемии до восстановления функции печени проводят инфузию глюкозы. Гипогликемия при печеночной недостаточности — плохой прогностический признак, свидетельствующий об обширном поражении печени. Восстановление способности печени производить глюкозу не исключает смерть от других последствий печеночной недостаточности.

Е. Надпочечниковая недостаточность

1. Патогенез. Кортизол необходим для глюконеогенеза, поэтому и первичная, и вторичная надпочечниковая недостаточность вызывают гипогликемию голодания. Дефицит АКТГ иногда бывает причиной гипогликемии у детей, но не у взрослых. У больных с повреждениями гипофиза, получающих заместительную терапию глюкокортикоидами, гипогликемия не наблюдается.

2. Диагноз надпочечниковой недостаточности основан на определении 17-ГКС или свободного кортизола в суточной моче. Применяют стимуляционные пробы с тетракозактидом или метирапоном.

а. Короткую пробу с АКТГ проводят до начала заместительной глюкокортикоидной терапии, поскольку иначе невозможно оценить функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Вводят 0,25 мг тетракозактида в/в или в/м; кровь для определения кортизола берут до введения тетракозактида и через 30 и 60 мин после введения. В норме базальная концентрация кортизола ≥ 5 мкг%, прирост концентрации кортизола после введения тетракозактида > 7 мкг%, максимальная концентрация кортизола > 18 мкг%. Некоторые эндокринологи считают нормальным прирост концентрации кортизола > 10 мкг%, независимо от базальной и максимальной величин. У некоторых больных с высоким базальным уровнем кортизола прирост < 7 мкг%. Если любой из показателей (базальный уровень кортизола, его прирост или максимальный уровень после введения тетракозактида) > 20 мкг%, надпочечниковую недостаточность можно исключить.

б. Пробы с метирапоном наиболее информативны, если подозревают вторичную надпочечниковую недостаточность, но позволяют выявлять и первичную надпочечниковую недостаточность. Метирапон блокирует конечный этап синтеза кортизола в коре надпочечников (ингибирует 11бета-гидроксилазу, катализирующую превращение 11-дезоксикортизола в кортизол). В отличие от кортизола, 11-дезоксикортизол не подавляет секрецию АКТГ, поэтому в ответ на снижение концентрации кортизола усиливается секреция АКТГ. В результате возрастает секреция 11-дезоксикортизола. Увеличение концентрации 11-

дезоксикортизола в сыворотке — нормальная реакция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на введение метирапона.

Начинают с **короткой пробы с метирапоном**. Препарат дают однократно, в 24:00, в дозе 2—3 г (при весе < 70 кг — 2 г; при весе 70—90 кг — 2,5 г; при весе > 90 кг — 3 г). На следующее утро в 8:00 определяют содержание кортизола и 11-дезоксикортизола в сыворотке. В норме концентрация 11-дезоксикортизола после введения метирапона > 7,5 мкг%; у больных с первичной или вторичной надпочечниковой недостаточностью эта концентрация < 5 мкг%. Критерием полноты метирапоновой блокады служит содержание кортизола < 5 мкг%. Низкая концентрация 11-дезоксикортизола при уровне кортизола > 5 мкг% означает неполное нарушение синтеза кортизола. В этом случае назначают длинную пробу с метирапоном или используют другие методы диагностики. Пробы с метирапоном не позволяют различить первичную и вторичную надпочечниковую недостаточность. У некоторых больных после приема метирапона бывают тошнота, реже рвота. Это побочный эффект самого препарата, а не проявление острой надпочечниковой недостаточности. Чтобы уменьшить тошноту, метирапон принимают во время еды.

- 3. Лечение.** Для устранения гипогликемии, вызванной надпочечниковой недостаточностью, вводят глюкозу в/в струйно. Каждые 8 ч вводят кортизол в дозе 100 мг; затем переходят на поддерживающие дозы.

Ж. Почечная недостаточность. В последние годы регистрируется все больше случаев гипогликемии у больных с почечной недостаточностью. Иногда гипогликемия бывает вызвана недостаточным питанием. У больных, получающих нормальное количество углеводов, гипогликемия может быть обусловлена нарушением глюконеогенеза. В некоторых случаях гипогликемию не удается устранить в/в введением больших доз глюкозы, что свидетельствует об усиленном потреблении глюкозы. Гипогликемия сохраняется в течение нескольких недель или месяцев, а затем исчезает, иногда без лечения. Для предотвращения рецидивов гипогликемии рекомендуют частое питание. При неэффективности такого лечения назначают глюкокортикоиды (суточная доза должна быть эквивалентна 15—20 мг преднизона). Глюкокортикоиды отменяют, как только это становится возможным. Гипогликемия при тяжелой почечной недостаточности — плохой прогностический признак. Большинство таких больных умирает в течение года, хотя гипогликемия обычно не бывает непосредственной причиной смерти.

3. Другие причины гипогликемии голодания

- 1. Антитела к инсулину.** Изредка аутоантитела к инсулину обнаруживают в сыворотке больных, никогда не получавших инъекций инсулина. Возможный механизм гипогликемии у таких больных: 1) антитела связывают большие количества эндогенного инсулина; 2) при разрушении иммунных комплексов происходит нерегулируемый выброс инсулина. Такой вариант гипогликемии может быть следствием аутоиммунного поражения эндокринной системы у больных с диффузным токсическим зобом, ревматоидным артритом или СКВ.
- 2. Аутоантитела к рецепторам инсулина.** В редких случаях, обычно у женщин, встречается синдром инсулинорезистентности и acanthosis nigricans типа Б. Другие проявления этого синдрома: увеличение СОЭ, высокий титр аутоантител к ядерным антигенам и к ДНК, гипергаммаглобулинемия, пониженный уровень комплемента (см. также гл. 2 и гл. 49). У таких больных выявляются аутоантитела к рецепторам инсулина (но не к инсулину), чем и объясняется инсулинорезистентность. У некоторых больных наблюдается рецидивирующая гипогликемия. Ее возможный

механизм: связанные с рецепторами инсулина аутоантитела оказывают инсулиноподобный эффект.

3. **Сепсис.** При инфекциях обычно отмечается инсулинорезистентность и гипергликемия. Однако в редких случаях при бактериальном сепсисе возникает гипогликемия.
4. **Тропическая малярия.** При тяжелой тропической малярии гипогликемия может быть обусловлена повышенным потреблением глюкозы эритроцитами, содержащими плазмодии, или самими паразитами. Другая возможная причина — действие хинина, но гипогликемия наблюдается и у больных с низким содержанием хинина в плазме или в отсутствие хинина в плазме. Риск гипогликемии при тропической малярии значительно повышен у беременных и у больных с поражением головного мозга. Гипогликемия обычно возникает у тяжелобольных с недостаточным питанием, особенно у детей.
5. **Сердечная недостаточность.** Гипогликемия голодания наблюдается у очень немногих больных с сердечной недостаточностью. Наряду с гипогликемией отмечаются похудание, анорексия, низкий сердечный выброс и умеренное нарушение функции печени. Возможные причины гипогликемии: недостаточное питание, сниженное поступление субстратов глюконеогенеза в печень из-за плохого аппетита и замедления печеночного кровотока.

VIII. Реактивная гипогликемия (гипогликемия после еды)

А. Общие сведения. Для реактивной гипогликемии, в отличие от гипогликемии голодания, характерны быстрое начало и преимущественно адренергические симптомы (см. табл. 34.3). Реактивная гипогликемия обычно преходящая; уровень глюкозы быстро нормализуется в результате выброса контринсулярных гормонов (см. табл. 34.2). Адренергические симптомы быстро проходят после введения глюкозы, хотя в этом обычно нет необходимости.

Причины реактивной гипогликемии перечислены в табл. 34.4. При надпочечниковой недостаточности, инсулиноме и, по-видимому, при наличии аутоантител к инсулину отмечается преимущественно гипогликемия голодания. Если гипогликемия возникает только после еды, необходимо дифференцировать **нарушение толерантности к глюкозе, пострезекционную гипогликемию и идиопатическую реактивную гипогликемию**. Для этого проводят пероральный тест на толерантность к глюкозе.

Б. Пероральный тест на толерантность к глюкозе. На рис. 34.3 показаны изменения уровней глюкозы и инсулина после приема глюкозы у больных с нарушением толерантности к глюкозе, пострезекционной гипогликемией и идиопатической реактивной гипогликемией. Для пострезекционной гипогликемии характерны очень высокая начальная концентрация глюкозы в крови и относительно раннее снижение концентрации глюкозы до уровня гипогликемии (через 2—3 ч после приема глюкозы). При нарушенной толерантности к глюкозе и идиопатической реактивной гипогликемии снижение концентрации глюкозы до уровня гипогликемии наблюдается позже (через 3—5 ч). Резкое повышение концентрации глюкозы через 30—60 мин после начала пробы — признак нарушения толерантности к глюкозе, тогда как нормальная концентрация глюкозы на этих сроках характерна для идиопатической реактивной гипогликемии.

В. Нарушение толерантности к глюкозе. У здоровых людей максимальные концентрации глюкозы и инсулина наблюдаются через 1 ч после еды (см. рис. 34.1). При реактивной гипогликемии у больных с нарушением толерантности к глюкозе концентрация инсулина достигает максимума через 2 ч или позже. Гипогликемия через 3—5 ч после еды обусловлена двумя факторами: 1) высоким уровнем инсулина (что

приводит к значительному снижению концентрации глюкозы в крови); 2) недостаточным поступлением глюкозы из кишечника (всасывание углеводов в ЖКТ к этому времени уже заканчивается). У некоторых больных с нарушением толерантности к глюкозе отмечается запаздывание секреции инсулина без поздней гипогликемии. Поэтому предполагают, что существуют и другие механизмы развития реактивной гипогликемии при нарушении толерантности к глюкозе.

Г. Пострезекционная гипогликемия (эту форму гипогликемии называют также гипогликемией ранней фазы). Реактивная гипогликемия нередко наблюдается у больных, перенесших операцию на желудке (резекцию, гастрэктомию, гастроэностомию, антрумэктомию). Из-за нарушения функции или отсутствия пилорического сфинктера происходит ускоренное поступление пищи в тонкую кишку. Быстрое всасывание глюкозы в тонкой кишке вызывает гипергликемию. В ответ на гипергликемию усиливается секреция инсулина (см. рис. 34.3), что приводит к гипогликемии.

По-видимому, быстрая эвакуация желудочного содержимого — не единственная причина пострезекционной гипогликемии. После частичной резекции желудка или антрумэктомии риск гипогликемии значительно ниже, чем после гастрэктомии, хотя скорость поступления пищи в тонкую кишку при всех этих операциях примерно одинакова. По-видимому, в патогенезе пострезекционной гипогликемии участвует один или несколько гастроэнтеропанкреатических гормонов, усиливающих секрецию инсулина в ответ на ускоренное всасывание глюкозы и последующую гипергликемию. Гипогликемия, сходная с пострезекционной, наблюдается и у больных, у которых операции на ЖКТ не проводились. Возможно, гипогликемия, обусловленная слишком быстрым всасыванием углеводов в тонкой кишке, может быть следствием разных заболеваний.

Д. Идиопатическая реактивная гипогликемия

1. Определение. Идиопатическая реактивная гипогликемия не является четко очерченной нозологической формой. Характерны нормальная реакция на прием глюкозы в начале перорального теста на толерантность к глюкозе и позднее возникновение гипогликемии (см. рис. 34.3). Динамика секреции инсулина обычно не нарушена, хотя иногда секреция инсулина запаздывает или усиливается.

2. Разработка классификации идиопатической реактивной гипогликемии затруднена рядом обстоятельств. Во-первых, результаты перорального теста на толерантность к глюкозе — основной пробы, применяемой для диагностики реактивной гипогликемии, — характеризуются низкой воспроизводимостью. Во-вторых, в тесте используют очень большую (нефизиологическую) дозу глюкозы. Поэтому неясно, каким патологическим состояниям соответствуют те или иные результаты теста. В-третьих, клинические проявления гипогликемии во время проведения теста нередко не соответствуют уровню глюкозы. И, наконец, в-четвертых, у многих больных с биохимическими признаками идиопатической реактивной гипогликемии клинические симптомы гипогликемии отсутствуют.

3. Диагностические критерии. Существование идиопатической реактивной гипогликемии как отдельной нозологической формы спорно, однако известны больные, у которых симптомы гипогликемии регулярно возникают после приема пищи, богатой моносахаридами или дисахаридами. По нашему мнению, диагноз идиопатической реактивной гипогликемии должен удовлетворять **четырем критериям:**

а. Подтвержденное снижение концентрации глюкозы **после еды** (см. табл. 34.1).

б. Характерные **симптомы** гипогликемии.

в. Значительное уменьшение или исчезновение проявлений гипогликемии **вскоре после повторного приема пищи.**

г. Многократное появление трех первых признаков.

У здоровых людей во время перорального теста на толерантность к глюкозе концентрация глюкозы нередко снижается до уровня, соответствующего гипогликемии. Поэтому неясно, какую концентрацию глюкозы следует считать показателем реактивной гипогликемии. Следовательно, снижение концентрации глюкозы после еды еще не является основанием для диагноза идиопатической реактивной гипогликемии. Мы считаем, что этот диагноз обоснован только при наблюдении **всех** перечисленных критериев, что бывает лишь у немногих больных.

В типичных случаях больные жалуются на утомляемость, сонливость, беспокойство, раздражительность, слабость, упадок сил, депрессию, заторможенность, головную боль, внутреннюю дрожь, парестезию. Четкое описание этих симптомов получить трудно; связь клинических проявлений с приемом пищи не всегда очевидна. У некоторых больных симптомы гипогликемии появляются вскоре после пробуждения и проходят только через несколько часов после еды. У других больных симптомы возникают через 30—60 мин после приема пищи.

Е. Псевдогипогликемия. Некоторые эндокринологи считают, что такой болезни не существует. Другие придерживаются противоположного мнения. Что же такое псевдогипогликемия? Этот диагноз устанавливают в следующих случаях:

1. Когда у больного через 2—5 ч после еды наблюдаются адренергические симптомы гипогликемии, но ее биохимические признаки отсутствуют.
2. Когда при проведении перорального теста на толерантность к глюкозе в нескольких пробах регистрируют низкие концентрации глюкозы (близкие к концентрациям, соответствующим гипогликемии).
3. Когда больной убежден, что страдает «истинной гипогликемией», и потому требует назначения особой диеты, витаминов, минеральных веществ или других столь же бесполезных средств.
4. При обследовании многих больных с психическими или эмоциональными расстройствами (адренергические симптомы гипогликемии сходны с симптомами тревожных состояний).
5. Когда врач (или сам больной) придумывает несуществующее биохимическое нарушение, чтобы как-то объяснить симптомы.

Многофакторное личностное анкетирование, проведенное в Миннесоте, показало, что жалобы, сходные с жалобами при реактивной гипогликемии, действительно чаще отмечаются у лиц с психическими и эмоциональными расстройствами. Следует заметить, что состояния, напоминающие реактивную гипогликемию, наблюдаются и у здоровых людей. Однако у здоровых людей эти состояния имеют случайный характер, тогда как при псевдогипогликемии адренергические симптомы возникают после еды **регулярно**. Таким образом, можно заключить, что псевдогипогликемия — это синдром, характеризующийся возникновением адренергических симптомов после еды в отсутствие истинной гипогликемии.

Ж. Низкие уровни глюкозы при пероральном тесте на толерантность к глюкозе. Иногда диагноз идиопатической реактивной гипогликемии устанавливают больным, у которых максимальная концентрация глюкозы во время перорального теста на толерантность к глюкозе не достигает нормы, а минимальные концентрации близки к концентрациям, характерным для гипогликемии (**плоская сахарная кривая**). Однако подобная динамика концентраций глюкозы наблюдается у 20% здоровых людей и отражает эффективность физиологических механизмов регуляции концентрации

глюкозы. Следовательно, такой результат теста нельзя считать признаком реактивной гипогликемии.

3. Ведение больных с неясным диагнозом. Больные с псевдогипогликемией и больные, у которых при пероральном тесте на толерантность к глюкозе зарегистрированы низкие концентрации глюкозы, склонны считать, что у них истинная гипогликемия. В таких случаях задача врача — убедить больного в том, что у него нет гипогликемии и что адренергические симптомы или низкий уровень глюкозы при пероральном тесте на толерантность к глюкозе не являются следствием заболевания. Нужно научить больного пользоваться тест-полосками, измерять и записывать концентрацию глюкозы крови при появлении соответствующих симптомов. Истинная реактивная гипогликемия при этом обнаруживается лишь у немногих больных. Некоторые больные не могут или не хотят самостоятельно контролировать уровень глюкозы. В таких случаях рекомендуется **проба на толерантность к смешанным углеводам**. Больному дают завтрак, содержащий 37,5 г моносахаридов и дисахаридов и 37,8 г полисахаридов (см. табл. 34.6), и затем определяют концентрацию глюкозы в плазме каждые 30 мин на протяжении 5 ч. Убедившись в том, что у них нет гипогликемии в момент появления симптомов после приема богатой углеводами пищи, некоторые больные начинают осознавать психологическую или эмоциональную основу их болезненного состояния.

И. Лечение реактивной гипогликемии

1. Диета без моносахаридов и дисахаридов — основа лечения. Многие больные, страдающие реактивной гипогликемией, сами ограничивают потребление этих углеводов. Ограничение потребления моно- и дисахаридов — особенно действенный способ лечения реактивной гипогликемии именно у американцев, поскольку в США не менее 50% калорийности обычного рациона приходится на углеводы, половину которых составляют моно- и дисахариды. При ожирении добиваются снижения веса. Если диета без моносахаридов и дисахаридов недостаточно эффективна, ограничивают общее потребление углеводов до 35—40% общей калорийности рациона. Если и это не помогает, рекомендуют многократное питание небольшими порциями (завтрак, обед, ужин с несколькими легкими закусками в промежутках). Многократное питание обычно необходимо только больным с пострезекционной гипогликемией.

2. Медикаментозное лечение. При неэффективности диеты назначают пропрантелина бромид внутрь в дозе 7,5 мг за 30 мин до еды. Этот препарат вызывает побочные антихолинергические эффекты — сухость во рту, нарушения зрения, задержку мочеиспускания. Иногда эффективен фенитоин (подавляет секрецию инсулина). Его назначают внутрь в дозе 100—200 мг 3 раза в сутки. Пропранолол внутрь (10 мг за 30 мин до еды) устраняет адренергические симптомы гипогликемии у больных с пострезекционной гипогликемией, но не нормализует уровень глюкозы. Описан положительный эффект антагонистов кальция и акарбозы (ингибитор альфа-глюкозидаз, замедляющий всасывание глюкозы).

3. Хирургическое лечение. При тяжелой пострезекционной гипогликемии, не поддающейся медикаментозному лечению и диете, показано хирургическое вмешательство. Обычно формируют анастомоз между дистальным концом тощей кишки и пилорическим отделом желудка. Возникает антиперистальтика, и скорость всасывания глюкозы снижается. Это устраняет адренергические симптомы гипогликемии у многих больных.

Литература

1. Admad S. Gemfibrozil: Interaction with glyburide. *South Med J* 84:102, 1991.
2. Amiel AS, et al. Defective glucose counterregulation after strict glycemia control of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 316:1376, 1987.
3. Anderson RW, Lev-Ran A. Hypoglycemia: The standard and the fiction. *Psychosomatics* 26:38, 1985.
4. Bantle JP, et al. Postprandial glucose and insulin responses to meals containing different carbohydrates in normal and diabetic subjects. *N Engl J Med* 309:7, 1983.
5. Block MB, et al. Spontaneous hypoglycemia in congestive heart-failure. *Lancet* 2:736, 1972.
6. Bolli G, et al. Abnormal glucose counterregulation in insulin-dependent diabetes mellitus: Interaction of anti-insulin antibodies and impaired glucagon and epinephrine secretion. *Diabetes* 32:134, 1983.
7. Bouchard PH, et al. Diabetes mellitus following pentamidine-induced hypoglycemia in humans. *Diabetes* 31:40, 1982.
8. Broder LE, Carter SK. Pancreatic islet cell carcinoma. II. Results of therapy with streptozotocin in 52 patients. *Ann Intern Med* 79:108, 1973.
9. Cohen RM, et al. Proinsulin radioimmunoassay in the evaluation of insulinomas and familial hyperproinsulinemia. *Metabolism* 35:1137, 1986.
10. Daughaday WH. Hypoglycemia in patients with non-islet cell tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 18:91, 1989.
11. Daughaday WH, Deuel TF. Tumor secretion of growth factors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 20:539, 1991.
12. Fariss BL. Prevalence of post-glucose-load glycosuria and hypoglycemia in a group of healthy young men. *Diabetes* 23:189, 1974.
13. Fink WJ, et al. Treatment of postoperative reactive hypoglycemia by a reverse intestinal segment. *Am J Surg* 131:19, 1976.
14. Flier JS, et al. The evolving clinical course of patients with insulin receptor autoantibodies: Spontaneous remission or receptor proliferation with hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 47:985, 1978.
15. Ford CV, et al. A psychiatric study of patients referred with a diagnosis of hypoglycemia. *Am J Psychiatry* 133:290, 1976.
16. Gerard J, et al. Acarbose in reactive hypoglycemia: A double-blind study. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 22:25, 1984.
17. Gerich JE, et al. Hypoglycemia unawareness. *Endocr Rev* 12:356, 1991.
18. Goldberg J, et al. Disopyramide (Norpace)-induced hypoglycemia. *Am J Med* 69:463, 1980.
19. Grant CS, et al. Insulinoma: The value of intraoperative ultrasonography. *Arch Surg* 23:843, 1988.
20. Hofeldt FD, et al. Are abnormalities in insulin secretion responsible for reactive hypoglycemia? *Diabetes* 23:589, 1974.
21. Johnson DD, et al. Reactive hypoglycemia. *JAMA* 243:1151, 1980.
22. Jordan RM, et al. Sulfonylurea-induced factitious hypoglycemia: A growing problem. *Arch Intern Med* 137:390, 1977.
23. Jung Y, et al. Reactive hypoglycemia in women: Results of a health survey. *Diabetes* 20:428, 1971.
24. Kahn CR. The riddle of tumour hypoglycemia revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 9:335, 1980.

25. Karboski JA, Godley PJ. Inhaled pentamidine and hypoglycemia. *Ann Intern Med* 108:490, 1988.
26. Kawo NG, et al. Specificity of hypoglycemia for cerebral malaria in children. *Lancet* 336:454, 1990.
27. Lee K, et al. Glyburide-induced hypoglycemia and ranitidine. *Ann Intern Med* 107:261, 1987.
28. Leichter SB, Permutt MA. Effect of adrenergic agents on postgastrectomy hypoglycemia. *Diabetes* 24:1005, 1975.
29. Ley-Ran A, Anderson RW. The diagnosis of postprandial hypoglycemia. *Diabetes* 30:996, 1981.
30. Luyckx AS, Lefebvre PJ. Plasma insulin in reactive hypoglycemia. *Diabetes* 20:435, 1971.
31. Merimee TJ, Tyson JE. Stabilization of plasma glucose during fasting: Normal variations in two separate studies. *N Engl J Med* 291:1275, 1974.
32. Miller SI, et al. Hypoglycemia as a manifestation of sepsis. *Am J Med* 68:649, 1980.
33. Palardy J, et al. Blood glucose measurements during symptomatic episodes in patients with suspected postprandial hypoglycemia. *N Engl J Med* 321:1421, 1989.
34. Permutt MA. Postprandial hypoglycemia. *Diabetes* 25:719, 1976.
35. Sanke T, et al. Effect of calcium antagonists on reactive hypoglycemia associated with hyperinsulinemia. *Metabolism* 35:924, 1986.
36. Seino S, et al. Characterization of circulating insulin in insulin autoimmune syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 62:64, 1986.
37. Seltzer HS. Drug-induced hypoglycemia: A review based on 473 cases. *Diabetes* 21:955, 1972.
38. Seltzer HS. Severe drug-induced hypoglycemia: A review. *Compr Ther* 5:21, 1979.
39. Service FJ. Hypoglycemias. *West J Med* 154:442, 1991.
40. Sherman BM, et al. Plasma proinsulin in patients with functioning pancreatic islet cell tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 35:271, 1972.
41. Stambaugh JE, Tucker DC. Effect of diphenylhydantoin on glucose tolerance in patients with hypoglycemia. *Diabetes* 23:679, 1974.
42. Uremic hypoglycaemia. *Lancet* i:660, 1986. Editorial.
43. White NH, et al. Identification of type I diabetic patients at increased risk for hypoglycemia during intensive therapy. *N Engl J Med* 308:485, 1983.
44. White NJ, et al. Severe hypoglycemia and hyperinsulinemia in falciparum malaria. *N Engl J Med* 309:61, 1983.
45. Yager J, Young RT. Non-hypoglycemia is an epidemic condition. *N Engl J Med* 291:907, 1974.

Глава 35. Дислипотеидемии

О. Ганда

Диагностике и лечению дислипотеидемий в последнее время уделяют большое внимание. Дислипотеидемии — один из главных факторов риска многих заболеваний, в первую очередь — атеросклероза. Проспективные клинические исследования показали, что профилактика дислипотеидемии у лиц из группы риска ИБС и лечение дислипотеидемии у больных ИБС замедляет рост атеросклеротических бляшек и даже вызывает их регрессию. Накапливается все больше данных о молекулярных механизмах развития атеросклероза и многочисленных наследственных дислипотеидемий. Установлено, что клинические проявления и тяжесть дислипотеидемий в значительной мере зависят от факторов окружающей среды, в частности от рациона и режима питания, а также от сопутствующих заболеваний. Дислипотеидемии возникают или усиливаются при ожирении, сахарном диабете, гипотиреозе, болезнях почек и печени; при этом течение и прогноз дислипотеидемий зависят от тяжести основного заболевания.

I. Липотеиды и транспорт липидов

А. Структура и функции липотеидов (см. табл. 35.1). Липиды выполняют самые разнообразные функции. Они входят в состав клеточных мембран, служат предшественниками стероидных гормонов, желчных кислот, простагландинов и фосфоинозитидов. В крови содержатся отдельные компоненты липидов (насыщенные, моно- и полиненасыщенные жирные кислоты), триглицериды, холестерин, эфиры холестерина и фосфолипиды. Все эти вещества не растворимы в воде, поэтому в организме имеется сложная система транспорта липидов. Свободные (неэтерифицированные) жирные кислоты переносятся кровью в виде комплексов с альбумином. Триглицериды, холестерин, эфиры холестерина и фосфолипиды транспортируются в форме **водорастворимых липотеидов**. Липотеиды — это сферические частицы, состоящие из гидрофобной сердцевины и гидрофильной оболочки. Серцевина содержит неполярные липиды — триглицериды и эфиры холестерина. Оболочка построена из полярных липидов — холестерина и фосфолипидов, причем заряженные концы этих молекул обращены наружу. Кроме того, в состав оболочки входят белки, нековалентно связанные с фосфолипидами и холестерином, — **апотеины**. Апотеины поддерживают структуру липотеидных частиц и обеспечивают их взаимодействие с рецепторами липотеидов. Циркулируя в крови, липотеидные частицы обмениваются между собой поверхностными липидами и апопротеинами. Апотеины служат «визитной карточкой» липотеидов, поскольку рецепторы липотеидов на разных клетках распознают только определенные апопротеины. Липотеиды подразделяют на несколько классов в зависимости от их плотности (которую оценивают путем ультрацентрифугирования) и подвижности при электрофорезе. Плотность липотеидной частицы определяется отношением апопротеины/липиды: чем больше это отношение, тем выше плотность. Подвижность при электрофорезе зависит от содержания апопротеинов и полярных липидов. В крови, взятой натощак, присутствуют только ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП, тогда как другие липотеиды (хиломикроны, остаточные компоненты хиломикронов, а также ЛППП) выявляются только после еды или при нарушениях обмена липидов.

1. Хиломикроны — основная транспортная форма **экзогенных** жирных кислот, триглицеридов и холестерина. Хиломикроны образуются в эпителиальных клетках слизистой кишечника, поступают в лимфатические сосуды и через грудной

лимфатический проток попадают в большой круг кровообращения. Хиломикроны лимфы содержат апопротеин В48 и несколько подтипов апопротеина А. В крови хиломикроны встречаются с ЛПВП, содержащими несколько подтипов апопротеина С и апопротеин Е. Хиломикроны обмениваются с ЛПВП апопротеинами: отдают часть апопротеинов А и получают апопротеины С и Е. В кровеносных капиллярах жировой ткани, миокарда, скелетных мышц и молочных желез хиломикроны расщепляются липопротеидлипазой, расположенной на поверхности эндотелия. Кофактором липопротеидлипазы является апопротеин СII. При расщеплении хиломикрона освобождаются компоненты оболочки, содержащие апопротеины С и **остаточный компонент хиломикрона** (сердцевина), содержащий большое количество эфиров холестерина и апопротеины Е и В48. Компоненты оболочки захватываются частицами ЛПВП, а остаточные компоненты хиломикронных удаляются из крови в печени, где есть рецепторы апопротеина Е. Сами хиломикроны не обладают атерогенными свойствами, но остаточные компоненты хиломикронных, по-видимому, атерогенны. Например, при семейной гипертриглицеридемии (заболевание с высоким риском атеросклероза) уровень ЛПОНП и остаточных компонентов хиломикронных повышен.

2. **ЛПОНП** образуются главным образом в печени. Это основная транспортная форма **эндогенных** триглицеридов, синтезирующихся в печени. ЛПОНП — главный поставщик триглицеридов для скелетных мышц и миокарда. В состав ЛПОНП входят апопротеины С, Е и В100. По сравнению с хиломикронами, ЛПОНП содержат меньше триглицеридов, но больше холестерина и эфиров холестерина. Роль ЛПОНП в патогенезе атеросклероза точно не установлена. Известно, что развитие атеросклероза ускоряется на фоне повышенной концентрации ЛПОНП при сахарном диабете и болезнях почек.
3. **ЛППП**. В капиллярах скелетных мышц, миокарда и жировой ткани ЛПОНП расщепляются липопротеидлипазой с образованием ЛППП. ЛППП содержат апопротеины Е и В100. В печени половина ЛППП превращается в ЛПНП под действием триацилглицероллипазы, а оставшиеся ЛППП связываются с рецепторами гепатоцитов, подвергаются эндоцитозу и разрушаются. При семейной гиперхолестеринемии с фенотипом Ib, гиперлипопротеидемии типа III и употреблении жирной пищи уровень ЛППП повышен, что увеличивает риск атеросклероза.
4. **ЛПНП** являются конечными продуктами расщепления ЛПОНП и ЛППП. ЛПНП — это самые атерогенные липопротеиды. В составе ЛПНП содержится примерно две трети всего холестерина плазмы, преимущественно в виде эфиров холестерина. В отличие от других липопротеидов, ЛПНП содержат только один апопротеин — В100. Около 70% ЛПНП удаляется из крови в печени с помощью высокоспецифичных рецепторов ЛПНП — апопротеин-В,Е-рецепторов. Остальные ЛПНП захватываются клетками ретикулоэндотелиальной системы с помощью менее специфичных нейтрализующих рецепторов. Синтез апопротеин-В,Е-рецепторов в печени подавляется при повышении концентрации ЛПНП. Напротив, количество нейтрализующих рецепторов на клетках ретикулоэндотелиальной системы не зависит от уровня ЛПНП. Нарушение захвата ЛПНП в печени (вследствие дефекта апопротеина В100 или дефекта апопротеин-В,Е-рецепторов) приводит к накоплению ЛПНП в других тканях и органах. Избыток ЛПНП — один из главных факторов риска атеросклероза. Атерогенный эффект ЛПНП при семейной гиперхолестеринемии, при вторичной гиперхолестеринемии вследствие избыточного потребления жиров и при семейном дефекте апопротеина В100 опосредуется именно нейтрализующими рецепторами. Считается, что ЛПНП становятся атерогенными

только после определенных превращений, например при перекисном окислении. Окисленные ЛПНП захватываются макрофагами, которые после этого превращаются в ксантомные клетки, нагруженные эфирами холестерина. Нейтрализующие рецепторы обнаружены и в гладкомышечных клетках артерий.

5. ЛПВП синтезируются в печени и кишечнике и содержат эфиры холестерина и фосфолипиды. Более 90% апопротеинов ЛПВП представлено разными подтипами апопротеина А. Важнейшая функция ЛПВП — удаление холестерина из тканей. Высокоспецифичные рецепторы ЛПВП обнаружены на гладкомышечных клетках и фибробластах. Количество этих рецепторов увеличивается при повышении концентрации холестерина в клетке. Связывание ЛПВП с рецепторами вызывает выброс холестерина из клеток. Первоначально холестерин встраивается в оболочку ЛПВП, но затем под действием лецитинхолестерин-ацилтрансферазы он этерифицируется и перемещается в сердцевину ЛПВП. В печени ЛПВП связываются с рецепторами и разрушаются. Таким образом, ЛПВП — это **антиатерогенные липопротеиды**.

6. Липопротеид(а)

а. Структура и функции. Липопротеид(а) содержит апопротеин В100, связанный дисульфидной связью с сильно гликозилированным белком — апопротеином(а). Липопротеид(а) по плотности (1,05—1,12) занимает промежуточное положение между ЛПНП и ЛПВП. Известно несколько изоформ апопротеина(а) с молекулярной массой от 300 000 до 800 000. По структуре апопротеин(а) гомологичен плазминогену. Ген апопротеина(а) локализован на длинном плече 6-й хромосомы в непосредственной близости от гена плазминогена. Апопротеин(а) может участвовать в образовании плазмينا, чем объясняют его тромбогенность. Липопротеид(а) обнаружен в атеросклеротических бляшках артерий и артериовенозных шунтов.

б. Содержание в сыворотке может колебаться в очень широких пределах (0,3—300 мг%). Повышенной считают концентрацию липопротеида(а) > 25—30 мг%. У лиц с ненормальной концентрацией липопротеида(а) повышен риск атеросклероза. На содержание липопротеида(а) влияют эстрогены и тиреоидные гормоны; оно увеличено при болезнях почек. Измерение уровня липопротеида(а) позволяет оценивать тяжесть и прогнозировать течение сердечно-сосудистых заболеваний у больных с одинаковым содержанием холестерина ЛПНП.

Б. Апопротеины и рецепторы липопротеидов. Апопротеины поддерживают структурную целостность липопротеидов, участвуют в процессах обмена между липопротеидами и отвечают за взаимодействие липопротеидов с рецепторами. За последние 10 лет клонированы гены апопротеинов AI, AII, AIV, B48, B100, CI, CII, CIII, D, E и (а) и выяснены основные функции этих апопротеинов.

1. Апопротеин В. Полная форма апопротеина В — апопротеин В100 — содержит 4536 аминокислот. Апопротеин В100 — это основной белковый компонент ЛПОНП, ЛППП и ЛПНП, образующихся в печени. Апопротеин В100 служит лигандом рецептора ЛПНП (апопротеин-В,Е-рецептора). Структура рецептора ЛПНП и последовательность кодирующего его гена расшифрованы. Апопротеин-В,Е-рецепторы взаимодействуют также с липопротеидами, содержащими апопротеин Е. Апопротеин В48 — это фрагмент апопротеина В100, главный апопротеин хиломикрон и их остаточных компонентов. Апопротеин В48 синтезируется в кишечнике. Апопротеин-В,Е-рецепторы не распознают апопротеин В48, поэтому остаточные компоненты хиломикрон удаляются из крови в печени с помощью рецептора апопротеина Е.

2. **Апопротеин Е** входит в состав ЛПОНП, ЛППП, ЛПВП и остаточных компонентов хиломикрон и обеспечивает связывание всех этих липопротеидов с апопротеин-В,Е-рецепторами а также с рецепторами апопротеина Е. Сродство апопротеин-В,Е-рецепторов к апопротеин-Е-содержащим липопротеидам в 20—25 раз выше, чем к апопротеин-В-содержащим ЛППП. Известны 3 аллельных варианта гена апопротеина Е, кодирующие изоформы Е2, Е3 и Е4. Эти изоформы различаются по аминокислотному составу и по сродству к апопротеин-В,Е-рецептору. 75% людей имеют фенотип Е3/Е3. У людей с фенотипом Е2/Е2 высок риск тяжелой дисбеталипопротеидемии и атеросклероза. Распространенность «атерогенного» фенотипа Е2/Е2 среди населения составляет 1:100, однако семейная дисбеталипопротеидемия выявляется только у 1—2% людей с таким фенотипом. Описаны и другие атерогенные фенотипы. Например, полное отсутствие апопротеина Е приводит к накоплению ЛППП и остаточных компонентов хиломикрон и к развитию атеросклероза в молодом возрасте.
3. **Апопротеины АI и АII** — преобладающие белки ЛПВП. Апопротеин АI является кофактором лецитинхолестерин-ацилтрансферазы, катализирующей этерификацию холестерина в ЛПВП. Кроме того, апопротеин АI отвечает за связывание ЛПВП с клетками печени и тем самым участвует в удалении холестерина из крови. Функция апопротеина АII точно не выяснена. Предполагают, что он способствует связыванию липидов с апопротеином АI.
4. **Апопротеины СI, СII и СIII** содержатся преимущественно в хиломикронах и ЛПОНП; в ЛПВП они обнаруживаются в следовых количествах. Все эти апопротеины подавляют захват ЛППП и остаточных компонентов хиломикрон в печени. Апопротеин СII служит активатором липопротеидлипазы; у лиц с недостаточностью апопротеина СII отмечается тяжелая гипертриглицеридемия. Апопротеин СIII является ингибитором липопротеидлипазы.

II. Лабораторная диагностика дислипидемий (см. табл. 35.2). Диагностика и выбор лечения дислипидемий в США основываются на результатах Национальной Программы по выявлению, классификации и лечению гиперхолестеринемии у взрослых. Одна из основных задач этого проспективного исследования заключалась в том, чтобы использовать уровень общего холестерина в качестве основного показателя риска ИБС. Для этого определили концентрации общего холестерина у больных ИБС с повышенным уровнем ЛППП и у здоровых людей.

А. Гиперхолестеринемия

1. Согласно рекомендациям Программы, уровень **общего холестерина** следует определять у всех лиц старше 20 лет. В зависимости от концентрации общего холестерина обследуемых распределяют по следующим группам (без учета возраста и других факторов риска ИБС):
 - а. Нормальный уровень общего холестерина: < 200 мг%.
 - б. Пограничный уровень: 200—239 мг%.
 - в. Повышенный уровень: ≥ 240 мг%.
2. Если уровень общего холестерина ≥ 240 мг% или ≥ 200 мг% в сочетании с другими факторами риска ИБС, проводят повторное обследование. Определяют концентрацию холестерина ЛППП натощак (продолжительность голодания 12—14 ч) по формуле: холестерин ЛППП = общий холестерин – (холестерин ЛПВП + триглицериды / 5).
Этот способ расчета концентрации холестерина ЛППП не применим у больных с тяжелой гипертриглицеридемией (≥ 400 мг%) и семейной дисбеталипопротеидемией. В таких случаях уровень ЛППП и других липопротеидов определяют путем

ультрацентрифугирования и анализа апопротеинов. В зависимости от концентрации холестерина ЛПНП обследуемых распределяют по группам:

- а.** Нормальный уровень холестерина ЛПНП: < 130 мг%.
 - б.** Пограничный уровень: 130—159 мг%.
 - в.** Повышенный уровень: \geq 160 мг%.
- 3.** В США уровни общего холестерина 200 и 240 мг% и холестерина ЛПНП 130 и 160 мг% соответствуют примерно 50-му и 75-му перцентильям среди населения.

Б. Низкий уровень холестерина ЛПВП — независимый фактор риска ИБС, что было показано, в частности, в Хельсинкском проспективном исследовании эффективности первичной профилактики ИБС. Среднее содержание холестерина ЛПВП у мужчин и женщин в США составляет соответственно 45 и 55 мг%. По рекомендации Национальной Программы по выявлению, классификации и лечению гиперхолестеринемии у взрослых, фактором риска ИБС считают содержание холестерина ЛПВП < 35 мг%; этот уровень соответствует 20-му перцентилю у мужчин и 5-му перцентилю у женщин. При обследовании жителей Фреймингема (Массачусетс, США) определяли уровень общего холестерина, холестерина ЛПВП и холестерина ЛПНП. Установили, что отношение общий холестерин/холестерин ЛПВП > 4,5 — самый убедительный маркер высокого риска атеросклероза. Прогностическое значение низкого уровня холестерина ЛПВП на фоне низкого уровня холестерина ЛПНП не выяснено.

В. Гипертриглицеридемия

1. Общие сведения. Роль гипертриглицеридемии как фактора риска атеросклероза остается предметом споров. В ранних эпидемиологических исследованиях не учитывали уровень холестерина ЛПВП, который обратно пропорционален уровню триглицеридов. Хельсинкское проспективное исследование эффективности первичной профилактики ИБС и аналогичное исследование в Мюнстере (ФРГ) показали, что избыток богатых триглицеридами липопротеидов является независимым фактором риска атеросклероза. Возможные механизмы развития атеросклероза при гипертриглицеридемии:

- а.** Накопление обогащенных холестерином ЛПОНП или ЛППП.
- б.** Захват обогащенных апопротеином Е ЛПОНП макрофагами с превращением последних в ксантомные клетки.
- в.** Образование мелких ЛПНП (повышение уровня апопротеина В).
- г.** Ускоренное выведение обогащенных триглицеридами ЛПВП.
- д.** Усиленное тромбообразование.

У больных с семейной смешанной гиперлипидемией риск атеросклероза повышен даже при нормальном уровне холестерина ЛПНП.

2. Лабораторная диагностика гипертриглицеридемии. По рекомендации Национального института здоровья США, обследуемых распределяют по следующим группам в зависимости от уровня триглицеридов:

- а.** Норма: < 250 мг%.
- б.** Умеренная гипертриглицеридемия: 250—500 мг%.
- в.** Тяжелая гипертриглицеридемия: > 500 мг%.

В последнем случае, особенно при уровне триглицеридов, близком к 1000 мг%, необходимо безотлагательное лечение из-за опасности панкреатита.

3. Внешний вид плазмы. По внешнему виду плазмы или сыворотки можно грубо оценить концентрацию триглицеридов и подтвердить наличие хиломикрон. Если плазма прозрачная, то концентрация триглицеридов, как правило, нормальная. Если

плазма мутная или слегка опалесцирует — концентрация триглицеридов повышена. Если плазма непрозрачная и напоминает молоко, то концентрация триглицеридов превышает 500 мг%. Чтобы выявить хиломикроны, плазму выдерживают в течение нескольких часов при 4°C. Хиломикроны образуют поверхностный слой или пленку.

Внимание: избыток хиломикронов может обнаруживаться и в плазме здоровых людей, если кровь была взята не натощак (особенно после приема пищи, богатой триглицеридами).

III. Классификация дислиппротеидемий. В 1967 г. Фредриксон, Леви и Лис предложили классификацию **гиперлиппротеидемий**, основанную на результатах определения уровней общего холестерина и триглицеридов и на данных электрофореза и ультрацентрифугирования липопротеидов плазмы. Уровни общего холестерина и триглицеридов считали ненормальными, если они превышали 90-й перцентиль среди населения. Фредриксон и соавт. описали 5 типов гиперлиппротеидемий, для каждого из которых характерен определенный **фенотип липопротеидов** (подвижность при электрофорезе, количественные соотношения разных липопротеидов). Позднее эта классификация была пересмотрена специалистами ВОЗ (см. табл. 35.3). Основной недостаток классификации Фредриксона и соавт.: несоответствие фенотипов липопротеидов генетическим дефектам, определяющим эти фенотипы (один и тот же фенотип может обнаруживаться при разных заболеваниях). Кроме того, выраженность гиперлиппротеидемии зависит от возраста, пола, питания и многих факторов окружающей среды. И, наконец, гиперлиппротеидемия любого типа может быть первичной (наследственной) или вторичной. Поэтому в последнее время более популярна классификация дислиппротеидемий, построенная по описательному принципу. В табл. 35.4 дана характеристика наиболее изученных наследственных гиперлиппротеидемий. Кроме гиперлиппротеидемий известны и другие (более редкие) формы наследственных дислиппротеидемий, в частности синдромы дефицита ЛПВП.

А. Первичные гиперлиппротеидемии (см. табл. 35.4)

1. Семейная гиперхолестеринемия (гиперлиппротеидемия типа II) — наиболее изученная форма дислиппротеидемии. Наследование кодоминантное. Причина заболевания — мутации гена апопротеин-В,Е-рецептора (рецептора ЛПНП). Сниженное содержание, отсутствие или функциональный дефект рецептора приводят к нарушению захвата ЛПНП в печени и нерегулируемому накоплению холестерина в разных тканях, в том числе — в эндотелии. Атеросклероз при семейной гиперхолестеринемии развивается в молодом возрасте; тяжесть заболевания зависит от числа аллелей мутантного гена. Уровень общего холестерина обычно в пределах 300—400 мг% или выше. Характерные симптомы — липоидная дуга роговицы и сухожильные ксантомы. Клинические и биохимические проявления наблюдаются у половины родственников первой степени. Наиболее распространена гетерозиготная форма семейной гиперхолестеринемии (1:500). Гомозиготная форма встречается очень редко (1:1 млн). У гомозиготных больных уровень общего холестерина превышает 500 мг%, а ИБС проявляется в первые 20 лет жизни.

Различают два подтипа семейной гиперхолестеринемии. Подтип Ia характеризуется повышением уровня ЛПНП и нормальным уровнем триглицеридов и обнаруживается главным образом у детей. У взрослых нередко встречается подтип Ib, для которого характерны гипертриглицеридемия и умеренное повышение уровней ЛПОНП и ЛППП.

2. Семейный дефект апопротеина В100. Заболевание обусловлено мутацией гена апопротеина В100 — лиганда рецептора ЛПНП. Мутация в кодоне 3500 приводит к замене аргинина, локализованного в домене связывания с рецептором ЛПНП, на глутамин. В результате значительно повышается концентрация ЛПНП. Уровень

общего холестерина повышен умеренно. Семейный дефект апопротеина В100 встречается так же часто, как семейная гиперхолестеринемия.

3. Семейная дисбеталипопротеидемия (гиперлипопротеидемия типа III) — редкое заболевание, характеризующееся увеличенной концентрацией ЛППП и остаточных компонентов хиломикрон в плазме и повышенным содержанием эфиров холестерина и апопротеина Е в ЛПОИП.

а. Этиология. У большинства больных имеется мутация аллеля, кодирующего изоформу Е3 апопротеина Е (см. гл. 35, п. I.Б.2). Из-за дефекта апопротеина Е3 снижается связывание апопротеин-Е-содержащих липопротеидов с рецепторами, распознающими апопротеин Е. У людей с фенотипом Е2/Е2 высок риск атеросклероза. Распространенность фенотипа Е2/Е2 среди населения равна 1:100, но только у 1—2% из носителей этого фенотипа отмечается семейная дисбеталипопротеидемия. Следовательно, проявление этого заболевания сильно зависит от образа жизни и питания. Риск заболевания значительно повышается при ожирении, сахарном диабете, гипотиреозе и сопутствующих наследственных нарушениях обмена липидов.

б. Клиническая картина. Характерны бугорчатые и сухожильные ксантомы. Патогномоничный симптом — линейные плоские ксантомы на ладонях. Диагноз подтверждают путем ультрацентрифугирования и анализа фракций ЛПОИП, богатых холестерином (отношение холестерина ЛПОИП/триглицериды > 0,3). Другой критерий диагноза семейной дисбеталипопротеидемии: примерно одинаковый прирост уровней общего холестерина и триглицеридов и наличие широкой полосы в зоне бета-фракции при электрофорезе на бумаге. У большинства больных возникает атеросклероз коронарных и периферических сосудов, что свидетельствует об атерогенности ЛППП. Примерно у 25% больных отмечается нарушение толерантности к глюкозе, у 25% — гипотиреоз.

4. Семейная гипертриглицеридемия (гиперлипопротеидемия типа IV)

а. Эпидемиология. Семейная гипертриглицеридемия встречается у родственников больных, перенесших инфаркт миокарда, с такой же частотой, как семейная гиперхолестеринемия. По-видимому, семейная гипертриглицеридемия может быть обусловлена разными генетическими дефектами. Ни один из этих дефектов пока не выявлен. Генетическая гетерогенность семейной гипертриглицеридемии затрудняет ее оценку как фактора риска атеросклероза. Кроме того, гипертриглицеридемия нередко бывает компонентом семейной смешанной гиперлипопротеидемии, семейной дисбеталипопротеидемии или семейной гиперлипопротеидемии с фенотипом V. Многие нарушения обмена веществ (в первую очередь — сахарный диабет) приводят к вторичной гипертриглицеридемии.

б. Клиническая картина. Ксантомы нехарактерны.

в. Лабораторная диагностика. Содержание общего холестерина нормальное или умеренно повышено и соответствует содержанию холестерина ЛПОИП. Содержание триглицеридов в пределах 250—750 мг%. Уровень холестерина ЛПВП обычно ниже нормы и обратно пропорционален уровню триглицеридов. Гипертриглицеридемия усиливается при сопутствующих заболеваниях (ожирении, сахарном диабете, гипотиреозе, уремии, алкоголизме), на фоне вторичной инсулинорезистентности вследствие приема эстрогенов или пероральных контрацептивов, а также при лечении глюкокортикоидами.

5. Семейная гиперлипопротеидемия с фенотипом V

Основное проявление — тяжелая гипертриглицеридемия, обусловленная повышением концентрации хиломикрон и ЛПОНП. Уровень триглицеридов обычно превышает 1000—2000 мг%, но может изменяться в широких пределах под влиянием алкоголя, диеты, приема глюкокортикоидов, эстрогенов, а также при сопутствующих заболеваниях (ожирении, сахарном диабете). В семьях с этим заболеванием риск атеросклероза, как правило, не повышен, хотя уровень общего холестерина может быть увеличен. У родственников больных семейной гиперлипопротеидемией с фенотипом V чаще выявляется фенотип липопротеидов IV, реже — фенотип V. Фенотип липопротеидов у одного и того же больного может изменяться под влиянием факторов окружающей среды (например, диеты) и при сопутствующих заболеваниях. Некоторым больным с семейной гиперлипопротеидемией с фенотипом V ошибочно устанавливают диагноз семейной смешанной гиперлипопротеидемии (особенно если уровень общего холестерина повышен). Отличительные клинические признаки семейной гиперлипопротеидемии с фенотипом V: гепатомегалия, спленомегалия, эруптивные ксантомы, липидная инфильтрация сосудов сетчатки, повторные приступы панкреатита.

6. Семейная недостаточность липопротеидлипазы (гиперлипопротеидемия типа I). Это редкое заболевание, характеризующееся отсутствием активности липопротеидлипазы и **тяжелой гипертриглицеридемией**; в типичных случаях проявляется в детстве. Немногие больные доживают до 50 лет, но риск атеросклероза не повышен. Самое частое и опасное осложнение тяжелой гипертриглицеридемии — панкреатит. При уровне триглицеридов выше 1000 мг% часто наблюдаются эруптивные ксантомы.

7. Семейная смешанная гиперлипопротеидемия

а. Распространенность. Этот тип гиперлипопротеидемии встречается чаще, чем семейная гиперхолестеринемия и семейная гипертриглицеридемия вместе взятые. Доказано, что семейная смешанная гиперлипопротеидемия — моногенная болезнь, но мутация, лежащая в ее основе, не выявлена. Известно, однако, что экспрессивность этой мутации изменяется в широких пределах и зависит от факторов окружающей среды. Поэтому у разных больных выявляются фенотипы липопротеидов IIa, IIb, IV или V. Фенотип липопротеидов может изменяться с возрастом.

б. Патогенез. В отличие от семейной гиперхолестеринемии, при семейной смешанной гиперлипопротеидемии функция рецепторов ЛПНП не нарушена. У многих больных повышен риск атеросклероза из-за избыточного накопления апопротеина B100 (гиперапобеталипопротеидемии).

в. Клиническая картина и лабораторная диагностика

1) У 30—35% больных семейной смешанной гиперлипопротеидемией и их родственников с дислипопротеидемией наблюдается **гиперхолестеринемия**.

2) В 30—35% случаев наблюдается **гипертриглицеридемия**.

3) В остальных случаях **гиперхолестеринемия сочетается с гипертриглицеридемией**.

У некоторых больных снижен уровень холестерина ЛПВП при нормальном содержании холестерина ЛПНП; могут определяться мелкие ЛПНП. Ксантомы нехарактерны. Самые частые сопутствующие заболевания — эндогенное ожирение, инсулинорезистентность и сахарный диабет.

Б. Первичные дислипопротеидемии, обусловленные нарушениями обмена ЛПВП

1. Семейная гипоальфалиппротеидемия (изолированный дефицит ЛПВП) — самое распространенное заболевание из этой группы. Наследование аутосомно-доминантное; генетический дефект неизвестен. Уровень холестерина ЛПВП снижен на 50% при нормальных уровнях ЛПНП и ЛПОНП. Характерно развитие атеросклероза в молодом возрасте.

2. Редкие наследственные нарушения обмена ЛПВП

а. Семейный дефицит апопротеина AI. При этом заболевании нарушено образование ЛПВП. Риск атеросклероза повышен.

б. Танджирская болезнь (семейная анальфалиппротеидемия). Уровень ЛПВП не превышает 10% нормы. Риск атеросклероза очень высокий.

в. Семейная недостаточность лецитинхолестерин-ацилтрансферазы. Ускорен катаболизм ЛПВП. Появляется аномальный липопротеид X. Самое тяжелое осложнение — гломерулосклероз из-за накопления эфиров холестерина в мезангиальных клетках. Риск атеросклероза повышен.

г. Синдром рыбьих глаз (недостаточность альфа-формы лецитинхолестерин-ацилтрансферазы). Уровень холестерина ЛПВП не превышает 10% нормы; уровень ЛПОНП повышен; уровень ЛПНП сильно повышен; уровни апопротеинов AI и AII сильно снижены. Главный симптом — помутнение роговицы. Атеросклероз развивается у 30% больных.

д. Недостаточность белка-переносчика эфиров холестерина. Нарушено образование ЛПВП, ускорен катаболизм ЛПВП. Риск атеросклероза повышен.

е. Разные генетические дефекты апопротеина AI.

В. Первичные дислиппротеидемии с низким риском атеросклероза

1. Семейная гиперальфалиппротеидемия. В большинстве случаев этот синдром наследуется аутосомно-доминантно, но встречается и полигенная гиперальфалиппротеидемия. Уровень холестерина ЛПВП повышен (> 90-го перцентилья); уровни ЛПНП и ЛПОНП нормальные. Продолжительность жизни у лиц с этим синдромом значительно больше, а риск атеросклероза гораздо ниже, чем среди населения.

2. Семейная гипобеталипопротеидемия наследуется аутосомно-рецессивно. У гетерозигот продолжительность жизни больше, а риск атеросклероза меньше, чем среди населения. Синдром обусловлен мутацией гена апопротеина B100. Уровни апопротеина B, ЛПНП и ЛПОНП в 2 раза ниже среднего уровня среди населения; отношение холестерин ЛПНП/холестерин ЛПВП также понижено. **Гомозиготная форма семейной гипобеталипопротеидемии** встречается очень редко и характеризуется высокой смертностью из-за нарушения всасывания жиров и поражения ЦНС. По клиническим проявлениям гомозиготная форма гипобеталипопротеидемии очень похожа на другое редкое аутосомно-рецессивное заболевание — **абеталипопротеидемию**. Абеталипопротеидемия обусловлена мутацией гена микросомального белка, переносящего триглицериды.

Г. Вторичные дислиппротеидемии. Вторичные дислиппротеидемии встречаются очень часто. Они могут быть вызваны заболеваниями, сопровождающимися нарушениями обмена веществ (ожирением, сахарным диабетом, алкоголизмом, гипотиреозом, болезнями почек и печени), либо обусловлены образом жизни (неправильным питанием, отсутствием физической нагрузки, курением, стрессами). Все перечисленные факторы изменяют или усиливают клинические проявления первичных дислиппротеидемий.

1. Диета. При употреблении пищи, богатой насыщенными жирными кислотами и холестерином, подавляется синтез рецепторов ЛПНП, что приводит к накоплению

ЛПНП, ЛПОНП и остаточных компонентов хиломикронов. Употребление жирной пищи — главная причина высокой распространенности гиперлипопротеидемии в развитых странах. В многочисленных эпидемиологических исследованиях установлена достоверная связь между употреблением насыщенных жирных кислот, содержанием холестерина в крови и смертностью от ИБС. Надо отметить, что почти все первичные дислипопротеидемии поддаются диетотерапии.

2. Сахарный диабет. Преобладающее нарушение обмена липидов при сахарном диабете — **гипертриглицеридемия**, обусловленная повышением уровня ЛПОНП и хиломикронов. Причины накопления ЛПОНП и хиломикронов:

а. Дефицит инсулина при инсулинозависимом сахарном диабете и у некоторых больных инсулинонезависимым сахарным диабетом приводит к снижению скорости распада хиломикронов и ЛПОНП, поскольку инсулин необходим для синтеза липопротеидлипазы в адипоцитах.

б. У больных инсулинонезависимым сахарным диабетом с инсулинорезистентностью избыток инсулина стимулирует липогенез и секрецию ЛПОНП в печени.

в. У больных инсулинозависимым и инсулинонезависимым сахарным диабетом без инсулинорезистентности гипергликемия усиливает липогенез и секрецию ЛПОНП в печени.

У некоторых больных инсулинозависимым и у многих больных инсулинонезависимым сахарным диабетом наблюдается вторичная дислипопротеидемия, сходная с семейной гиперлипопротеидемией с фенотипом V. Предрасполагающие факторы у больных инсулинонезависимым сахарным диабетом — ожирение, семейная гипертриглицеридемия с фенотипом IV, семейная смешанная гиперлипопротеидемия. Устранение гипергликемии влияет на частоту возникновения и тяжесть гиперлипопротеидемии при сахарном диабете. При инсулинонезависимом сахарном диабете нередко снижается уровень холестерина ЛПВП, отчасти вследствие ожирения. Другие нарушения обмена липопротеидов при сахарном диабете: накопление обогащенных холестерином ЛПОНП, мелких ЛПНП, ЛППП, остаточных компонентов хиломикронов; неферментативное гликозилирование апопротеинов; накопление липопротеида(а). Гипертриглицеридемия, повышение уровня холестерина ЛПОНП, снижение уровня холестерина ЛПВП и неферментативное гликозилирование апопротеинов — главные факторы риска атеросклероза у больных сахарным диабетом. Поддержание нормального уровня глюкозы позволяет предупредить или снизить тяжесть дислипопротеидемии и уменьшить риск атеросклероза.

3. Болезни почек. При нефротическом синдроме повышен уровень холестерина ЛПНП и содержание ЛПОНП из-за усиленного синтеза холестерина в печени. Уровень холестерина ЛПНП обратно пропорционален концентрации альбумина в плазме. Механизм усиления синтеза холестерина в печени при протеинурии неясен. При болезнях почек повышается уровень липопротеида(а). ХПН сопровождается гипертриглицеридемией (из-за накопления ЛПОНП, ЛППП и остаточных компонентов хиломикронов) и значительным снижением уровня холестерина ЛПВП. При уремии в крови появляется ингибитор липопротеидлипазы.

4. Гипотиреоз. Тиреоидные гормоны необходимы для связывания ЛПНП с их рецепторами. При гипотиреозе повышается уровень холестерина ЛПНП, уровень ЛППП, концентрация липопротеида(а) и снижается активность липопротеидлипазы.

5. Болезни печени. При холестатических поражениях печени активируется синтез **липопротеида X**. В результате значительно повышается уровень общего

холестерина. Нарушение этерификации холестерина приводит к повышению уровня свободного холестерина и фосфолипидов.

6. **Алкоголь** усиливает гипертриглицеридемию. У больных алкоголизмом обычно наблюдаются фенотипы липопротеидов IV и V, особенно при сопутствующем ожирении.
7. **СПИД.** У больных СПИДом усилен липолиз, снижена активность липопротеидлипазы, отмечается гипертриглицеридемия.
8. **Лекарственные средства.** Прием лекарственных средств, вызывающих инсулинорезистентность (тиазидных диуретиков, бета-адреноблокаторов), может быть причиной умеренного повышения уровня общего холестерина и триглицеридов и снижения уровня холестерина ЛПВП. Глюкокортикоиды, пероральные контрацептивы и эстрогены могут вызвать тяжелую гипертриглицеридемию. Эстрогены при приеме внутрь повышают уровень холестерина ЛПВП и понижают уровень холестерина ЛПНП, тем самым уменьшая риск атеросклероза. Ретиноиды иногда значительно повышают уровень триглицеридов. Концентрация холестерина ЛПНП возрастает при введении циклоспорина А. Анδροгены и анаболические стероиды значительно снижают содержание холестерина ЛПВП.

IV. Лечение дислиппротеидемий

А. Принципы и цели лечения. Проспективные исследования показывают, что риск атеросклероза и тяжесть ИБС уменьшаются при снижении концентрации липидов с помощью диеты или диеты в сочетании с медикаментозным лечением. Вот перечень некоторых из этих исследований.

1. **Контролируемые испытания эффективности медикаментозной первичной профилактики ИБС**
 - а. Испытание **холестирамина** в отделениях нарушений липидного обмена в США (Lipid Research Clinics Study; LRC).
 - б. Испытание **клофибрата** по программе ВОЗ.
 - в. Хельсинкское испытание **гемфиброзила**.
2. **Проспективные ангиографические исследования эффективности гиполипидемической терапии у больных ИБС**
 - а. Испытание **холестирамина и диетотерапии** при семейной гиперхолестеринемии у больных ИБС (National Heart Lung and Blood Institute Type II Coronary Intervention Study; CIT).
 - б. Испытание **колестипола и никотиновой кислоты** при коронарном атеросклерозе (Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study; CLAS).
 - в. Исследование эффективности **гиполипидемической терапии** при семейной гиперхолестеринемии по программе Университета Сан-Франциско.
 - г. Влияние образа жизни на сердце (Lifestyle Heart Trial). Изучали влияние **диеты с пониженным содержанием жиров, прекращения курения, методов релаксации и умеренных физических нагрузок** на течение и тяжесть ИБС.
 - д. Исследование эффективности **хирургического лечения гиперлипидемии** путем наложения анастомоза между проксимальным отделом тощей кишки и дистальным отделом подвздошной кишки (Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias; POSCH).
 - е. Исследование эффективности профилактики и лечения семейной гиперхолестеринемии и ИБС **ловастатином и колестиполом** (Familial Atherosclerosis Treatment Study; FATS).

ж. Обратное развитие атеросклероза на фоне **диетотерапии и лечения холестирамином** у больных ИБС с умеренной гиперхолестеринемией. Исследование проведено в клинике св. Фомы (St. Thomas Atherosclerosis Regression Study; STARS).

Многочисленные исследования эффективности немедикаментозной и медикаментозной профилактики и терапии атеросклероза проводятся в разных странах и в настоящее время. Результаты завершенных и текущих исследований подтверждают эффективность снижения уровня холестерина ЛПНП и повышения уровня холестерина ЛПВП. Снижение уровня холестерина ЛПНП на 1% уменьшает риск ИБС на 2%, а повышение уровня холестерина ЛПВП на 1 мг% уменьшает риск ИБС еще на 2—3%. Эти данные получены при обследовании мужчин среднего возраста с исходным уровнем общего холестерина более 260 мг%.

Современные рекомендации по лечению дислиппротеидемий основаны на определении уровня холестерина ЛПНП (см. табл. 35.2). Кроме того, учитывают и другие факторы риска, прежде всего — наличие ИБС. Лечение показано при концентрации триглицеридов > 250 мг% в сочетании с повышенным уровнем холестерина ЛПНП, низким уровнем холестерина ЛПВП или другими значимыми факторами риска. При уровне триглицеридов > 500 мг% назначают диету или медикаментозное лечение для предотвращения панкреатита.

Б. Диетотерапия (см. табл. 35.5 и табл. 35.6). Диета, регулярные физические нагрузки, избегание стрессов и перенапряжения, прекращение курения — основа лечения дислиппротеидемий. Поэтому прежде, чем назначить медикаментозное лечение, врач рекомендует больному изменить рацион и режим питания и образ жизни. Больной должен строго выполнять эти рекомендации в течение 3—6 мес. С помощью физических нагрузок и уменьшения веса можно добиться снижения уровня триглицеридов и повышения уровня холестерина ЛПВП. Для снижения уровня холестерина ЛПНП назначают рекомендованную Американской кардиологической ассоциацией диету с пониженным общим содержанием триглицеридов и пониженным содержанием насыщенных жирных кислот (см. табл. 35.6; этапы 1 и 2). Относительная пищевая ценность полиненасыщенных и мононенасыщенных жирных кислот до конца не выяснена, поэтому их следует потреблять в равных количествах. Наиболее ценны содержащиеся в рыбе и в рыбьем жире полиненасыщенные омега-3-жирные кислоты, снижающие агрегацию тромбоцитов и содержание триглицеридов. При гипертриглицеридемии наряду с уменьшением веса и физическими упражнениями рекомендуют исключить употребление алкоголя. Больным с тяжелой гипертриглицеридемией (с фенотипом IV или V) рекомендуют ограничить потребление жиров (на долю жиров должно приходиться не более 10—15% общей калорийности пищи).

В. Медикаментозное лечение (см. табл. 35.7). По рекомендации Национальной Программы по выявлению, классификации и лечению гиперхолестеринемии у взрослых медикаментозное лечение начинают, если на фоне диетотерапии уровень холестерина ЛПНП остается повышенным в течение 6 мес. Медикаментозное лечение особенно показано больным ИБС и лицам с двумя и более факторами риска ИБС. Начальная цель лечения — снижение уровня холестерина ЛПНП до 130 мг%. Однако по данным ангиографии регрессия атеросклеротических бляшек у больных ИБС отмечается только при снижении уровня холестерина ЛПНП до 100 мг%. Этот показатель считают идеальным. Для лечения дислиппротеидемий применяют 5 групп препаратов. Обязательное условие эффективности лечения — точный подбор доз.

1. Секвестранты желчных кислот (холестирамин и колестипол) снижают уровень холестерина ЛПНП на 10—30%. Эти препараты усиливают экскрецию желчных

кислот и тем самым стимулируют синтез рецепторов ЛПНП. Побочные эффекты секвестрантов желчных кислот: усиление имеющейся гипертриглицеридемии, метеоризм, запоры, нарушение всасывания жирорастворимых витаминов и некоторых лекарственных средств. Эффективность холестирамина подтверждена результатами исследований LRC, CИT и STARS (см. гл. 35, п. IV.A).

- 2. Никотиновая кислота** значительно снижает уровни ЛПНП и ЛПОНП и повышает уровень ЛПВП. Препарат подавляет липолиз и синтез ЛПОНП и стимулирует синтез липопротеидлипазы. Поэтому препарат рекомендуется при повышенном уровне ЛПНП и триглицеридов и при смешанной гиперлипотеидемии. Проспективные исследования показали, что никотиновая кислота — единственное гиполипидемическое средство, снижающее смертность больных ИБС. Никотиновую кислоту применяют и в сочетании с другими гиполипидемическими средствами при тяжелых дислипотеидемиях. Побочные эффекты никотиновой кислоты: приливы и зуд (обусловлены действием простагландинов и устраняются аспирином); желудочно-кишечные нарушения (колики, тошнота, изжога); гепатотоксичность; гиперурикемия; сыпь; acanthosis nigricans; нарушение толерантности к глюкозе. У пролонгированных препаратов никотиновой кислоты гепатотоксичность выражена сильнее. Не рекомендуется назначать никотиновую кислоту больным инсулинонезависимым сахарным диабетом, поскольку препарат изменяет действие пероральных сахаропонижающих средств.
- 3. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы**, ключевого фермента синтеза холестерина, снижают уровень холестерина ЛПНП более чем на 40%, поэтому они особенно показаны при тяжелой первичной и вторичной гиперхолестеринемии. На содержание триглицеридов и холестерина ЛПВП эти препараты влияют умеренно. В настоящее время применяют ловастатин, правастатин и симвастатин. В исследовании FATS показано, что комбинация ловастатина и колестипола — эффективное средство профилактики ИБС. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы хорошо переносятся больными, но их безопасность при длительном приеме не доказана. Хотя токсическое действие отмечается всего у 2% больных, при лечении ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы всегда необходимо периодически определять биохимические показатели функции печени и активность КФК. Правастатин в редких случаях вызывает поражение мышц. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы противопоказаны при нарушении функции почек, их не назначают совместно с эритромицином, гемфиброзилем и циклоспорином.
- 4. Производные фиброевой кислоты.** Ранее широко применяли **клофибрат**, но в начале 80-х годов в испытании клофибрата по программе ВОЗ в Европе было установлено, что **клофибрат повышает общую смертность больных ИБС**, несмотря на снижение тяжести ИБС. Позже, в Хельсинкском испытании **гемфиброзила** показали, что этот препарат значительно уменьшает заболеваемость ИБС. Гемфиброзил снижает уровень холестерина ЛПНП и триглицеридов и повышает уровень холестерина ЛПВП (за счет стимуляции активности липопротеидлипазы). Сегодня гемфиброзил применяют очень широко. Он считается средством выбора для лечения семейной гипертриглицеридемии и семейной смешанной гиперлипотеидемии, особенно с фенотипом липопротеидов IIb. Гемфиброзил дает прекрасные результаты при лечении больных с повышенным уровнем ЛППП, например больных с семейной дисбеталипопротеидемией. Препарат обычно умеренно снижает уровень холестерина ЛПНП, но при гипертриглицеридемии может вызвать повышение уровня холестерина ЛПНП. Побочные эффекты: желудочно-кишечные нарушения, желчнокаменная болезнь, миопатия.

- 5. Пробукол**, производное бисфенола, подавляет перекисное окисление липидов и тем самым предупреждает захват ЛПНП макрофагами и превращение макрофагов в ксантомные клетки (см. гл. 35, п. I.A.4). Это основной механизм антиатерогенного действия пробукола. Препарат снижает уровень холестерина ЛПНП на 8—15%, вызывает регрессию ксантелазм, но не влияет на уровень триглицеридов. Применение пробукола ограничено тем, что он снижает уровень холестерина ЛПВП сильнее, чем уровень холестерина ЛПНП (более чем на 25% и более чем на 10—15% соответственно).
- 6. Комбинированная терапия** (см. табл. 35.8). При тяжелой гиперлипопротеидемии обычно назначают строгую диету и комбинацию лекарственных средств с синергическим действием. Такой подход позволяет уменьшить дозы препаратов и предупредить побочные эффекты. Для снижения уровня холестерина ЛПНП используют следующие комбинации гиполипидемических средств: секвестрант желчных кислот + никотиновая кислота; секвестрант желчных кислот + ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. При смешанной гиперлипопротеидемии неплохие результаты дает комбинация секвестрант желчных кислот + гемфиброзил. Идеальной можно было бы считать комбинацию ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы + гемфиброзил или никотиновая кислота, однако из-за высокой токсичности такую комбинацию не применяют. Комбинированная гиполипидемическая терапия противопоказана при болезнях почек.

Литература

1. Brown G, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 323:1289, 1990.
2. Ginsberg HN. Lipoprotein physiology in non-diabetic and diabetic states: Relationship to atherogenesis. *Diabetes Care* 14:839, 1991.
3. Grundy SM. HMG-Co-A Reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 319:24, 1988.
4. Grundy SM, Vega GL. Two different views of the relationship of hypertriglyceridemia to coronary heart disease: Implications of treatment. *Arch Intern Med* 152:28, 1992.
5. Havel RJ. Lowering cholesterol 1988: Rationale mechanisms and means. *J Clin Invest* 81:1653, 1988.
6. Henkin Y, et al. Secondary hyperlipidemia: Inadvertent effects of drugs in clinical practice. *JAMA* 267:961, 1992.
7. Joven JJ, et al. Abnormalities of lipoprotein metabolism in patients with the nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 323:579, 1990.
8. LaRosa JC. Therapy of the hyperlipoproteinemias. In KL Becker, et al (eds), *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. Philadelphia: Lippincott, 1990. Pp. 1241.
9. Mahley RW, et al. Genetic defects in lipoprotein metabolism: Elevation of atherogenic lipoproteins caused by impaired catabolism. *JAMA* 265:78, 1991.
10. NIH Consensus Conference. Triglycerides, high-density lipoproteins and coronary heart disease. *JAMA* 269:505, 1993.
11. Report of the National Cholesterol Education Program expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *Arch Intern Med* 148:36, 1988.
12. Scanu AM. Lipoprotein (a). A genetic risk factor for premature coronary heart disease. *JAMA* 267:3326, 1992.
13. Schaefer EJ. Hyperlipoproteinemias and other lipoprotein disorders. In KL Becker et al, (eds), *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. Philadelphia: Lippincott, 1990. Pp. 1229.
14. Steinberg I, et al. Beyond cholesterol: Modifications of low density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 320:915, 1989.
15. Suh IL et al. Alcohol use and mortality from coronary heart disease: The role of high-density lipoprotein cholesterol. *Ann Intern Med* 881, 1992.
16. Watts GF, et al. Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St. Thomas' Atherosclerosis Regressions Study (STARS). *Lancet* 339:563, 1992.

VIII. Наследственные нарушения обмена веществ

Глава 36. Принципы диагностики и лечения наследственных нарушений обмена веществ

С. Цедербаум, Д. Доннелл

I. Общие сведения. Хотя отдельные наследственные нарушения обмена веществ встречаются редко, их общая распространенность превышает 1:500. Наследственные нарушения обмена веществ обусловлены мутациями — изменениями последовательности нуклеотидов ДНК. Мутации приводят к синтезу дефектных белков (в том числе — структурных белков, ферментов, гормонов, факторов роста, белков-рецепторов). В частности, если мутация затрагивает ген, кодирующий фермент, то последний частично или полностью утрачивает каталитическую активность. Подавляющее большинство наследственных нарушений метаболизма обусловлено генетическими дефектами ферментов, участвующих в обмене аминокислот, углеводов и липидов. Патогенез и клинические проявления определяются отсутствием промежуточных или конечных нормальных метаболитов и накоплением токсических метаболитов. Клиническая картина в значительной мере зависит от степени проявления (экспрессивности) мутантного гена, а также от других генетических факторов и условий окружающей среды. Самые частые и тяжелые последствия биохимических дефектов у большинства больных — умственная отсталость и неврологические расстройства.

А. Наследственные нарушения обмена веществ наследуются аутосомно-рецессивно, аутосомно-доминантно либо рецессивно, сцепленно с полом. Чаще всего встречаются аутосомно-рецессивные заболевания. У некоторых женщин — носительниц рецессивного мутантного гена, локализованного на X-хромосоме, может проявляться биохимический дефект. Это обусловлено инактивацией второй X-хромосомы, несущей нормальный доминантный ген.

Б. Можно выделить по крайней мере 7 категорий наследственных нарушений обмена веществ (см. табл. 36.1). Нарушения метаболизма водорастворимых веществ с небольшой молекулярной массой (аминокислот, органических кислот, моно- и дисахаридов) и нарушения энергетического обмена обычно проявляются сразу после рождения и протекают остро; другие нарушения обмена веществ нередко протекают скрыто, с медленным развитием поражений различных органов.

В. Стремительный прогресс молекулярной биологии открыл новые возможности диагностики и лечения наследственных нарушений обмена веществ. Одно из самых крупных достижений в этой области — разработка метода выявления генетических дефектов путем ПЦР и последующей гибридизации со специфическими олигонуклеотидными зондами. Этот метод в последнее время широко используется в пренатальной диагностике наследственных метаболических нарушений.

II. Диагностика

А. Общие правила. Некоторые болезни (фенилкетонурию, галактоземию, болезнь кленового сиропа и другие) выявляют при массовом обследовании новорожденных. Менее распространенные заболевания диагностируют у новорожденных или детей старшего возраста из групп высокого риска. Заподозрить наследственное нарушение метаболизма следует при наличии одного и, в особенности, нескольких анамнестических, клинических и биохимических признаков, перечисленных в табл. 36.2. Надо помнить, что разные наследственные болезни могут проявляться сходными биохимическими нарушениями. Кроме того, многие клинические проявления

наследственных нарушений метаболизма у новорожденных сходны с клиническими проявлениями других заболеваний. При остром проявлении нарушений метаболизма у новорожденных или у детей старшего возраста, а также при рецидивирующем течении болезни безотлагательно начинают лечение и стараются как можно быстрее установить метаболический дефект, лежащий в основе заболевания. Детальное обследование проводят в следующих случаях:

1. Если на фоне лечения сохраняется один или несколько симптомов.
2. Если обнаружено необычное сочетание нескольких симптомов, не обусловленных сопутствующим заболеванием.

Б. Лабораторная диагностика

1. Наследственные нарушения метаболизма малых молекул и энергетического обмена. В табл. 36.3 перечислены пробы, необходимые для исчерпывающей оценки метаболического дефекта. Стандартные исследования выполнимы практически в любой клинике. Остальные пробы выполняются в специализированных лабораториях или центрах. Самое распространенное специальное исследование — это количественный и качественный **анализ аминокислот в моче**. Его проводят при умеренном риске наследственных нарушений метаболизма. При остром начале заболевания на первом этапе обследования рекомендуется провести **количественный анализ аминокислот в плазме**. При остром, хроническом или рецидивирующем метаболическом ацидозе требуется **определение органических кислот в моче**. Обычно для исследования достаточно одной капли крови или мочи.

2. Лизосомные болезни накопления характеризуются сравнительно небольшими сдвигами уровней метаболитов в биологических жидкостях и более существенными — в пораженных клетках. Характерные внешние признаки: грубые черты лица, множественный дизостоз, спланхномегалия. Стандартные лабораторные исследования перечислены в табл. 36.4. По наличию частично гидролизованных внутриклеточных компонентов **в моче** можно судить о дефектах некоторых лизосомных ферментов. Накопление аномальных метаболитов **в клетках** доказывают с помощью **биопсии**. Исследование биоптатов конъюнктивы дает больше информации, чем исследование биоптатов кожи, поскольку клеточный состав конъюнктивы более разнообразен. Исследование наличия и активности лизосомных ферментов **в плазме** не всегда надежно, поскольку методы определения лизосомных ферментов не стандартизованы. Тем не менее таким путем диагностируют муколипидоз типа II (болезнь Леруа) и те лизосомные ферментопатии, на определении которых специализируется данная лаборатория.

В. Неврологическое и офтальмологическое обследование во многих случаях играет решающую роль в диагностике наследственных нарушений обмена веществ. Специальные методы: анализ слуховых, зрительных и соматосенсорных вызванных потенциалов; определение скорости распространения возбуждения; ЭМГ. Часто применяются КТ и МРТ головы или ЭЭГ, но, по нашему мнению, эти исследования малоинформативны.

Г. Определение активности ферментов. Если известно, что нарушение метаболизма обусловлено дефектом только **одного** фермента, то выявление пониженной или отсутствующей активности этого фермента на фоне накопления его субстрата позволяет избежать долгих поисков и размышлений и сразу установить диагноз. К сожалению, в большей части случаев накопление одного и того же субстрата может быть обусловлено дефектом одного из **нескольких** ферментов, участвующих в последовательных превращениях субстрата. В таких ситуациях успешность лечения и надежность прогноза

зависят от точности выяснения дефекта. Самые частые причины ошибочных диагнозов — это небрежный анализ накапливающихся субстратов и недостаточное знание нормального метаболизма. Таким образом, если врач предполагает, что наследственное нарушение метаболизма обусловлено определенным ферментным дефектом, он должен непременно подтвердить свое предположение.

Д. Молекулярно-биологические исследования. За последние десятилетия выяснены генетические дефекты, лежащие в основе многих наследственных нарушений обмена веществ. Получены олигонуклеотидные зонды, позволяющие точно и быстро установить генетический дефект. Метод ПЦР дает возможность использовать следовые количества ДНК больного. Анализ ДНК незаменим, если определение активности фермента затруднено или невозможно, особенно при пренатальной диагностике, когда нельзя измерить накопление субстрата.

III. Лечение

А. Общие правила

1. Нарушения метаболизма малых молекул и энергетического обмена. Цель лечения: снижение накопления субстратов или восполнение недостающих продуктов реакции. Возможные подходы: коррекция уровней субстратов или продуктов либо коррекция активности соответствующих ферментов (см. табл. 36.5).

а. Диета с исключением определенных веществ — самый распространенный способ лечения. Он был впервые использован для лечения **галактоземии** и **фенилкетонурии**. При галактоземии назначают диету со сниженным содержанием галактозы, а при фенилкетонурии и большинстве других нарушений используют полусинтетические смеси. В США такие смеси выпускают лаборатории Mead—Johnson (Эвансвилл, Индиана) и Ross (Колумбус, Огайо). Неправильное использование смесей может вызвать нарушение питания, поэтому лечение лучше проводить под наблюдением врача. Диету подбирают строго индивидуально. Лечение угрожающих жизни состояний описано ниже (см. гл. 36, п. III.Б).

б. Метод **восполнения продукта** применяют для лечения **гликогенозов** (введение глюкозы) и **недостаточности пируватдегидрогеназы** (создание запаса липидов). При некоторых ферментопатиях, например при недостаточности пируватдегидрогеназы или пируваткарбоксилазы, требуется очень точный расчет количества восполняемого продукта. В противном случае лечение будет неэффективным.

в. Метод **регуляции уровня субстрата или его предшественника** заключается в применении лекарственных средств, направляющих обмен неметаболизируемых субстратов или их предшественников по обходному пути, что уменьшает нагрузку на дефектную ферментную систему. Например, для лечения **гипераммониемии** используют бензойную кислоту и фенилацетат натрия. Бензойная кислота экскретируется в виде бензоилглицина (гиппурата), а фенилацетат — в виде фенилацетилглутамина. При введении 1 моля бензойной кислоты из организма выводится 1 моль азота, а при введении 1 моля фенилацетата натрия — 2 моля азота. Синтез гиппурата и фенилацетилглутамина «отвлекает на себя» аммиак, который иначе вошел бы в цикл мочевины. Таким же образом лечат нарушения метаболизма органических кислот — **метилмалоновую ацидемию** и **гомоцистинурию**. В первом случае применяют левокарнитин, во втором — бетаин.

2. Витаминные добавки эффективны лишь при сохраненной чувствительности дефектной ферментной системы к витаминам. Назначают только тот витамин

(кофактор), который в норме участвует в нарушенной биохимической реакции. Такой подход возможен в двух случаях.

- а.** Если нарушение метаболизма обусловлено дефектом фермента, участвующего в синтезе **активной формы кофактора**. Пример — чувствительная к витамину В₁₂ **метилмалоновая ацидемия** (недостаточность кобаламинредуктазы). В норме витамин В₁₂ подвергается многоэтапному процессингу, после чего становится кофактором в реакции превращения метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА. При чувствительной к витамину В₁₂ метилмалоновой ацидемии процессинг витамина В₁₂ нарушен. Чтобы «обойти» дефектные этапы процессинга, вводят очень высокие дозы гидроксикобаламина (в 1000 раз больше суточной потребности) 2 раза в неделю.
- б.** Если каталитическая активность дефектного фермента частично сохранена и усиливается в присутствии избытка кофактора. Пример — чувствительная к витамину В₆ **гомоцистинурия** (недостаточность цистатионинсинтетазы); применяют большие дозы пиридоксина.

3. Заместительная терапия наследственных ферментопатий

- а. Ферментные препараты** применяют для лечения недостаточности аденозиндезаминазы (тяжелого комбинированного иммунодефицита) и недостаточности глюкозилцерамидазы (болезни Гоше). Таким образом можно лечить и другие заболевания, обусловленные дефектом одного известного фермента. Надо отметить, что стоимость такого лечения очень высока.
 - б. Трансплантацию** костного мозга и почек используют при некоторых лизосомных болезнях накопления. Трансплантацию печени применяют при тирозинемии типа I, болезни Вильсона и нарушениях цикла мочевины.
- 4. Генотерапия.** Этот метод лечения основан на введении нормального гена в клетки больного. В настоящее время генотерапию применяют для лечения недостаточности аденозиндезаминазы и недостаточности глюкозилцерамидазы.
- 5.** Разработаны экспериментальные модели и методы выявления многих наследственных ферментопатий: недостаточности гипоксантинфосфорибозилтрансферазы (синдром Леша—Найхана), фенилаланингидроксилазы (фенилкетонурия), орнитинкарбамоилтрансферазы, некоторых лизосомных болезней накопления. По-видимому, в ближайшее время будут разработаны новые методы лечения этих болезней.

Б. Лечение острых нарушений обмена веществ

- 1. Диагноз не установлен.** Острые, угрожающие жизни проявления наследственных нарушений метаболизма требуют немедленных и решительных лечебных мероприятий, даже если диагноз неясен. Лечение корректируют после установления диагноза.
- а. Клиническая картина** наследственных нарушений метаболизма у новорожденных обусловлена полиорганной недостаточностью и сходна с клинической картиной при других неотложных состояниях (например, при сепсисе). Отмечаются заторможенность, сонливость, раздражительность, частое поверхностное дыхание, повышенная возбудимость или судороги, нарушение терморегуляции, метаболический ацидоз, гипогликемия и гипокальциемия. У детей старшего возраста и у взрослых даже при легких инфекциях и других стрессах усиливаются неврологическая симптоматика, сонливость, ацидоз; в некоторых случаях возникает гипогликемия. Нередко больным с наследственными нарушениями метаболизма ошибочно устанавливают диагноз синдрома Рейе. Поэтому всех больных с характерной для этого синдрома клинической картиной

(сонливость или кома, гепатомегалия, жировая дистрофия печени, гипераммониемия, гипогликемия, повышение активности АлАТ и АсАТ в плазме) необходимо обследовать на предмет наследственных нарушений метаболизма.

б. Для установления или подтверждения диагноза берут кровь, мочу или проводят биопсию пораженных тканей. Стараются взять материал до начала лечения. Если больного спасти не удалось, кровь и образцы пораженных тканей быстро замораживают и хранят при -70°C для будущих исследований.

в. Принципы лечения больных всех возрастных групп одинаковы, но конкретные рекомендации зависят от возраста и состояния больного.

1) В большинстве случаев необходимо исключить белок из рациона. Чтобы свести к минимуму потери эндогенного белка и затормозить глюконеогенез, назначают парентеральное или зондовое питание. Больной должен получать достаточное количество калорий в виде углеводов и жиров. Если возникает гипергликемия, назначают инсулин.

2) При метаболическом ацидозе определяют уровень лактата в плазме, поскольку лактацидоз может усиливаться при избыточном введении глюкозы. В таких случаях глюкозу назначают в количестве, обеспечивающем нормогликемию, и увеличивают содержание жира в рационе.

3) Бикарбонат вводят в дозах, достаточных для поддержания его концентрации в плазме на уровне 10 мэкв/л или выше. При угрозе смерти мозга или его необратимого повреждения проводят перитонеальный диализ или обменное переливание крови. При диализе проводят не меньше одного замещения ОЦК в час, используя диализат с осмоляльностью вдвое выше нормальной. Обменное переливание крови неэффективно в случаях, когда накапливающиеся токсические метаболиты не связываются с белками плазмы. Если состояние продолжает ухудшаться, вводят большие дозы всех водорастворимых витаминов (в 1000 раз больше суточной потребности). При лактацидозе витаминная смесь должна содержать биотин. Гемодиализ небезопасен из-за непредсказуемого перераспределения жидкости в организме. После установления окончательного или предположительного диагноза начинают целенаправленное лечение.

2. Диагноз установлен. Безбелковое питание, которое назначают при острых нарушениях метаболизма, опасно тем, что распад эндогенного белка приводит к накоплению тех аминокислот, катаболизм которых нарушен. После установления диагноза для коррекции уровней аминокислот в плазме применяют аминокислотные смеси, составленные с учетом уже известного нарушения. Эти смеси вводят в/в или через назогастральный зонд.

а. При **болезни кленового сиропа** применяют смесь аминокислот с разветвленным радикалом (лейцина, изолейцина и валина). Эти аминокислоты получают из натуральных продуктов. Периодически определяют концентрацию аминокислот в плазме и корректируют содержание лейцина, изолейцина и валина в питательной смеси. У грудных детей потребление аминокислот в пересчете на азот должно быть не менее 1,5 г/кг/сут, а в старшем возрасте — 1 г/кг/сут. Напомним, что 1 г азота содержится в 6,25 г белка.

б. При **нарушениях цикла мочевины** используют смеси незаменимых аминокислот. Их назначают в небольших количествах, чтобы не допустить гипераммониемии. Смеси незаменимых аминокислот для в/в введения не выпускаются, поэтому их назначают внутрь. Нужное количество аминокислот можно растворить в очень небольшом объеме. Иногда для длительной

инфузионной терапии требуются самодельные аминокислотные смеси, которые готовят из имеющихся в продаже нетоксичных кристаллических аминокислот. Эти смеси можно получить также в некоторых центрах, специализирующиеся на лечении наследственных нарушений метаболизма.

в. Гипераммониемия, не связанная с первичным нарушением метаболизма аминокислот, требует особого подхода. При уровне аммиака 500 мкг%, угрожающем поражением ЦНС, проводят перитонеальный диализ. Постоянно контролируют ВЧД. У новорожденных применяют неинвазивные методы мониторинга или наблюдают за родничком. У детей старшего возраста иногда требуется измерение ВЧД с помощью субдуральной или субарахноидальной канюли-болта. Лечение: осмотические средства (маннитол); снижение объема внеклеточной жидкости (диализ); барбитуратная кома (эффективность не доказана); ИВЛ в режиме гипервентиляции. Предполагают, что ИВЛ в режиме гипервентиляции способствует переходу аммиака в клетки. Поэтому такой метод лечения надо применять с осторожностью. Назначают в/в инфузию бензойной кислоты (в виде бензоата натрия) в дозе 500 мг/кг/сут (можно вводить нагрузочную дозу 500 мг/кг в течение 1 ч) и фенилацетата натрия в дозе 250—500 мг/кг/сут. После снижения уровня аммиака дозу бензойной кислоты уменьшают до 250 мг/кг/сут, а фенилацетат отменяют (чтобы персонал не страдал от неприятного запаха препарата).

г. Аргинин — один из продуктов цикла мочевины. Аргинин в норме не относится к незаменимым аминокислотам, но почти при всех нарушениях цикла мочевины он образуется в недостаточном количестве. При подозрении на нарушение цикла мочевины всегда назначают аргинин в дозе 1 ммоль/кг/сут. При **цитруллинемии** и, особенно, **аргининяктарной ацидемии** аргинин в дозах до 6 ммоль/кг/сут устраняет гипераммониемию. Для в/в введения можно использовать аргинина гидрохлорид, который обычно применяют при исследовании секреции СТГ (1 ммоль аргинина соответствует 0,21 г аргинина гидрохлорида). Надо помнить, что в/в введение аргинина может вызвать гиперхлоремический ацидоз.

В. Длительное лечение. Общие правила такие же, как при лечении острых нарушений метаболизма. Ограничивают прием субстратов и вводят продукты нарушенных биохимических реакций; ограничивают прием белка или других метаболитов; поддерживают максимальную активность фермента; стараются избежать усиления катаболизма. Лечение назначает и контролирует специалист по наследственным нарушениям обмена веществ.

1. Гиперфенилаланинемии. Гиперфенилаланинемии — очень хорошо изученная группа заболеваний. Все они обусловлены нарушениями обмена фенилаланина. На примере этих болезней удобнее всего объяснять принципы диагностики и лечения наследственных нарушений обмена веществ.

а. Схема метаболизма фенилаланина представлена на рис. 36.1. У большинства больных с гиперфенилаланинемией имеется частичная или полная недостаточность апофермента фенилаланингидроксилазы. Примерно у 1% больных нарушен синтез или восстановление дигидробиоптерина — кофактора фенилаланингидроксилазы. Восстановленная форма кофактора, тетрагидробиоптерин, участвует также в гидроксировании тирозина и триптофана с образованием L-ДОФА и серотонина. Недостаточность фермента приводит к дефициту этих медиаторов, который проявляется другим заболеванием, труднее поддающимся лечению. Поэтому у всех больных с гиперфенилаланинемией необходимо определять не только активность фермента, но и уровень кофактора.

- б.** Полная недостаточность фенилаланингидроксилазы обычно сопровождается значительным повышением концентрации фенилаланина в плазме (> 1200 ммоль/л) и требует пожизненного ограничения приема фенилаланина с пищей, чтобы его уровень не превышал 600 ммоль/л. Это **классическая фенилкетонурия**. При частичной недостаточности фенилаланингидроксилазы накапливается меньше фенилаланина. Цель лечения: снизить уровень фенилаланина до 600 ммоль/л (по возможности еще ниже).
- в. Лечение.** Ограничивают прием фенилаланина с пищей; назначают вегетарианскую диету с добавлением белковых или аминокислотных смесей, не содержащих фенилаланин либо содержащих его в небольших количествах. Белковые или аминокислотные смеси должны включать достаточно незаменимых аминокислот.
- г.** Ранее было принято прекращать диетотерапию начиная с 6 лет (поскольку головной мозг наиболее чувствителен к токсическому действию фенилаланина именно до этого возраста). В последнее время установлено, что головной мозг страдает от избытка фенилаланина на протяжении всей жизни, поэтому диету не отменяют. Правильное лечение позволяет предупредить умственную отсталость и сохранить работоспособность. Прогнозировать отдаленные последствия заболевания (через 20—30 лет) трудно.
- д.** Разработка и широкое внедрение методов лечения фенилкетонурии привели к тому, что многие больные женщины достигли детородного возраста. У детей таких женщин нередко наблюдаются микроцефалия и врожденные пороки сердца; повышен риск умственной отсталости. Поскольку дети женщин с фенилкетонурией являются носителями только одного рецессивного мутантного гена фенилаланингидроксилазы, нарушения развития у них объясняются повышенным уровнем фенилаланина в крови беременной (**материнская фенилкетонурия**). Уровень фенилаланина, безопасный для беременной и не препятствующий нормальному постнатальному развитию, может быть опасным для плода. Поэтому концентрация фенилаланина в плазме беременной не должна превышать 350 ммоль/л. Беременным с фенилкетонурией назначают диету с ограничением фенилаланина.

Литература

1. Fernandes J, Saudubray J-M, Tada K (eds), Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. Heidelberg: Springer, 1990.
2. McKusick VA. Mendelian Inheritance in Man (10th ed). Baltimore: Johns Hopkins Press, 1992.
3. Scriver CR, et al (eds). The Metabolic Basis of Inherited Disease (6th ed). New York: McGraw-Hill, 1989.

Глава 37. Гликогенозы

Д. Вулфсдорф, Д. Криглер-младший

I. Общие сведения. Под этим названием объединяют синдромы, обусловленные наследственными дефектами ферментов, участвующих в синтезе или расщеплении гликогена. Все эти дефекты приводят к нарушениям накопления гликогена в разных тканях, особенно в печени и мышцах.

A. Структура гликогена. Гликоген — единственный резервный полисахарид — содержится во всех клетках. Это сильно разветвленный полимер, состоящий из остатков глюкозы. На 10 остатков глюкозы приходится в среднем одна боковая цепь. В главных и боковых цепях гликогена остатки глюкозы соединены альфа-1,4-гликозидными связями. В местах ветвления образуются альфа-1,6-гликозидные связи. Основные депо гликогена — печень и скелетные мышцы. При употреблении большого количества углеводов содержание гликогена в печени составляет 5 г на 100 г сырого веса, в мышцах — 2 г на 100 г. Поскольку общий вес мышц больше веса печени, основной запас гликогена содержится в скелетных мышцах.

B. Метаболизм гликогена (см. рис. 37.1)

1. Синтез гликогена. Исходное вещество для синтеза гликогена — глюкозо-6-фосфат. Глюкозо-6-фосфат образуется главным образом из глюкозы путем ее фосфорилирования. В печени, мышцах и других тканях эту реакцию катализирует гексокиназа. В печени имеется особая форма гексокиназы — глюкокиназа, которая вступает в действие только при сильном повышении концентрации глюкозы в крови. Глюкозо-6-фосфат может синтезироваться и из неуглеводных субстратов глюконеогенеза (лактата, пирувата, аминокислот). В мышцах глюкозо-6-фосфат синтезируется преимущественно из глюкозы крови. Печень способна к интенсивному глюконеогенезу, особенно после мышечной работы, когда в крови накапливается много лактата. Глюкозо-6-фосфат превращается в глюкозо-1-фосфат, из которого синтезируются цепи гликогена. Образование альфа-1,4-связей катализирует **гликогенсинтетаза**; для образования альфа-1,6-связей необходим **1,4-альфа-глюкан-ветвящий фермент**.

Глюкозо-6-фосфат превращается не только в гликоген. В печени при гидролизе глюкозо-6-фосфата образуется глюкоза. Эта реакция катализируется глюкозо-6-фосфатазой. Другие пути метаболизма глюкозо-6-фосфата: гликолиз (при этом образуются пируват и лактат) и пентозофосфатный путь (при этом образуется рибозо-5-фосфат). В норме между всеми процессами метаболизма глюкозо-6-фосфата поддерживается равновесие.

2. Расщепление гликогена (гликогенолиз) включает несколько этапов. Сначала **фосфорилаза** последовательно отщепляет остатки глюкозы от концов боковых цепей гликогена. При этом фосфорилируются альфа-1,4-связи и образуются молекулы **глюкозо-1-фосфата**. Фосфорилаза атакует боковую цепь до тех пор, пока не дойдет до точки, отстоящей на 4 остатка глюкозы от места ветвления (т. е. от альфа-1,6-связи). Затем вступает в действие **система отщепления боковых цепей гликогена**. Первый фермент этой системы — **4-альфа-D-глюканотрансфераза** — отщепляет 3 из 4 остатков глюкозы и переносит их на свободный конец другой боковой цепи. Второй фермент — **амило-1,6-глюкозидаза** — отщепляет от главной цепи четвертый остаток глюкозы. После этого главная цепь гликогена становится доступной для фосфорилазы. В реакции, катализируемой амило-1,6-глюкозидазой, образуется **глюкоза**. У здоровых людей

при голодании до 8% гликогена печени расщепляется амило-1,6-глюкозидазой до глюкозы, а 92% гликогена расщепляется фосфорилазой до глюкозо-1-фосфата. Под действием **фосфоглюкомутазы** глюкозо-1-фосфат превращается в глюкозо-6-фосфат, при гидролизе которого в печени образуется глюкоза, поступающая в кровь. Таким образом, основное количество глюкозы при голодании образуется в печени из глюкозо-6-фосфата.

II. Классификация, биохимическая и клиническая характеристика гликогенозов.

Общепринятая номенклатура гликогенозов пока не разработана. Мы используем классификацию, построенную по хронологическому принципу: типы гликогенозов обозначаются римскими цифрами и располагаются в порядке открытия синдромов и соответствующих ферментных дефектов. Названия типов гликогенозов, их синонимы и важнейшие характеристики (ферментные дефекты, способы наследования, особенности структуры и накопления гликогена) приведены в табл. 37.1. В этой же таблице перечислены ткани и клетки, в которых легче всего выявляются ферментные дефекты.

Некоторые типы гликогенозов (0, I, III, VI, IX) сопровождаются тяжелой **гипогликемией голодания**. Поэтому эндокринологи чаще всего сталкиваются именно с этими типами гликогенозов. Клинические проявления и биохимические нарушения при гликогенозах, сопровождающихся гипогликемией голодания, перечислены в табл. 37.2.

III. Гликогенозы, сопровождающиеся гипогликемией голодания

A. Недостаточность гликогенсинтетазы (гликогеноз типа 0)

1. Патогенез. Это очень редкое заболевание обусловлено отсутствием активности гликогенсинтетазы в печени. У больных с гликогенозом типа 0 содержание гликогена в печени через 4—6 ч после еды в 10 раз ниже, чем у здоровых людей. Наследование аутомно-рецессивное. Из-за нарушения синтеза гликогена основное количество глюкозы превращается в лактат в ходе гликолиза. Глюкагон стимулирует глюконеогенез и приводит к превращению лактата в глюкозу.

2. Клиническая картина. Если больной не поел перед сном, вскоре после пробуждения возникает гипогликемия. Для гликогеноза типа 0 характерно своеобразное нарушение метаболизма — тяжелая гипогликемия с кетоацидозом утром натощак и гипергликемия с лактацидозом днем после еды. Печень не увеличена. Гликогеноз типа 0 следует заподозрить у любого ребенка с гипогликемией голодания.

3. Лабораторная диагностика

а. Обязательные исследования. Определяют концентрацию глюкозы, кетоновых тел и лактата натощак и после еды. Характерный признак гликогеноза типа 0 — гипогликемия с кетоацидозом натощак, гипергликемия и лактацидоз после еды.

б. Провокационные пробы. Прием глюкозы в дозе 1,75 г/кг утром натощак вызывает гипергликемию и лактацидоз, а прием аланина (500 мг/кг) повышает уровень глюкозы, но не влияет на уровень лактата. Введение глюкагона (30 мкг/кг, в/м) утром натощак не влияет на уровень глюкозы; введение глюкагона через 3 ч после приема богатой углеводами пищи снижает уровень лактата и значительно повышает уровень глюкозы.

в. Специальные исследования. Производят биопсию печени и скелетных мышц, а также получают эритроциты и фибробласты кожи для определения активности гликогенсинтетазы. Активность фермента в печени не определяется, но обнаруживается в мышцах, эритроцитах и фибробластах.

4. Лечение. Цель лечения — предупредить тяжелую гипогликемию. Назначают диету, богатую белками и углеводами. Питание должно быть частым (каждые 4 ч). Белки

служат источником аминокислот — субстратов глюконеогенеза; они уменьшают углеводную нагрузку, приводящую к гипергликемии и лактацидозу. Такая диета предотвращает гипогликемию и кетоацидоз натошак, уменьшает гипергликемию и лактацидоз после еды и способствует ускорению роста.

Б. Гликогенотип I

Эта болезнь была описана Гирке в 1929 г., однако ферментный дефект был установлен Кори только в 1952 г. Гликогенотип I встречается у 1 из 200 000 новорожденных. Заболеваемость мальчиков и девочек одинакова. Наследование аутосомно-рецессивное.

1. Патогенез

- а.** Заболевание обусловлено дефектами **ферментной системы печени, превращающей глюкозо-6-фосфат в глюкозу**. Нарушается как гликогенолиз, так и глюконеогенез, что приводит к гипогликемии голодания с лактацидозом, гиперурикемией и гипертриглицеридемией. В печени накапливается избыток гликогена.
- б.** Ферментная система, превращающая глюкозо-6-фосфат в глюкозу, содержит не менее 5 субъединиц: глюкозо-6-фосфатазу (катализирует гидролиз глюкозо-6-фосфата в просвете эндоплазматического ретикулума), регуляторный Ca^{2+} -связывающий белок и белки-переносчики (транслоказы) T_1 , T_2 и T_3 , которые обеспечивают переход глюкозо-6-фосфата, фосфата и глюкозы через мембрану эндоплазматического ретикулума.
- в.** Дефект **глюкозо-6-фосфатазы** (гликогенотип **Ia**) и дефект **глюкозо-6-фосфат-транслоказы** (гликогенотип **Ib**) проявляются сходными клиническими и биохимическими нарушениями. Чтобы подтвердить диагноз и точно установить ферментный дефект, необходима биопсия печени и исследование активности глюкозо-6-фосфатазы (см. гл. 37, п. III.Б.3.в).

2. Клиническая картина

- а.** Клинические проявления у новорожденных, грудных детей и детей старшего возраста неодинаковы. Причина — различия рациона и режима питания в этих возрастных группах.
 - 1)** Иногда в первые дни и недели жизни возникает **гипогликемия голодания**, однако в большей части случаев болезнь протекает бессимптомно, поскольку грудной ребенок часто питается и получает достаточное количество глюкозы. Нередко болезнь диагностируют через несколько месяцев после рождения, когда у ребенка обнаруживают **увеличение живота и гепатомегалию**. Бывают одышка и субфебрильная температура без признаков инфекции. Одышка вызвана гипогликемией и лактацидозом из-за недостаточной продукции глюкозы. Когда интервалы между кормлениями увеличиваются и ребенок начинает спать ночью, появляются симптомы гипогликемии, особенно по утрам. Тяжесть и длительность гипогликемии постепенно увеличиваются, что приводит к системным метаболическим нарушениям.
 - 2)** Если лечение не проводят, изменяется **внешность** ребенка. Характерны гипотрофия мышц и скелета, задержка роста и физического развития, отложение жира под кожей. Ребенок становится похож на больного с синдромом Кушинга. Развитие познавательных и социальных навыков не страдает, если только повторные приступы гипогликемии не вызвали повреждения головного мозга. Если ребенок не получает достаточного количества углеводов и гипогликемия голодания сохраняется, то задержка роста и физического развития становится резко выраженной. Некоторые дети с гликогенотипом I умирают от легочной гипертензии.

- 3) Нарушение функции тромбоцитов проявляется повторными носовыми **кровотечениями** или кровоточивостью после стоматологических и других хирургических вмешательств. Отмечаются нарушения адгезии и агрегации тромбоцитов; нарушено также высвобождение АДФ из тромбоцитов в ответ на адреналин и контакт с коллагеном. Тромбоцитопатия вызвана системными метаболическими нарушениями; после лечения она исчезает.
 - 4) УЗИ и экскреторная урография выявляют **увеличение почек**. У большинства больных выраженных нарушений функции почек не бывает, отмечается лишь повышение СКФ. В очень тяжелых случаях может развиваться тубулопатия с глюкозурией, фосфатурией, гипокалиемией и аминоацидурией (как при синдроме Фанкони). У подростков иногда наблюдается альбуминурия, а у молодых людей часто развивается тяжелое поражение почек с протеинурией, повышением АД и падением клиренса креатинина, обусловленное фокально-сегментарным гломерулосклерозом и интерстициальным фиброзом. Эти нарушения приводят к терминальной почечной недостаточности.
 - 5) Селезенка не увеличена.
 - 6) Без лечения резко возрастают уровни свободных жирных кислот, триглицеридов и апопротеина С-III, который участвует в транспорте триглицеридов и богатых триглицеридами липопротеидов. Уровни фосфолипидов и холестерина повышаются умеренно. Очень высокий уровень триглицеридов обусловлен их чрезмерной продукцией в печени и снижением их периферического метаболизма из-за снижения активности липопротеидлипазы. **При тяжелой гиперлиппротеидемии** на разгибательных поверхностях конечностей и ягодицах могут появляться **эруптивные ксантомы**.
 - 7) Отсутствие лечения или неправильное лечение приводят к **задержке роста и полового развития**.
 - 8) **Аденомы печени** по неизвестным причинам возникают у многих больных, обычно в возрасте 10—30 лет. Аденомы могут малигнизироваться, возможны кровоизлияния в аденому. На скинтиграммах печени аденомы выглядят как участки пониженного накопления изотопа. Для обнаружения аденом применяют УЗИ. При подозрении на злокачественный рост более информативны МРТ и КТ, позволяющие проследить превращение небольшого четко отграниченного новообразования в более крупное, с размытыми краями. Рекомендуется периодически измерять уровень альфа-фетопротеина в сыворотке (это маркер печеночноклеточного рака).
 - 9) С возрастом тяжесть гипогликемии голодания уменьшается. Вес тела растет быстрее, чем вес головного мозга, поэтому соотношение между скоростью продукции и утилизации глюкозы становится более выгодным. Скорость продукции глюкозы возрастает за счет активности амило-1,6-глюкозидазы в печени и мышцах. В результате уровень глюкозы натощак постепенно повышается.
- б. Клинические проявления гликогеноза типа Ia и типа Ib одинаковы, но **при гликогенозе типа Ib** наблюдается постоянная или преходящая **нейтропения**. В тяжелых случаях развивается **агранулоцитоз**. Нейтропения сопровождается дисфункцией нейтрофилов и моноцитов, поэтому повышается риск стафилококковых инфекций и кандидоза. У некоторых больных возникает воспалительное заболевание кишечника, напоминающее болезнь Крона.

3. Лабораторная диагностика

а. Обязательные исследования. Измеряют уровни глюкозы, лактата, мочевой кислоты и активность ферментов печени натошак. У новорожденных и грудных детей с гликогенозом типа I уровень глюкозы в крови после 3—4-часового голодания падает до 2,2 ммоль/л и ниже. Если продолжительность голодания превышает 4 ч, уровень глюкозы почти всегда меньше 1,1 ммоль/л. Гипогликемия сопровождается значительным повышением уровня лактата и метаболическим ацидозом. Сыворотка обычно мутная или похожа на молоко из-за очень высокого содержания триглицеридов и умеренно повышенного содержания холестерина. Отмечаются также гиперурикемия и повышение активности АсАТ и АлАТ.

б. Провокационные пробы

1) Чтобы отличить гликогеноз типа I от других гликогенозов и точно определить ферментный дефект, у грудных детей и детей старшего возраста **измеряют уровень метаболитов** (глюкозы, свободных жирных кислот, кетоновых тел, лактата и мочевой кислоты) и **гормонов** (инсулина, глюкагона, адреналина, кортизола и СТГ) натошак и после приема глюкозы.

Схема исследования: ребенку дают глюкозу внутрь в дозе 1,75 г/кг, затем каждые 1—2 ч берут кровь. В каждой пробе быстро измеряют концентрацию глюкозы. Последнюю пробу берут не позже чем через 6 ч после приема глюкозы либо в тот момент, когда концентрация глюкозы снизилась до 2,2 ммоль/л.

2) Проба с глюкагоном. Глюкагон вводят в/м или в/в струйно в дозе 30 мкг/кг (но не более 1 мг) через 4—6 ч после еды или приема глюкозы (см. гл. 37, п. Ш.Б.3.б.1). Кровь для определения глюкозы и лактата берут за 1 мин до инъекции глюкагона и через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 мин после инъекции. При гликогенозе типа I глюкагон не повышает либо незначительно повышает уровень глюкозы, тогда как исходно повышенный уровень лактата продолжает нарастать (см. табл. 37.2).

в. Специальные исследования

1) Проводят биопсию печени, исследуют гликоген. Содержание гликогена сильно увеличено, но структура его нормальная.

2) Чтобы точно установить ферментный дефект, лежащий в основе гликогеноза типа I, измеряют активность глюкозо-6-фосфатазы в цельных и разрушенных микросомах печени (по образованию глюкозы и фосфата из глюкозо-6-фосфата). Микросомы разрушают повторным замораживанием и оттаиванием биоптата. При гликогенозе типа Ia активность глюкозо-6-фосфатазы не определяется ни в цельных, ни в разрушенных микросомах. При гликогенозе типа Ib активность глюкозо-6-фосфатазы в разрушенных микросомах нормальная, а в цельных микросомах отсутствует или сильно снижена (поскольку дефектная глюкозо-6-фосфат-транслоказа не переносит глюкозо-6-фосфат через мембраны микросом). В последнее время для диагностики гликогенозов применяют методы молекулярной биологии (выявление генетического дефекта путем ПЦР и последующей гибридизации со специфическими олигонуклеотидами). Все эти методики доступны только специализированным лабораториям. Мы даем координаты двух таких лабораторий: Dr. YT Chen, Division of Genetics and Metabolism, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, U.S.A.; Dr. R Grier, Biocemical Genetics Laboratory, Nemours Children's Clinic, Jacksonville, Florida, U.S.A.

4. Лечение. Метаболические нарушения при гликогенозе типа I, обусловленные недостаточной продукцией глюкозы, возникают уже через несколько часов после

еды, а при длительном голодании значительно усиливаются. Поэтому лечение гликогеноза типа I сводится к частому кормлению ребенка. Цель лечения — предупредить падение концентрации глюкозы в крови ниже 4,2 ммоль/л — порогового уровня, при котором происходит стимуляция секреции контринсулярных гормонов. Если ребенок своевременно получает достаточное количество глюкозы, размеры печени уменьшаются, лабораторные показатели приближаются к норме, кровоточивость исчезает, рост и психомоторное развитие нормализуются.

а. Восполнение потребности в глюкозе

1) Скорость продукции глюкозы (при гликогенолизе и глюконеогенезе) у здоровых людей выражается формулой: $y = 0,0014(x^3) - 0,214(x^2) + 10,411(x) - 9,084$, где y — скорость образования глюкозы, мг/мин; x — вес, кг.

По этой формуле можно приблизительно рассчитать количество глюкозы, необходимое больному гликогенозом типа I. Для коррекции количества глюкозы и схемы лечения каждые 3—6 мес определяют лабораторные показатели, перечисленные в гл. 37, п. Ш.Б.3.а.

2) Глюкозу или содержащие ее полимеры дают ребенку круглосуточно с небольшими интервалами либо вводят непрерывно через назогастральный зонд или гастростому. Начиная с 6—8 мес применяют частое кормление сырым кукурузным крахмалом.

3) **Грудным детям** дают питательные смеси или молоко, содержащие глюкозу в количестве, рассчитанном по формуле; днем — каждые 2—3 ч, ночью — каждые 3 ч. Если ночные кормления затруднительны, смеси или молоко вводят через назогастральный зонд инфузионным насосом или (при непереносимости такого лечения) через гастростому.

4) **Сырой кукурузный крахмал** создает запас глюкозы в кишечнике, откуда она медленно всасывается в кровь, поэтому применение сырого крахмала позволяет обойтись без частого круглосуточного кормления и зондового питания. Кормление сырым крахмалом дает хорошие результаты начиная с 8-месячного возраста. Крахмал размешивают в подслащенной воде, молоке или питательной смеси и дают каждые 3—5 ч днем и каждые 4—5 ч ночью. Нужно количество крахмала рассчитывают по формуле. Схему лечения периодически корректируют.

5) Правильное лечение предотвращает или устраняет **гиперурикемию и гиперлипопротеидемию**. Если гиперурикемия сохраняется, назначают ингибитор ксантиноксидазы аллопуринол (5—10 мг/кг/сут внутрь в 3 приема). Гиполипидемические средства (никотиновую кислоту или, при ее непереносимости, гемфиброзил) для длительного лечения гликогеноза типа I применяют редко. Их назначают в тех случаях, когда диетотерапия не устраняет тяжелую гиперлипопротеидемию, угрожающую развитием острого панкреатита или атеросклероза.

б. Общее количество пищи определяется в основном аппетитом ребенка. **Общая калорийность пищи** не ограничивается, если только нет чрезмерной прибавки в весе. Пища должна содержать белки, жиры, минеральные соли и витамины в количествах, необходимых для нормального роста ребенка. Основные источники этих веществ — молочные продукты и фрукты. Поскольку молоко и фрукты содержат, соответственно, галактозу и фруктозу, их рекомендуется давать **в умеренных количествах**. На долю жиров должно приходиться не более 20% общей калорийности пищи. Калорийность жиров должна быть поровну распределена между мононенасыщенными, полиненасыщенными и насыщенными

жирными кислотами. Холестерин ограничивают до 300 мг/сут. Углеводы (преимущественно полисахариды) должны составлять 60—65% общей калорийности. **На долю сырого кукурузного крахмала должно приходиться 30—45% общей калорийности пищи.**

В. Гликогеноз типа III

1. Патогенез. Причина заболевания — дефект амило-1,6-глюкозидазы (см. гл. 37, п. I.Б.2). Поскольку боковые цепи гликогена полностью не отщепляются, главные цепи оказываются недоступными для фосфорилазы. В результате продукция глюкозы резко снижается, в печени и других органах накапливается остаточный декстрин. Наследование аутосомно-рецессивное. Предполагают, что гликогеноз типа III может быть обусловлен дефектом 4-альфа-D-глюканотрансферазы либо сочетанием дефектов амило-1,6-глюкозидазы и 4-альфа-D-глюканотрансферазы.

2. Клиническая картина

а. Новорожденные, грудные дети и дети младшего возраста. Продукция глюкозы при гликогенозе типа III нарушена не полностью, поскольку глюкоза образуется под действием фосфорилазы из боковых цепей гликогена, а также путем глюконеогенеза. Поэтому клинические проявления гликогенозов типа III и типа I существенно различаются.

1) Дети с гликогенозом типа III способны переносить более длительное голодание, чем дети с гликогенозом типа I, и гипогликемия у них не такая тяжелая. У новорожденных и грудных детей гликогеноз типа III нередко протекает бессимптомно, а нарушения режима кормления и сопутствующие инфекции не приводят к таким тяжелым последствиям, как при гликогенозе типа I.

2) У грудных детей с гликогенозом типа III при голодании отмечается **выраженная кетонемия. Уровни лактата и мочевой кислоты** в плазме остаются нормальными, поскольку гликолиз в печени не усиливается, а глюконеогенез не нарушен. Напротив, при гликогенозе типа I уровень кетоновых тел не повышается или повышается незначительно (несмотря на увеличение содержания свободных жирных кислот), а уровни лактата и мочевой кислоты сильно возрастают.

3) **Гиперлиппротеидемия** при гликогенозе типа III выражена меньше, чем при гликогенозе типа I.

4) Характерны задержка роста и гепатомегалия. У детей 4—6 лет с фиброзом печени отмечается **спленомегалия**. Почки не увеличены, их функция не нарушена. У 70% больных детей наблюдается мышечная слабость, обусловленная накоплением остаточного декстрина в мышцах. С возрастом миопатия исчезает, но у части больных она прогрессирует. Накопление остаточного декстрина в миокарде приводит к кардиомиопатии.

б. Дети старшего возраста и взрослые. С возрастом проявления болезни обычно исчезают, но у части больных прогрессирует миопатия. Тяжелая миопатия и кардиомиопатия наблюдаются между 20 и 40 годами. Размеры печени уменьшаются и в пубертатном периоде нормализуются, однако в большей части случаев при биопсии обнаруживают фиброз печени, а у некоторых больных развивается цирроз. Без лечения задерживаются рост и половое развитие.

3. Лабораторная диагностика

а. Обязательные исследования. Определяют уровни глюкозы и других метаболитов, а также активность ферментов печени натошак. Для гликогеноза типа III характерны гипогликемия, кетонемия, умеренная гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия; уровни лактата и мочевой кислоты нормальные.

Активность АсАТ и АлАТ у детей постоянно повышена; у взрослых она в пределах нормы.

б. Провокационные пробы (см. гл. 37, п. III.Б.3.б). Введение глюкагона в/м или в/в в дозе 30 мкг/кг (максимум 1 мг) после ночного голодания не нормализует уровень глюкозы и не повышает уровень лактата. Если пробу проводят через 2 ч после приема богатой углеводами пищи (за это время удлиняются боковые цепи гликогена), уровень глюкозы возрастает.

в. Специальные исследования. Для окончательного диагноза определяют активность амило-1,6-глюкозидазы и 4-альфа-D-глюканотрансферазы в биоптатах печени или мышц. Исследование лейкоцитов ненадежно. Содержание гликогена в печени и мышцах значительно повышено, его структура нарушена: укорочены боковые цепи (остаточный декстрин).

4. Лечение. Из-за нарушения гликогенолиза продукция глюкозы недостаточна, поэтому у грудных детей и детей младшего возраста после ночного голодания возникает гипогликемия. Усиление глюконеогенеза приводит к снижению уровня аминокислот в плазме (они используются как субстраты глюконеогенеза). Таким образом, цель лечения — предупредить гипогликемию голодания и возместить дефицит аминокислот.

а. Прием необходимого количества глюкозы в виде сырого кукурузного крахмала (см. гл. 37, п. III.Б.4.а) в сочетании с диетой, содержащей достаточное количество белков и других питательных веществ, устраняет метаболические нарушения и задержку роста.

б. Больным с выраженной **задержкой роста и тяжелой миопатией** показано непрерывное ночное зондовое питание смесью, содержащей глюкозу, олигосахариды и аминокислоты, и частый прием **богатой белком** пищи в дневное время.

Г. Гликогенозы, обусловленные дефектами системы фосфорилазы

1. Патогенез. Фосфорилаза последовательно отщепляет остатки глюкозы от концов боковых цепей гликогена. Количество глюкозы, образующееся таким путем, составляет 92% общего количества глюкозы, образующегося при гликогенолизе. В печени, мышцах и других тканях и клетках есть две формы фосфорилазы — неактивная (фосфорилаза b) и активная (фосфорилаза a). Фосфорилаза b превращается в фосфорилазу a под действием **киназы фосфорилазы**. Активатором киназы фосфорилазы является протеинкиназа A. В свою очередь, активность протеинкиназы A регулируется глюкагоном и другими контринсулярными гормонами. Гликогеноз может быть обусловлен дефектом любого из перечисленных ферментов, но чаще всего причиной болезни служит дефект фосфорилазы или киназы фосфорилазы. При всех гликогенозах этой группы содержание гликогена в печени повышено, но структура его нормальная.

2. Классификация

а. Гликогеноз типа VI (дефект фосфорилазы в печени). Активность фосфорилазы в печени, эритроцитах и лейкоцитах не выявляется; в скелетных мышцах и в миокарде активность фермента нормальная. Наследование аутосомно-рецессивное.

б. Гликогеноз типа IXa (дефект киназы фосфорилазы в печени и мышцах). Активность киназы фосфорилазы в печени, эритроцитах и лейкоцитах не выявляется; в мышцах не выявляется или снижена. Наследование аутосомно-рецессивное.

- в. Гликогеноз типа IXb** (дефект альфа-субъединицы киназы фосфорилазы). Активность киназы фосфорилазы в печени не выявляется, в эритроцитах и лейкоцитах не выявляется или снижена. В мышцах активность фермента нормальная. Болезнь наследуется сцепленно с X-хромосомой. Гликогеноз типа IXb — один из самых распространенных типов гликогеноза.
- 3. Клиническая картина.** У грудных детей гипогликемия возникает только при длительном голодании. Кетонемия натошак менее выражена, чем при гликогенозе типа III. Лактацидоз бывает редко. Первые и наиболее характерные проявления заболевания — гепатомегалия и увеличение живота. Если ферментный дефект затрагивает мышцы, то из-за мышечной гипотонии задерживаются рост и психомоторное развитие. С возрастом клинические и биохимические нарушения постепенно исчезают.
- 4. Лабораторная диагностика.** Гипогликемия нехарактерна, уровни лактата и мочевой кислоты в плазме нормальные. Иногда отмечаются умеренная гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия и повышение активности АлАТ и АсАТ. При голодании отмечается кетоацидоз. Введение глюкагона после ночного голодания повышает уровень глюкозы, а уровень лактата не изменяется. Дефект киназы фосфорилазы нельзя отличить от дефекта фосфорилазы по выраженности реакции на глюкагон, поэтому для дифференциальной диагностики гликогенозов типа VI и IXa или IXb нужно измерить активность киназы фосфорилазы в эритроцитах или лейкоцитах. Биопсия печени не требуется.
- 5. Лечение.** Большинству больных лечение не требуется. Если у ребенка отмечается гипогликемия утром натошак, рекомендуют прием небольших количеств богатой углеводами пищи непосредственно перед сном. Способы терапии, направленные на устранение ферментных дефектов, пока не разработаны. Предполагают, что для устранения гепатомегалии, снижения уровня триглицеридов и ускорения роста у больных с дефектом фосфорилазы можно использовать декстротироксин (так как он активирует киназу фосфорилазы в печени). Такое лечение назначили нескольким детям с дефектом фосфорилазы. После длительного приема декстротирокина в дозе 0,165 мг/кг/сут у больных исчезла гепатомегалия, снизился уровень триглицеридов и нормализовалась скорость роста. Однако этот метод лечения не получил широкого распространения. Гепатомегалия обычно проходит без лечения в пубертатном периоде.

Литература

1. Aynsley-Green A, et al. The dietary treatment of glycogen synthetase deficiency. *Helv Paediatr Acta* 32:71, 1977.
2. Aynsley-Green A, et al. Hepatic glycogen synthetase deficiency. Definition of syndrome from metabolic and enzyme studies on a 9-year-old girl. *Arch Dis Child* 52:573, 1977.
3. Baker L, et al. Hyperfiltration and renal disease in glycogen storage disease, type 1. *Kidney Int* 35:1345, 1989.
4. Bier DM, et al. Measurement of "true" glucose production rates in infancy and childhood with 6,6-dideutero-glucose. *Diabetes* 26:1016, 1977.
5. Burchell A. Molecular pathology of glucose-6-phosphatase. *FASEB J* 4:2978, 1990.
6. Chen Y-T, et al. Renal disease in type 1 glycogen storage disease. *N Engl J Med* 318:7, 1988.
7. Chen Y-T, et al. Cornstarch therapy in type 1 glycogen storage disease. *N Engl J Med* 31:171, 1984.

8. Crigler JF, Jr, Folkman J. Glycogen storage disease: New approaches to therapy. In R Porter, J Whelan (eds), *Hepatotropic factors*. Ciba Found Symp 55:331, 1978.
9. Dahan N, et al. Use of platelets, mononuclear, and polymorphonuclear cells in the diagnosis of glycogen storage disease type VI. *J Inherited Metab Dis* 11:253, 1988.
10. DiMauro S, et al. Debrancher deficiency: Neuromuscular disorder in five adults. *Ann Neurol* 5:422, 1979.
11. Dunger DB, Leonard JV. Value of the glucagon test in screening for hepatic glycogen storage disease. *Arch Dis Child* 57:384, 1982.
12. Fernandes J, Pikaar NA. Ketosis in hepatic glycogenosis. *Arch Dis Child* 47:41, 1972.
13. Garibaldi LR, et al. Dextrothyroxine treatment of phosphorylase kinase deficiency glycogenosis in four boys. *Helv Paediatr Acta* 33:435, 1978.
14. Greene HL, et al. Type 1 glycogen storage disease: A metabolic basis for advances in treatment. *Adv Pediatr* 26:63, 1979.
15. Greene HL, et al. Hyperlipidemia and fatty acid composition in patients treated for type 1A glycogen storage disease. *J Pediatr* 119:398, 1991.
16. Gremse DA, et al. Efficacy of cornstarch therapy in type III glycogen-storage disease. *Am J Clin Nutr* 52:671, 1990.
17. Hers HG. The control of glycogen metabolism in the liver. *Annu Rev Biochem* 45:167, 1976.
18. Hers H-G, et al. Glycogen storage diseases. In CR Scriver, et al (eds), *The Metabolic Basis of Inherited Disease* (6th ed). New York: McGraw-Hill, 1989. P. 425.
19. Hug G, et al. Phosphorylase kinase of the liver: Deficiency in a girl with increased hepatic glycogen. *Science* 153:1534, 1966.
20. Huijing F, Fernandes J. X-chromosomal inheritance of liver glycogenosis with phosphorylase kinase deficiency. *Am J Hum Genet* 21:275, 1969.
21. Moses S. Pathophysiology and dietary treatment of the glycogen storage diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 11:155, 1990.
22. Narisawa K, et al. Glycogen storage disease type 1b: Genetic disorder involving the transport system of intracellular membrane. *Enzyme* 38:177, 1987.
23. Schaub J, Heyne K. Glycogen storage disease type 1b. *Eur J Pediatr* 140:283, 1983.
24. Slonim AE, et al. Amino acid disturbances in type III glycogenosis: Differences from type I glycogenosis. *Metabolism* 32:70, 1983.
25. Slonim AE, et al. Reversal of debrancher deficiency myopathy by the use of high-protein nutrition. *Ann Neurol* 11:420, 1982.
26. Willems PJ, et al. The natural history of liver glycogenosis due to phosphorylase kinase deficiency: A longitudinal study of 41 patients. *Eur J Pediatr* 149:268, 1990.
27. Wolfsdorf JI, et al. Glucose therapy for glycogenosis type 1 in infants: Comparison of intermittent uncooked cornstarch and continuous overnight glucose feedings. *J Pediatr* 117:384, 1990.
28. Wolfsdorf JI, et al. Continuous glucose for treatment of patients with type 1 glycogen-storage disease: Comparison of the effects of dextrose and uncooked cornstarch on biochemical variables. *Am J Clin Nutr* 52:1043, 1990.
29. Wolfsdorf JI, et al. Physical growth and development of children with type 1 glycogen-storage disease: Comparison of the effects of long-term use of dextrose and uncooked cornstarch. *Am J Clin Nutr* 52:1051, 1990.

IX. Сахарный диабет

Глава 38. Инсулинозависимый сахарный диабет: этиология, патогенез и принципы терапии

Д. Скайлер

- I. Определение.** Инсулинозависимый сахарный диабет (сахарный диабет типа I) — это болезнь, вызванная разрушением бета-клеток островков поджелудочной железы. Абсолютный дефицит инсулина при инсулинозависимом сахарном диабете приводит к гипергликемии и другим тяжелым метаболическим нарушениям, поэтому у больных, не получающих нужное количество инсулина, неминуемо развивается диабетический кетоацидоз. Как правило, инсулинозависимый сахарный диабет поражает детей, подростков и молодых людей (отсюда его прежнее название: ювенильный диабет), но может начинаться в любом возрасте. Современное название болезни — инсулинозависимый сахарный диабет — указывает на пожизненную потребность больных в инсулине.
- II. Общие представления об этиологии и патогенезе инсулинозависимого сахарного диабета**
- A. Генетическая предрасположенность** к инсулинозависимому сахарному диабету обусловлена несколькими генами, в том числе — генами, относящимися к области HLA на коротком плече 6-й хромосомы.
- Б. Главное звено патогенеза — разрушение бета-клеток.** В большинстве случаев это разрушение имеет аутоиммунную природу и обусловлено врожденным отсутствием или потерей толерантности к аутоантигенам бета-клеток. Как правило, разрушение бета-клеток происходит медленно и постепенно и поначалу не сопровождается нарушениями углеводного обмена. Эту фазу развития болезни называют латентным инсулинозависимым сахарным диабетом или **доклиническим периодом инсулинозависимого сахарного диабета**. Когда погибает 80—95% бета-клеток, возникает абсолютный дефицит инсулина, развиваются тяжелые метаболические нарушения и наступает **клинический период** болезни.
- В. Вирусные инфекции** могут индуцировать аутоиммунную реакцию против бета-клеток у лиц с генетической предрасположенностью к инсулинозависимому сахарному диабету.
- Г.** Известны **токсические вещества**, избирательно поражающие бета-клетки и индуцирующие аутоиммунную реакцию.
- III. Генетика инсулинозависимого сахарного диабета**
- A. Доказательства генетической предрасположенности к инсулинозависимому сахарному диабету**
1. Конкордантность по инсулинозависимому сахарному диабету у однояйцовых близнецов гораздо выше, чем у двуяйцовых.
 2. У ближайших родственников больных риск инсулинозависимого сахарного диабета существенно повышен. Если среди белого населения США риск инсулинозависимого сахарного диабета составляет 0,2—0,4%, то у родных братьев и сестер больных инсулинозависимым сахарным диабетом он равен примерно 5%. Риск у детей больных инсулинозависимым сахарным диабетом составляет 5%, если больна мать, и 6%, если болен отец.
 3. Если один из однояйцовых близнецов болен инсулинозависимым сахарным диабетом, то риск для другого близнеца достигает 30—50%.

4. Существуют аллели генов HLA-DR, -DQ и -DP, обуславливающие предрасположенность или резистентность к инсулинозависимому сахарному диабету.
5. Выявлено несколько других генов предрасположенности к инсулинозависимому сахарному диабету, не относящихся к области HLA.

Б. Связь между инсулинозависимым сахарным диабетом и системой HLA

1. У больных из одной семьи выявляются одни и те же фенотипы и аллели HLA.
2. Одни и те же аллели HLA выявляются у больных инсулинозависимым сахарным диабетом и в отдельных этнических группах.
 - а. У лиц белой расы, больных инсулинозависимым сахарным диабетом, чаще встречаются аллели HLA-DR3 и -DR4, причем особенно часто заболевают гетерозиготы HLA-DR3/DR4. Генотип HLA-DR3/DR4 обнаруживается у 40% больных инсулинозависимым сахарным диабетом (по сравнению с 3% среди населения). Более 95% больных инсулинозависимым сахарным диабетом имеют аллели HLA-DR3, -DR4 либо -DR3/DR4. Напротив, аллели HLA-DR2 и -DR5 редко выявляются при инсулинозависимом сахарном диабете.
 - б. Риск инсулинозависимого сахарного диабета зависит от наличия определенных аллельных вариантов гена HLA-DQB1. Вариант DQB1*0602 (часто встречается в сочетании с DR2) обуславливает резистентность к инсулинозависимому сахарному диабету, тогда как DQB1*0201 (сочетается с DR3) и DQB1*0302 (сочетается с DR4) повышают риск инсулинозависимого сахарного диабета.
 - в. Аутоиммунная реакция против бета- клеток может быть вызвана изменениями структуры гликопротеидов HLA класса II, в частности — гликопротеида DQбета1, кодируемого геном HLA-DQB1. Показано, что у носителей аллелей DQB1, кодирующих DQбета1 с аспарагиновой кислотой в положении 57 (Асп₅₇), риск инсулинозависимого сахарного диабета низкий, а у носителей аллелей, кодирующих DQбета1 с заменой Асп₅₇ на иные аминокислоты, риск инсулинозависимого сахарного диабета значительно повышен.
3. Предложено несколько гипотез, объясняющих, каким образом изменения продуктов генов HLA-DQ влияют на восприимчивость к инсулинозависимому сахарному диабету. В качестве примера приведем две гипотезы, касающиеся роли гликопротеида DQбета1.
 - а. Как и все гликопротеиды HLA класса II, DQбета1 участвует в представлении аллоантигенов и аутоантигенов лимфоцитам CD4 (Т-хелперам). Представляемый антиген связывается с определенным участком DQбета1. В участке связывания в положении 57 может находиться аспарагиновая кислота (Асп₅₇) либо неполярные аминокислоты — валин или серин. Предполагают, что при замене Асп₅₇ на неполярные аминокислоты связывание антигена становится слишком прочным. В результате иммунный ответ на антиген усиливается.
 - б. Гены предрасположенности к инсулинозависимому сахарному диабету могут кодировать HLA класса II, обладающие слишком низким сродством к антигенам бета-клеток. В таких случаях не формируется толерантность к этим антигенам, поскольку они не представляются иммунной системе.

В. Другие гены, связанные с инсулинозависимым сахарным диабетом. За последние 5 лет обнаружено несколько новых генов, обуславливающих предрасположенность к инсулинозависимому сахарному диабету. Эти гены располагаются на разных хромосомах или в разных областях одной и той же хромосомы. Области хромосом, содержащие гены, связанные с инсулинозависимым сахарным диабетом, принято называть **диабетогенными локусами**. Для больных и лиц с высоким риском инсулинозависимого сахарного диабета характерны

определенные варианты либо комбинации генов в диабетогенных локусах. Эти варианты и комбинации выявляются методами молекулярной генетики. Сегодня известно более 10 диабетогенных локусов. Приведем три примера:

- 1. Локус инсулинозависимого сахарного диабета 1** (6p21) — это часть области HLA. Локус инсулинозависимого сахарного диабета 1 включает гены HLA-DP, -DQ и -DR; гены TAP и LMP (контролирующие процессинг антигенов в антиген-представляющих клетках) и гены факторов некроза опухолей альфа и бета.
- 2. Локус инсулинозависимого сахарного диабета 2** (11p15) — это промоторная область гена инсулина.
- 3. Локус инсулинозависимого сахарного диабета 12** (2q) содержит ген CTLA-4 (белка, активирующего цитотоксические Т-лимфоциты).

Г. Практическое значение сведений о генетике инсулинозависимого сахарного диабета. Варианты или комбинации генов, характерные для больных инсулинозависимым сахарным диабетом, по сути дела являются **генетическими маркерами предрасположенности или резистентности к инсулинозависимому сахарному диабету**. Выявление таких маркеров дает возможность оценить риск инсулинозависимого сахарного диабета. Например, выявление аллеля HLA-DQB1*0602 у ближайшего родственника больного инсулинозависимым сахарным диабетом позволяет заключить, что у этого родственника болезнь никогда не разовьется, несмотря на то что эмпирический риск составляет 5% (эмпирический риск рассчитывают по данным эпидемиологических и генеалогических исследований). Напротив, выявление аллелей HLA-DQ, обуславливающих предрасположенность к инсулинозависимому сахарному диабету, дает основание планировать профилактические мероприятия. По-видимому, в ближайшее время будут идентифицированы не только гены предрасположенности к инсулинозависимому сахарному диабету, но и их продукты. Это позволит улучшить генетическое консультирование, проводить пренатальную диагностику (амниоцентез или исследование ворсин хориона) и, возможно, использовать методы генотерапии для профилактики и лечения инсулинозависимого сахарного диабета.

IV. Диабетогенные факторы внешней среды

А. Основные доказательства участия факторов внешней среды в развитии инсулинозависимого сахарного диабета были получены в экспериментах на животных с генетически обусловленным инсулинозависимым сахарным диабетом (см. гл. 38, п. V.E.1). Роль этих факторов у человека точно не выяснена. На первый взгляд, дискордантность по инсулинозависимому сахарному диабету у однояйцовых близнецов подтверждает роль факторов внешней среды. Однако эта дискордантность может объясняться как воздействиями этих факторов, так и генетическими различиями между близнецами. Большинство эндокринологов считает, что многие диабетогенные факторы внешней среды не являются непосредственными **причинами** инсулинозависимого сахарного диабета, но **повышают риск** заболевания.

Б. Вирусные инфекции. Вирусные инфекции могут непосредственно поражать бета-клетки и приводить к быстрому и внезапному развитию инсулинозависимого сахарного диабета либо служить факторами риска.

1. Многие вирусы, относящиеся к разным семействам, избирательно инфицируют бета-клетки. Такие вирусы называются **бета-цитотропными**. К ним относятся несколько вариантов вируса Коксаки В (чаще всего — В4), вирусы эпидемического паротита, краснухи, ветряной оспы, кори, цитомегаловирус.
2. Некоторые бета-цитотропные вирусы вызывают лизис бета-клеток. Описан случай, когда из поджелудочной железы мальчика, умершего через 10 сут после начала

инсулинозависимого сахарного диабета, был выделен лизирующий вариант вируса Коксаки В. Этот вирус вызывает инсулинозависимый сахарный диабет у экспериментальных животных.

3. Инсулинозависимый сахарный диабет, обусловленный острой вирусной инфекцией, приводящей к быстрой гибели бета-клеток, встречается очень редко. Обычно вирусная инфекция служит пусковым фактором аутоиммунной реакции против бета-клеток. Наиболее популярны три гипотезы, поясняющие роль вирусов в аутоиммунной реакции:
 - а. Появление антигенных детерминант бета-цитотропного вируса на поверхности инфицированных бета-клеток приводит к потере толерантности к аутоантигенам бета-клеток.
 - б. При разрушении инфицированных бета-клеток из них высвобождаются собственные цитоплазматические белки, в норме недоступные для иммунной системы. Эти белки становятся аутоантигенами и вызывают аутоиммунную реакцию.
 - в. Многие вирусы, не являющиеся бета-цитотропными, имеют антигенные детерминанты, сходные с поверхностными антигенными детерминантами бета-клеток. В таких случаях вирусная инфекция вызывает перекрестную иммунную реакцию.
4. Не исключено, что существует **неизвестный вирус**, вызывающий большинство случаев инсулинозависимого сахарного диабета.
5. Иногда вирусные инфекции не играют никакой роли в разрушении бета-клеток, а просто служат поводом для обследования, в ходе которого выявляют инсулинозависимый сахарный диабет.
6. При подозрении на инсулинозависимый сахарный диабет и при обследовании лиц из групп риска необходимо обращать особое внимание на вирусные инфекции в анамнезе: корь, краснуху, эпидемический паротит, ветряную оспу, цитомегаловирусную инфекцию, энтеровирусные инфекции. Весомые факторы риска — вирусные инфекции у матери во время беременности и врожденная краснуха (в том числе — фетальный синдром краснухи).

В. Токсические вещества. Многие соединения нитрозомочевины и другие нитро- или аминоксодержащие вещества избирательно повреждают бета-клетки.

1. Лекарственные средства

- а. Противоопухолевый препарат **стрептозоцин** разрушает бета-клетки, вызывая быстрое накопление свободных радикалов кислорода. Стрептозоцин применяют для моделирования инсулинозависимого сахарного диабета у животных (см. гл. 38, п. V.Е.2).
 - б. Гипотензивное средство **диазоксид** (его применяют также для подавления секреции инсулина при инсулиноме или незидиобластозе) в больших дозах может вызвать разрушение бета-клеток.
2. Азокраситель **аллоксан** действует так же, как стрептозоцин. Его тоже применяют для моделирования инсулинозависимого сахарного диабета у животных.
 3. Средство для дератизации — **вакор** (N-3-пиридил-метил-N'-нитрофенилмочевина) — чрезвычайно токсично для бета-клеток. Даже небольшие количества вакора вызывают тяжелый инсулинозависимый сахарный диабет с крайне нестабильным течением.

V. Иммунология

А. Участие иммунной системы в разрушении бета-клеток при инсулинозависимом сахарном диабете не вызывает сомнений. Однако пути индукции аутоиммунной реакции и механизмы разрушения бета-клеток у разных больных могут существенно различаться. Эти различия определяются прежде всего причиной болезни и особенностями генотипа больного. Показано, например, что патогенез инсулинозависимого сахарного диабета вирусной этиологии отличается от патогенеза инсулинозависимого сахарного диабета, обусловленного токсическим поражением бета-клеток. У больных с аутоиммунным полигландулярным синдромом типа II инсулинозависимый сахарный диабет развивается иначе, чем у других больных. По-видимому, понятие «инсулинозависимый сахарный диабет» объединяет группу клинически сходных заболеваний. Общее конечное звено их патогенеза — это разрушение бета-клеток и абсолютный дефицит инсулина.

1. Аутоиммунная реакция против бета-клеток может быть спонтанной или индуцированной. Как спонтанная, так и индуцированная реакция может быть вызвана потерей толерантности к антигенам бета-клеток либо активацией иммунного ответа на поверхностные или секретируемые антигены бета-клеток. Считается, что спонтанный аутоиммунитет обусловлен генетическими механизмами (репрессией генов, контролирующей толерантность, либо дерепрессией генов, контролирующей иммунный ответ на антигены бета-клеток). Спонтанная аутоиммунная реакция против бета-клеток служит причиной инсулинозависимого сахарного диабета у мышей NOD (см. гл. 38, п. V.E.1). У большинства этих животных в определенном возрасте развивается инсулинозависимый сахарный диабет независимо от каких-либо внешних условий.
2. Аутоиммунное разрушение бета-клеток — сложный, многоэтапный процесс. Начальные его события пока не выяснены. Однако совершенно ясно, что после запуска этого процесса активируются как клеточное, так и гуморальное звено иммунитета.

Б. Инсулит. Инсулитом называют воспаление островков поджелудочной железы. Инсулит проявляется прежде всего мононуклеарной инфильтрацией островков и тем самым доказывает участие клеточного звена иммунитета в патогенезе инсулинозависимого сахарного диабета. Активный инсулит выявляется в ткани поджелудочной железы (биопсийный или аутопсийный материал) у больных инсулинозависимым сахарным диабетом вскоре после клинического проявления болезни и в поздней стадии доклинического периода. Мононуклеарная инфильтрация островков при инсулите сходна с лимфоцитарной инфильтрацией других органов и тканей при иных аутоиммунных заболеваниях.

1. К моменту выявления инсулинозависимого сахарного диабета островки инфильтрированы главным образом активированными лимфоцитами CD8 (Т-супрессорами и цитотоксическими Т-лимфоцитами) и лимфоцитами CD4 (Т-хелперами). Обнаруживаются также В-лимфоциты, макрофаги и NK-лимфоциты.
2. При инсулите на островковых клетках (в том числе — на бета-клетках) появляются антигены HLA класса II (HLA-DR) и класса I. Появление антигенов HLA класса I сопровождается повышением содержания интерферона альфа в островках.

В. Клеточное звено аутоиммунной реакции против бета-клеток

1. В аутоиммунной реакции участвуют лимфоциты, NK-лимфоциты и макрофаги (моноциты). Эти клетки образуют цитокины, которые либо опосредуют клеточные реакции против бета-клеток либо непосредственно их повреждают. В экспериментах на культурах бета-клеток показали, что цитотоксическим действием обладают интерферон гамма, фактор некроза опухолей бета и интерлейкин-1. Надо отметить,

что бета-клетки более чувствительны к токсическим воздействиям цитокинов, чем другие островковые клетки.

2. После комбинированной трансплантации почки и поджелудочной железы у однояйцовых близнецов (от здорового близнеца больному инсулинозависимым сахарным диабетом) в отсутствие иммуносупрессии в трансплантированной поджелудочной железе быстро развивается инсулит и наступает ее недостаточность. Казалось бы, у однояйцового близнеца реакция отторжения не должна развиваться (и она действительно не развивается в почечном трансплантате). Возникновение инсулита в данном случае объясняется наличием у реципиента аутореактивных лимфоцитов CD8.

Г. Аутоантитела к антигенам бета-клеток

1. Эти аутоантитела обнаруживаются в сыворотке у большинства лиц в доклиническом периоде болезни и почти у всех больных на ранних стадиях клинического периода инсулинозависимого сахарного диабета. Наиболее подробно изучены аутоантитела к островковым клеткам, к инсулину и к различным изоформам глутаматдекарбоксилазы. За последние годы охарактеризовано еще несколько антигенов бета-клеток и соответствующих аутоантител (см. гл. 43, п. II.Г и табл. 43.1). Почти все типы аутоантител появляются в ответ на разрушение бета-клеток и не принимают непосредственного участия в аутоиммунной реакции, хотя существуют и комплементфиксирующие аутоантитела, разрушающие бета-клетки *in vitro*.
2. Аутоантитела к антигенам бета-клеток — **важнейшие маркеры скрытой аутоиммунной реакции** (т. е. доклинического периода инсулинозависимого сахарного диабета). Некоторые типы аутоантител появляются за 10—15 лет до клинического проявления болезни. Выявление аутоантител к островковым клеткам, глутаматдекарбоксилазе, инсулину, а также других аутоантител или их комбинаций позволяет диагностировать латентный инсулинозависимый сахарный диабет, предсказать срок клинического проявления болезни и планировать профилактическое лечение.
3. По изменениям титра аутоантител можно судить об интенсивности аутоиммунного процесса и о степени разрушения бета-клеток. Например, отсутствие или низкий титр аутоантител к островковым клеткам у больного инсулинозависимым сахарным диабетом с большой вероятностью свидетельствует о гибели почти всех бета-клеток.

Д. Доклинический период

1. Как уже говорилось, аутоиммунная реакция против бета-клеток у большинства больных начинается за несколько лет до клинического проявления инсулинозависимого сахарного диабета. Доклинический период можно условно разделить на две стадии: раннюю и позднюю. Разрушение популяции бета-клеток происходит постепенно, и потому на ранней стадии нарушение толерантности к глюкозе и другие метаболические сдвиги отсутствуют. Тем не менее выявить раннюю стадию доклинического периода удастся путем анализа аутоантител к антигенам бета-клеток. На поздней стадии, когда погибает более 50% бета-клеток, нарушение толерантности к глюкозе может быть обнаружено с помощью в/в теста на толерантность к глюкозе (по снижению секреции С-пептида или инсулина в ответ на в/в введение глюкозы). Понимание событий доклинического периода — необходимое условие для разработки подходов к первичной профилактике болезни. Поэтому в США, Западной Европе, Австралии и Японии с конца 70-х годов проводятся многочисленные одномоментные и проспективные исследования иммунологических

и гормонально-метаболических маркеров доклинического периода инсулинозависимого сахарного диабета.

- а.** Первое проспективное исследование, проведенное в Англии, охватывало 719 ближайших родственников (родителей, детей, братьев и сестер) 198 больных инсулинозависимым сахарным диабетом. На протяжении первых 10 лет наблюдения инсулинозависимый сахарный диабет проявился у 13 родственников. У всех тринадцати за 1—10 лет до проявления болезни в сыворотке обнаруживались аутоантитела к островковым клеткам и комплементфиксирующие аутоантитела к островковым клеткам. Подсчитали, что риск инсулинозависимого сахарного диабета у носителей аутоантител в 314 раз превышает риск инсулинозависимого сахарного диабета у родственников, не имеющих аутоантител.
- б.** В бостонском проспективном исследовании определяли аутоантитела к островковым клеткам и аутоантитела к инсулину и проводили в/в тест на толерантность к глюкозе у здоровых однояйцовых близнецов и других ближайших родственников больных инсулинозависимым сахарным диабетом. Оба типа аутоантител обнаруживались даже за 8 лет до клинического проявления болезни. У носителей аутоантител наблюдалось прогрессирующее снижение функции бета-клеток (нарушение первой фазы секреции инсулина при в/в тесте на толерантность к глюкозе).
- 2.** К моменту клинического проявления инсулинозависимого сахарного диабета разрушаются далеко не все островки. При гистологическом исследовании в одних островках обнаруживается инсулит, тогда как другие остаются неповрежденными и содержат нормальные бета-клетки; изредка встречается даже компенсаторная гиперплазия островков. В большинстве островков **бета-клетки, лимфоциты и макрофаги отсутствуют**, но выявляются нормальные альфа-клетки, секретирующие глюкагон и дельта-клетки, секретирующие соматостатин. Вероятно, в таких островках инсулит завершился задолго до клинического проявления инсулинозависимого сахарного диабета.

Е. Экспериментальные модели

- 1. Генетически обусловленный инсулинозависимый сахарный диабет.** У крыс линии BB и мышей линии NOD имеется генетическая предрасположенность к инсулинозависимому сахарному диабету, определяемая мутациями некоторых генов HLA. У 90—95% таких животных в определенном возрасте возникает сахарный диабет, характеризующийся всеми признаками инсулинозависимого сахарного диабета: инсулитом, наличием аутоантител к островковым клеткам, абсолютным дефицитом инсулина, гипергликемией и кетоацидозом без лечения инсулином.
- 2. Индуцированный инсулинозависимый сахарный диабет.** У многих животных (грызунов, кроликов, собак) можно вызвать инсулинозависимый сахарный диабет с помощью стрептозоцина или аллоксана — веществ, избирательно повреждающих бета-клетки. В больших дозах стрептозоцин и аллоксан разрушают почти все бета-клетки, что приводит к острому дефициту инсулина (модель токсического инсулинозависимого сахарного диабета). У некоторых грызунов путем повторных инъекций малых доз стрептозоцина удается вызвать сахарный диабет, весьма сходный с инсулинозависимым сахарным диабетом у человека. Дело в том, что в малых дозах стрептозоцин лишь частично повреждает бета-клетки и таким образом индуцирует аутоиммунную реакцию.
- 3.** Экспериментальные модели инсулинозависимого сахарного диабета используются для изучения патогенеза и для разработки новых способов лечения. Например,

индукция толерантности к антигенам бета-клеток у сосунков мышей NOD предупреждает сахарный диабет у взрослых животных. Применение иммунодепрессантов позволяет снизить тяжесть диабета у уже заболевших животных.

Ж. Возможности воздействия на иммунную систему у больных инсулинозависимым сахарным диабетом

1. Направленные воздействия на иммунную систему, подавляющие аутоиммунную реакцию против бета-клеток, могут замедлять или даже останавливать течение инсулинозависимого сахарного диабета. Теоретически, такое лечение должно помогать как больным с генетически обусловленным инсулинозависимым сахарным диабетом (со спонтанной аутоиммунной реакцией против бета-клеток), так и больным с инсулинозависимым сахарным диабетом вирусной или токсической этиологии (с индуцированной аутоиммунной реакцией).
2. Был проведен ряд клинических испытаний эффективности иммунологической коррекции инсулинозависимого сахарного диабета. Во всех этих исследованиях ставились по меньшей мере 3 задачи:
 - а. Подтвердить участие иммунной системы в патогенезе.
 - б. Выяснить иммунологические закономерности патогенеза.
 - в. Разработать методы радикального лечения.В исследованиях участвовали больные с впервые выявленным инсулинозависимым сахарным диабетом (т. е. с частично сохраненной функцией бета-клеток).
3. Испытывали азатиоприн (один или в комбинации с глюкокортикоидами) и циклоспорин. Показали, что воздействия на иммунную систему несколько облегчают течение болезни. Однако существенного улучшения состояния больных и, тем более, излечения инсулинозависимого сахарного диабета добиться не удалось ни в одном случае. В экспериментах *in vivo* (на животных с экспериментальным инсулинозависимым сахарным диабетом) и *in vitro* (на культурах островковых клеток) было обнаружено, что циклоспорин токсичен для бета-клеток. Эти эксперименты были проведены уже после начала клинических испытаний. В настоящее время считается, что воздействия на иммунную систему **после клинического проявления инсулинозависимого сахарного диабета** не позволяют даже частично восстановить секрецию инсулина, поскольку большая часть бета-клеток к моменту выявления болезни уже погибла. Иммуносупрессивная терапия может лишь приостановить дальнейшее разрушение бета-клеток и тем самым облегчить течение инсулинозависимого сахарного диабета и затормозить развитие хронических осложнений. Однако должен быть найден иммунодепрессант, безопасный для бета-клеток.
4. Любые воздействия на иммунную систему больных инсулинозависимым сахарным диабетом должны быть **направленными**, т. е. блокировать только аутоиммунную реакцию против бета-клеток и не влиять на иммунную систему в целом.

3. Первичная профилактика

1. Ни один из известных методов терапии не позволяет **излечивать** больных. Поэтому единственным способом снижения заболеваемости является первичная профилактика — мероприятия, проводимые **до клинического проявления болезни**.
2. Цель первичной профилактики инсулинозависимого сахарного диабета: предупредить развитие аутоиммунной реакции против бета-клеток либо замедлить или блокировать уже начавшуюся аутоиммунную реакцию. Принципы и способы

первичной профилактики инсулинозависимого сахарного диабета детально описаны в гл. 43.

VI. Современные принципы лечения инсулинозависимого сахарного диабета

А. Цель лечения — нормализация обмена веществ и энергии, прежде всего — нормализация уровня глюкозы в крови. Основными способами лечения инсулинозависимого сахарного диабета по-прежнему остаются инсулинотерапия и диетотерапия, но тактика ведения больных в последнее время существенно изменилась. Сегодня считается, что **больной и его родственники должны активно участвовать в лечении.** Обязанность врача — выбрать схему инсулинотерапии, дать основные рекомендации по диете и образу жизни и научить больного и его родственников самостоятельно корректировать дозы инсулина. Главное условие эффективности инсулинотерапии — максимальное соответствие доз вводимого инсулина физиологическому уровню инсулина в крови. Чтобы достичь этой цели, используют разные препараты инсулина и разные схемы инсулинотерапии: режим многократных инъекций, сочетание препаратов инсулина различной длительности действия, непрерывное введение инсулина с помощью носимого дозатора. **Все дети и подростки, больные инсулинозависимым сахарным диабетом, должны получать только человеческий инсулин с момента диагноза и до конца жизни.** Классификация и характеристика препаратов инсулина приведена в табл. 38.1. Диета также должна быть рекомендована с учетом индивидуальных потребностей больного. Больной и его родственники должны уметь самостоятельно определять уровень глюкозы в крови. Частый контроль уровня глюкозы на протяжении суток позволяет точно корректировать дозы инсулина и, таким образом, является важнейшей составной частью лечения инсулинозависимого сахарного диабета.

Б. Интенсивная инсулинотерапия. Это тактика лечения инсулинозависимого сахарного диабета, направленная на поддержание концентрации глюкозы крови на уровне, максимально близком к нормальному. При планировании и проведении интенсивной инсулинотерапии нужно соблюдать 10 правил.

1. Необходимо наметить желаемые уровни глюкозы крови натощак и после еды и стараться их поддерживать. Эти уровни намечают строго индивидуально.

а. Для больных, которые хорошо распознают приближение гипогликемии и у которых она быстро проходит самостоятельно или после приема глюкозы, можно наметить уровень глюкозы натощак, близкий к уровню у здоровых людей (3,9—7,2 ммоль/л). К этой категории относятся взрослые больные с небольшой длительностью инсулинозависимого сахарного диабета и подростки.

б. У беременных следует стремиться к еще более низким уровням глюкозы натощак.

в. Намечаемые уровни глюкозы натощак должны быть выше у тех больных, которые не чувствуют приближения гипогликемии, а также в тех случаях, когда гипогликемия требует медикаментозного лечения или представляет особую опасность (например, у больных ИБС).

г. У дисциплинированных больных, часто измеряющих уровень глюкозы крови и корректирующих дозы инсулина, удается поддерживать намеченные уровни глюкозы на протяжении 70—80% времени суток.

2. Нужно как можно лучше имитировать физиологические колебания уровня инсулина. У здоровых людей бета-клетки непрерывно секретируют небольшие количества инсулина и таким образом обеспечивают его базальный уровень. После еды секреция инсулина усиливается. Чтобы создать в крови больного базальный уровень инсулина, близкий к нормальному, и имитировать

физиологические колебания секреции инсулина, подбирают одну из следующих схем инсулинотерапии:

- а.** Перед каждым приемом пищи вводят инсулин короткого действия, а для создания базального уровня гормона вводят инсулин средней длительности действия 1 раз в сутки (перед сном) либо 2 раза в сутки (перед завтраком и перед сном).
 - б.** Перед каждым приемом пищи вводят инсулин короткого действия; для создания базального уровня гормона вводят инсулин длительного действия 1 или 2 раза в сутки.
 - в.** Два раза в сутки одновременно вводят инсулин короткого действия и средней длительности действия либо комбинированный препарат инсулина.
 - г.** Перед завтраком одновременно вводят инсулин короткого действия и инсулин средней длительности действия либо комбинированный препарат инсулина. Перед ужином делают инъекцию инсулина короткого действия и перед сном — инъекцию инсулина средней длительности действия.
 - д.** Больной с носимым дозатором инсулина должен перед едой увеличить подачу гормона. Современные модели дозаторов, снабженные измерителями концентрации глюкозы в крови, не только поддерживают базальный уровень инсулина, но и автоматически увеличивают подачу гормона при повышении уровня глюкозы после приема пищи.
- 3. Поддерживают равновесие между дозами инсулина, питанием и физической активностью.** Больным или их родственникам выдают диетологические таблицы, разработанные Американской диабетической ассоциацией. В этих таблицах указано содержание углеводов в разных пищевых продуктах, их энергетическая ценность и взаимозаменяемость. Врач вместе с больным разрабатывает индивидуальный план питания. Кроме того, врач объясняет, как физическая активность влияет на уровень глюкозы крови.
- 4. Самостоятельный контроль уровня глюкозы крови**
- а.** Ежедневно, по 4—5 раз в сутки (перед каждым приемом пищи и перед сном), больной измеряет концентрацию глюкозы в капиллярной крови из пальца с помощью тест-полосок или глюкометра.
 - б.** Один раз в 1—2 нед, а также всякий раз, когда изменяется доза инсулина, вводимая перед сном, больной измеряет концентрацию глюкозы между 2:00 и 4:00. С такой же частотой определяют уровень глюкозы после еды.
 - в.** Всегда измеряют концентрацию глюкозы при появлении предвестников гипогликемии.
 - г.** Результаты всех измерений, все дозы инсулина и субъективные ощущения (например, признаки гипогликемии) записывают в дневник.
- 5. Самостоятельная коррекция схемы инсулинотерапии и диеты в зависимости от уровня глюкозы крови и образа жизни.** Врач должен дать больному детальный план действий, предусматривающий как можно больше ситуаций, в которых может потребоваться коррекция схемы инсулинотерапии и диеты.
- а.** Коррекция схемы инсулинотерапии включает изменения доз инсулина, изменения соотношения препаратов разной длительности действия и изменения времени инъекций. Основания для коррекции доз инсулина и схемы инсулинотерапии:
 - 1)** Устойчивые изменения уровня глюкозы крови в определенное время суток, выявленные по записям в дневнике. Например, если уровень глюкозы крови после завтрака обнаруживает тенденцию к повышению, можно несколько увеличить дозу инсулина короткого действия, вводимую перед завтраком.

Наоборот, если уровень глюкозы в интервале между завтраком и обедом снизился и, особенно, если в это время появляются признаки гипогликемии, следует снизить утреннюю дозу инсулина короткого действия либо дозу инсулина средней длительности действия.

- 2) Повышение или снижение среднего суточного уровня глюкозы крови (соответственно, можно увеличить или уменьшить общую суточную дозу инсулина).
 - 3) Предстоящий дополнительный прием пищи (например, если больной идет в гости).
 - 4) Предстоящая физическая нагрузка.
 - 5) Дальняя поездка, сильные переживания (поступление в школу, развод родителей и т. п.).
 - 6) Сопутствующие заболевания.
- б. Коррекция диеты включает изменения состава и количества пищи. Например, если средний суточный уровень глюкозы крови повышается, следует изменить соотношение моносахаридов, полисахаридов, пищевых волокон и жиров в рационе. Диету лучше корректировать вместе с врачом.
- 6. Обучение больных.** Врач должен научить больного самостоятельно действовать в любой обстановке. Основные вопросы, которые врач должен обсудить с больным:
- а. Самостоятельный контроль уровня глюкозы в крови.
 - б. Коррекция схемы инсулинотерапии.
 - в. Планирование питания.
 - г. Допустимые физические нагрузки.
 - д. Распознавание, предупреждение и лечение гипогликемии.
 - е. Коррекция лечения при сопутствующих заболеваниях.
- 7. Тесный контакт больного с врачом или с диабетологической бригадой.** Во-первых, врач должен как можно чаще осведомляться о состоянии больного. Во-вторых, больной должен иметь возможность **в любое время суток** обратиться к врачу или медицинской сестре и получить консультацию по любому вопросу, касающемуся своего состояния.
- 8. Мотивация больного.** Успех интенсивной инсулинотерапии во многом зависит от дисциплинированности больного и его стремления бороться с болезнью. Поддержание мотивации требует больших усилий родственников и друзей больного и медицинского персонала. Нередко эта задача оказывается самой трудной.
- 9. Психологическая поддержка.** Больные с недавно начавшимся инсулинозависимым сахарным диабетом и их родственники нуждаются в психологической поддержке. Больной и его близкие должны привыкнуть к мысли о болезни и осознать неизбежность и необходимость борьбы с ней. В США с этой целью организуются специальные группы взаимопомощи.
- 10. Оценка эффективности интенсивной инсулинотерапии**
- а. **Гликозилированный гемоглобин А.** Эффективность лечения в конечном счете определяется тем, насколько удалось отсрочить осложнения (нефропатию, ретинопатию, нейропатию). Скорость развития этих осложнений зависит в первую очередь от накопления гликозилированных белков. О накоплении таких белков нельзя судить по среднему уровню глюкозы крови. Поэтому самым надежным показателем эффективности инсулинотерапии является уровень гликозилированного гемоглобина А. Кроме того, уровень его пропорционален среднему уровню глюкозы крови за предшествующие 2—3 мес.

- б. Врач должен регулярно проверять, насколько больной выполняет его рекомендации.
- в. Врач должен регулярно оценивать мотивацию больного.

VII. Новые методы лечения инсулинозависимого сахарного диабета

A. Новые препараты инсулина

- 1. Быстродействующие аналоги инсулина.** Молекулы инсулина в растворе полимеризуются и образуют ди-, тетра- и гексамеры. Препараты инсулина для инъекций содержат преимущественно тетра- и гексамеры инсулина. Всасывание полимеров инсулина в кровь из места инъекции происходит медленнее, чем всасывание мономеров. Поэтому эффект полимеров наступает позже и продолжается дольше. Разрабатываются полусинтетические аналоги инсулина сверхкороткого действия. Такие аналоги получают путем замены аминокислот в положениях, необходимых для полимеризации, но удаленных от участка молекулы, взаимодействующего с рецептором. Сегодня широко используется лизпроинсулин — производное рекомбинантного человеческого инсулина, полученное путем перестановки остатков лизина и пролина в положениях 28 и 29 цепи В.
- 2. Аналоги для длительного поддержания базального уровня инсулина.** Модификации молекулы инсулина, меняющие ее изоэлектрическую точку и тем самым снижающие ее растворимость, позволят получить сверхдлительно действующие аналоги инсулина. Основное преимущество таких препаратов по сравнению с препаратами промежуточной длительности действия и препаратами длительного действия — постоянная скорость всасывания в кровь.
- 3. Препараты инсулина для интраназального введения и приема внутрь.** При интраназальном введении инсулин быстрее всасывается в кровь и быстрее начинает действовать. Кроме того, существуют удобные приспособления для такого введения инсулина. Препараты инсулина для интраназального введения в настоящее время проходят клинические испытания. Препараты инсулина для приема внутрь находятся на стадии разработки или проходят доклинические испытания.

Б. Устройства для введения инсулина

- 1. Шприц-ручки** позволяют очень точно дозировать инсулин. Цена деления на шприц-ручках — 0,5 ед, тогда как цена деления на обычных инсулиновых шприцах — 1 или 2 ед. Кроме того, крышка флакона, который заряжается в шприц-ручку, прокалывается только 1 раз, что уменьшает опасность загрязнения раствора инсулина.
- 2. Безыгольные инъекторы.** Инсулин, вводимый с помощью безыгольного инъектора, быстрее всасывается в кровь и быстрее начинает действовать.
- 3. Носимые дозаторы инсулина**
 - а. Наружные дозаторы инсулина** используются довольно давно. Преимущества наружного дозатора перед шприцем или перед шприц-ручкой: 1) более равномерное всасывание гормона в кровь; 2) не образуется подкожное депо инсулина, которое увеличивает риск гипогликемии при физической нагрузке.
 - б. Имплантируемые дозаторы для внутрибрюшинного введения инсулина** обеспечивают его непрерывное поступление непосредственно в воротную систему печени. Таким образом обеспечивается необходимый базальный уровень инсулина. Имплантируемые дозаторы удобнее для больного и управляются микрокомпьютером. Эти приспособления проходят клинические испытания.
 - в. Дозаторы с датчиком концентрации глюкозы.** В клиниках давно применяются стационарные аппараты, автоматически дозирующие инсулин в

зависимости от уровня глюкозы плазмы. Были созданы и миниатюрные варианты таких аппаратов. Их недостаток — непостоянная чувствительность и недолговечность датчика концентрации глюкозы. По-видимому, в ближайшем будущем эта техническая трудность будет преодолена и появятся системы введения инсулина с закрытой петлей обратной связи. Такие системы будут включать постоянный или сменный имплантируемый датчик концентрации глюкозы, имплантируемый насос, резервуар для инсулина и управляющий микрокомпьютер.

В. Трансплантация поджелудочной железы. Аллотрансплантация поджелудочной железы в настоящее время производится у больных инсулинозависимым сахарным диабетом с тяжелой нефропатией одновременно с трансплантацией почки. Более чем у 80% реципиентов трансплантированная поджелудочная железа функционирует в течение года и более и позволяет обходиться без инсулина. Выживаемость больных на протяжении 1 года после комбинированной трансплантации почки и поджелудочной железы превышает 90%.

Г. Трансплантация островков поджелудочной железы (см. также гл. 43, п. III.A). **Аллотрансплантацию** островков с успехом применяют вместо трансплантации целой поджелудочной железы у больных инсулинозависимым сахарным диабетом с тяжелой нефропатией. **Аутоотрансплантация** островков используется для предупреждения инсулинозависимого сахарного диабета у больных после панкреатэктомии. В последнее время **алло- и ксенотрансплантацию** островков или изолированных бета-клеток используют и как вспомогательный метод лечения больных с нестабильным течением инсулинозависимого сахарного диабета. Алло- и ксенотрансплантации позволяют временно снизить дозы инсулина и затормозить развитие ангиопатических осложнений.

VIII. Профилактика хронических осложнений инсулинозависимого сахарного диабета. Главная причина высокой смертности больных инсулинозависимым сахарным диабетом — микроангиопатические (ретинопатия, нефропатия и нейропатия) и макроангиопатические осложнения (атеросклероз). Диабетическая микроангиопатия обусловлена хронической гипергликемией и сопутствующими метаболическими нарушениями. Хроническая гипергликемия приводит к усиленному неферментативному гликозилированию белков базальной мембраны капилляров и эндотелия артерий. В результате повышается проницаемость капилляров и снижается периферическая резистентность сосудов.

А. Проспективное многоцентровое исследование влияния жесткого контроля уровня глюкозы в крови на развитие осложнений инсулинозависимого сахарного диабета (Diabetes Control and Complications Trial). Это исследование, предпринятое Американской диабетической ассоциацией, продолжалось с 1983 по 1993 г. В исследовании участвовало более 1400 больных инсулинозависимым сахарным диабетом. Больных разделили на 2 группы: группу интенсивной инсулинотерапии и группу обычной инсулинотерапии. Больные 1-й группы получали 3 или 4 инъекции инсулина в сутки либо пользовались носимым дозатором инсулина; измеряли уровень глюкозы крови не реже 4 раз в сутки и на основании результатов этих измерений корректировали дозы инсулина так, чтобы поддерживать почти нормальный уровень глюкозы крови. Больные 2-й группы получали не более 2 инъекций инсулина в сутки, не корректировали дозы инсулина в соответствии с уровнем глюкозы крови и старались лишь предупредить чрезмерную гипергликемию и кетоацидоз.

Б. Результаты исследования. Доказано, что жесткий контроль уровня глюкозы в крови и интенсивная инсулинотерапия значительно замедляют развитие осложнений инсулинозависимого сахарного диабета.

1. Ретинопатия.

- а. Если при первом обследовании ретинопатия отсутствовала, то в конце срока наблюдения в 1-й группе число случаев ретинопатии было на 62—76% ниже, чем во 2-й.
- б. Если при первом обследовании была выявлена ретинопатия I стадии, то в конце срока наблюдения в 1-й группе число случаев прогрессирования ретинопатии было на 54% ниже, чем во 2-й. Число случаев, требующих лечения, в 1-й группе было на 46% ниже, чем во 2-й. Лазерные фотокоагуляции сетчатки в 1-й группе проводили в 2 раза реже, чем во 2-й.

2. Нефропатия. В 1-й группе клинически значимая протеинурия (содержание белка в моче > 300 мг/сут) выявлялась в 2 раза реже, чем во 2-й. Число случаев микроальбуминурии (латентная нефропатия) уменьшилось на 46%.

3. Диабетическая нейропатия. Число случаев клинически значимой нейропатии уменьшилось на 61%.

4. Липопротеиды. Число случаев гиперхолестеринемии (уровень холестерина ЛПНП > 160 мг%) снизилось на 35%.

5. Сердечно-сосудистые заболевания. Частота этих осложнений в 1-й группе была на 44% ниже, чем во 2-й.

В. У больных 1-й группы чаще встречались **побочные эффекты** интенсивной инсулинотерапии.

1. Гипогликемия. В 1-й группе тяжелая гипогликемия, требующая помощи родственников или неотложной медицинской помощи, встречалась в 3,3 раза чаще, чем во 2-й. Увеличилось и число случаев гипогликемии, сопровождавшейся судорогами или комой. В большинстве таких случаев предвестники гипогликемии отсутствовали как во сне, так и в периоды бодрствования.

2. Прибавка в весе. Больные 1-й группы больше прибавляли в весе, причем относительный риск достижения 120% идеального веса был равен 1,6. Средняя прибавка в весе в 1-й группе составила 4,5 кг.

Г. Заключение. Интенсивная инсулинотерапия снижает риск осложнений, хотя и не свободна от побочных эффектов. Больные обязательно должны знать результаты этого исследования, чтобы иметь возможность сознательно выбрать схему лечения. В целом преимущества интенсивной инсулинотерапии представляются гораздо более весомыми, чем ее недостатки.

Литература

1. American Diabetes Association Ad Hoc Expert Committee. Prevention of type I diabetes mellitus. *Diabetes Care* 13:1026, 1990.
2. Andreani D, et al. Prediction, prevention, and early intervention in insulin dependent diabetes. *Diabetes Metab Rev* 7:61, 1991.
3. Bottazzo GF, et al. In situ characterization of autoimmune phenomena and expression of HLA molecules in the pancreas in diabetic insulinitis. *N Engl J Med* 313:353, 1985.
4. Eisenbarth GS, et al. The design of trials for prevention of IDDM. *Diabetes* 42:941, 1993.
5. Ferner RE. Drug-induced diabetes. *Bailliers Clin Endocrinol Metab* 6:849, 1992.
6. Foulis AK, et al. The histopathology of the pancreas in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus: A 25 year review of deaths in patients under 20 years of age in the United Kingdom. *Diabetologia* 29:267, 1986.
7. Harrison LC, et al. Type I diabetes: Immunology and immunotherapy. *Adv Endocrinol Metab* 1:35, 1990.
8. Hirsch IB, et al. Intensive insulin therapy for treatment of type I diabetes. *Diabetes Care* 13:1265, 1990.
9. Lebovitz H (ed). *Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders*. Alexandria, VA: American Diabetes Association, 1991.
10. Marks JB, Skyler JS. Clinical review: Immunotherapy of type I diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 72:3—9, 1991.
11. Schade DS, et al. *Intensive insulin therapy*. Princeton: Excerpta Medica, 1983.
12. Selam JL, Charles MA. Devices for insulin administration. *Diabetes Care* 13:955, 1990.
13. Skyler JS. Insulin-dependent diabetes mellitus. In PO Kohler (ed), *Clinical Endocrinology*. New York: John Wiley, 1986. Pp. 491.
14. Skyler JS. Insulin-dependent diabetes mellitus: Flexibility in contemporary management. *Postgrad Med* 81:163, 1987.
15. Skyler JS. Immune intervention studies in insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 3:1017, 1987.
16. Skyler JS. Strategies in diabetes mellitus: start of a new era. *Postgrad Med* 89:45, 1991.
17. Skyler JS, Rabinovitch A. Etiology and pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatr Ann* 16:682, 1987.
18. Sperling MA (ed). *Physician's Guide to insulin-dependent (Type I) Diabetes—Diagnosis and Treatment*. Alexandria, VA: American Diabetes Association, 1988.
19. Sutherland DER, et al. Results of pancreas-transplant registry. *Diabetes* 38(suppl 1):46, 1989.
20. Szopa TM, et al. Diabetes mellitus due to viruses — some recent developments. *Diabetologia* 36:687, 1993.
21. Tauber JP. The insulin analog, Humalog, in discontinuous: from pharmacology to clinical use. *Diabetes Metab* 23(Suppl 3):50, 1997.
22. Todd JA. Genetics of type 1 diabetes. *Pathol Biol (Paris)* 45:219, 1997.
23. Winter WE, et al. Pharmacological approaches to the prevention of autoimmune diabetes. *Drugs* 53:943, 1997.
24. Zinman B. The physiologic replacement of insulin. *N Engl J Med* 321:363, 1989.

Глава 39. Инсулинозависимый сахарный диабет: диагностика и лечение

С. Бринк

I. Первые клинические проявления инсулинозависимого сахарного диабета

A. Классические симптомы

- 1. Полиурия.** Гипергликемия приводит к усиленной экскреции глюкозы. В результате резко увеличивается диурез. Для детей младшего возраста характерно недержание мочи.
- 2. Полидипсия.** Потеря воды вызывает постоянную жажду.
- 3. Потеря веса.** Главные причины — экскреция глюкозы (потеря калорий) и полиурия. Потеря веса — признак, патогномоничный для инсулинозависимого сахарного диабета (обычно наблюдается избыточный вес). Потеря веса к моменту клинического проявления инсулинозависимого сахарного диабета особенно характерна для детей.

B. Другие клинические признаки

- 1. Сухость слизистых и кожи** вызвана потерей воды и особенно часто бывает у детей.
- 2. Полифагия.** Постоянное чувство голода вызвано нарушением утилизации глюкозы и потерей глюкозы с мочой.
- 3. Утомляемость и слабость** обусловлены нарушением утилизации глюкозы и сдвигами электролитного обмена.
- 4. Частые инфекции.** Для детей особенно характерны кожные инфекции, например — кандидоз промежности у девочек.

B. В 20% случаев первыми проявлениями у детей оказываются **диабетический кетоацидоз** или **кетоацидотическая кома**.

Г. Более 80% больных обращаются к врачу не позже чем через 3 нед после появления симптомов.

II. Лабораторная диагностика. Цель лабораторной диагностики — выявление или подтверждение дисфункции бета-клеток (абсолютного дефицита инсулина). Основные биохимические признаки дисфункции бета-клеток: **гипергликемия** натошак или выходящее за пределы нормы повышение уровня глюкозы после еды; **глюкозурия**; **кетонурия**; **отсутствие или низкий уровень С-пептида** в крови или моче.

При наличии симптомов лабораторные исследования необходимы прежде всего для подтверждения клинического диагноза. В отсутствие симптомов лабораторные данные сами по себе позволяют заподозрить инсулинозависимый сахарный диабет или даже установить точный диагноз (например, если у обследуемого выявлены гипергликемия натошак и кетоновые тела в моче). Поэтому лабораторная диагностика приобретает особое значение при обследовании лиц в доклиническом периоде болезни.

В лабораториях обычно определяют уровень глюкозы **в плазме венозной крови** с помощью автоанализаторов, но в последнее время для экспресс-диагностики все чаще используют тест-полоски или глюкометры, измеряющие уровень глюкозы **в капиллярной крови**. Поэтому при оценке результатов определения уровня глюкозы надо помнить следующее. 1) Концентрация глюкозы в плазме **всегда** превышает ее концентрацию в венозной крови на **10—15%**. Зная концентрацию глюкозы в венозной крови, можно рассчитать ее концентрацию в плазме. Для этого надо умножить концентрацию в крови на 1,15. 2) Концентрация глюкозы в капиллярной крови **натошак**

примерно равна концентрации глюкозы в венозной крови. 3) Концентрация глюкозы в капиллярной крови **после приема пищи** превышает ее концентрацию в венозной крови на 1—1,1 ммоль/л.

А. Гипергликемия — главный биохимический признак

1. Уровень глюкозы в плазме натощак (время после последнего приема пищи ≥ 8 ч)

а. Критерий ВОЗ (1985 г.): если при двух или более независимых определениях (в разные дни) уровень глюкозы $\geq 7,8$ ммоль/л, сахарный диабет не вызывает сомнений.

б. Критерий Международного комитета экспертов при Американской диабетической ассоциации (1998 г.): если при двух или более независимых определениях (в разные дни) уровень глюкозы $\geq 7,0$ ммоль/л, сахарный диабет не вызывает сомнений.

2. Уровень глюкозы в случайной пробе плазмы. Если в случайно взятой пробе плазмы уровень глюкозы $\geq 11,1$ ммоль/л, следует заподозрить сахарный диабет. При одновременном наличии классических клинических признаков сахарного диабета диагноз не вызывает сомнений. Классические клинические признаки: полиурия, полидипсия, необъяснимая потеря веса.

3. Стандартный двухчасовой пероральный тест на толерантность к глюкозе. Обычно этот тест **не нужен** для диагноза (достаточно определить уровень глюкозы плазмы натощак). Поэтому его проводят только в сомнительных случаях, например при характерной клинической картине сахарного диабета и уровне глюкозы плазмы натощак в пределах 6,6—7,7 ммоль/л.

а. Методика (см. также приложение А, п. IX)

1) В течение 3 сут перед тестом обследуемый должен получать по 150—200 г углеводов в сутки; потребление воды не ограничивается.

2) Тест проводят натощак. Последний прием пищи допускается не позже чем за 10 ч до начала пробы.

3) Если планируется определять концентрацию глюкозы в плазме, устанавливают венозный катетер. Чаще определяют концентрацию глюкозы в капиллярной крови из пальца.

4) Обследуемому дают глюкозу в виде раствора. Для подростков, молодых людей и лиц старшего возраста 75 г глюкозы растворяют в 250—300 мл воды. Для детей доза глюкозы составляет 1,75 г/кг, но в сумме не более 75 г.

5) Кровь берут **перед** приемом глюкозы и через **30, 60, 90 и 120 мин** после приема глюкозы.

Эксперты ВОЗ предложили упрощенный вариант теста. Концентрацию глюкозы в этом случае определяют только 1 раз — через 2 ч после приема глюкозы.

б. Оценка результатов (см. табл. 39.1). Критерий ВОЗ (1985 г.) и Международного комитета экспертов при Американской диабетической ассоциации (1998 г.): диагноз сахарного диабета устанавливают в том случае, когда концентрация глюкозы в плазме или в капиллярной крови $\geq 11,1$ ммоль/л через 2 ч после приема глюкозы.

Б. Глюкозурия. В норме концентрация глюкозы в моче не превышает 0,83 ммоль/л и не определяется обычными методами. При сахарном диабете концентрация глюкозы в моче значительно возрастает. Определение уровня глюкозы в моче редко используют в диагностике по двум причинам:

1. Уровень глюкозы в моче не всегда соответствует уровню глюкозы в крови (поскольку почечный порог для глюкозы у разных больных различается).
2. Глюкозурия может наблюдаться не только при сахарном диабете, но и при болезнях почек, беременности, синдроме Фанкони и других состояниях.

В. Кетонурия. Выявление кетоновых тел в моче заставляет заподозрить инсулинозависимый сахарный диабет и без клинических проявлений заболевания. При наличии симптомов инсулинозависимого сахарного диабета кетоновые тела определяют с целью выявления и оценки тяжести диабетического кетоацидоза. Следует помнить, что кетонурия наблюдается при некоторых формах гипогликемии голодания.

Г. С-пептид. Определение уровня С-пептида в сыворотке или моче позволяет достаточно точно оценить функциональное состояние бета-клеток и в сомнительных случаях отличить инсулинозависимый сахарный диабет от инсулинонезависимого. Измерение уровня С-пептида в сыворотке более информативно, чем измерение уровня инсулина, поскольку у многих больных инсулинозависимым сахарным диабетом имеются аутоантитела к инсулину, влияющие на результаты определения.

1. У здоровых людей базальный уровень С-пептида в сыворотке (т. е. уровень С-пептида натощак) составляет 0,1—1,22 нмоль/л. При инсулинозависимом сахарном диабете базальный уровень С-пептида, как правило, не определяется. При инсулинонезависимом сахарном диабете базальный уровень С-пептида нормальный или слегка повышен.
2. Уровень С-пептида в сыворотке у здоровых людей после стимуляции глюкагоном, глюкозой или суσταкалом (питательная смесь с высоким содержанием кукурузного крахмала и сахарозы) возрастает до 3 нмоль/л. У больных инсулинозависимым сахарным диабетом уровень С-пептида после стимуляции не повышается.

3. Содержание С-пептида в суточной моче

- а. У здоровых: ≥ 10 нмоль.
- б. У больных инсулинозависимым сахарным диабетом: < 3 нмоль (обычно $< 0,7$ нмоль).
- в. У больных инсулинонезависимым сахарным диабетом с относительным дефицитом инсулина: < 10 нмоль.
- г. У больных инсулинонезависимым сахарным диабетом с ожирением и инсулинорезистентностью: ≥ 20 нмоль.

Д. Аутоантитела к антигенам бета-клеток (см. гл. 43, п. II.Г)

1. Аутоантитела к островковым клеткам, к инсулину и к глутаматдекарбоксилазе присутствуют в сыворотке у 80—95% больных с впервые выявленным инсулинозависимым сахарным диабетом и у 60—87% лиц в доклиническом периоде болезни.
2. Выявление аутоантител к островковым клеткам или аутоантител к глутаматдекарбоксилазе у лиц без симптомов инсулинозависимого сахарного диабета, но с нарушениями при в/в тесте на толерантность к глюкозе дает основание начать лечение в доклиническом периоде (см. гл. 38, п. V.Д и п. VI.Б).
3. Аутоантитела к антигенам бета-клеток могут отсутствовать у больных с вновь выявленным инсулинозависимым сахарным диабетом в следующих случаях:
 - а. Погибли все бета-клетки (отсутствует мишень аутоиммунной реакции).
 - б. Инсулинозависимый сахарный диабет обусловлен острой вирусной инфекцией или токсическими веществами (отсутствует аутоиммунное звено патогенеза).
4. Антитела к инсулину могут появляться у многих больных после начала инсулинотерапии (особенно в тех случаях, когда используют инсулин животных).

III. Принципы лечения впервые выявленного инсулинозависимого сахарного диабета

А. Первоочередные задачи — добиться как можно более близкого к норме уровня глюкозы в крови, обеспечить нормальный рост и развитие организма, не допускать тяжелой гипогликемии.

Б. При планировании лечения учитывают:

1. Возраст больного.
2. Уровень остаточной секреции инсулина (степень сохранности бета-клеток).
3. Потребность больного в инсулине.
4. Потребность в питательных веществах и энергии.
5. Образ жизни и физическую активность больного.
6. Психологический климат в семье больного.
7. Возможности амбулаторного лечения (они определяются тяжестью симптомов, а также способностью больного или его родственников самостоятельно контролировать уровень глюкозы в крови и корректировать дозы инсулина).

В. Специализированные диабетологические учреждения и диабетологические бригады. При организации таких учреждений и бригад руководствуются следующими соображениями:

1. Инсулинозависимый сахарный диабет поражает преимущественно детей, подростков и молодых людей, но может начинаться в любом возрасте.
2. Хроническая гипергликемия и другие метаболические нарушения при инсулинозависимом сахарном диабете приводят к развитию многообразных осложнений, в первую очередь — нефропатии, ретинопатии и нейропатии.
3. Ни один из современных способов лечения не предупреждает хронических осложнений инсулинозависимого сахарного диабета. Важнейшая задача — отсрочить эти осложнения.
4. Правильный режим питания — один из существенных компонентов терапии.
5. Больные нуждаются в психологической и социальной поддержке.

В связи с этим в штате диабетологических учреждений или бригад должны быть терапевт, педиатр, невропатолог, офтальмолог, диетолог, психолог, физиотерапевт, специалист по ЛФК, средний и младший медицинский персонал, работники социальной сферы. Бригаду возглавляет диабетолог.

IV. Диабетический кетоацидоз. Диагностика и лечение диабетического кетоацидоза детально описаны в гл. 40.

V. Амбулаторное лечение

А. Амбулаторное лечение допустимо, если **гипергликемия не сопровождается дегидратацией и рвотой**. В таких случаях можно начать инсулинотерапию на дому. Больному и его родственникам дают подробные инструкции относительно схемы инсулинотерапии, режима питания и самостоятельного контроля уровня глюкозы в крови. Врач должен ежедневно навещать больного, либо больной должен ежедневно посещать врача. Кроме того, больной должен иметь возможность в любое время связаться по телефону с лечащим врачом. При амбулаторном лечении больной и его родственники особенно нуждаются в психологической и социальной поддержке.

Б. Амбулаторное лечение можно рекомендовать только взрослым больным. **Все дети и подростки с инсулинозависимым сахарным диабетом должны быть немедленно госпитализированы**, даже если нет клинических признаков заболевания.

VI. Инсулинотерапия у больных с впервые выявленным инсулинозависимым сахарным диабетом

А. Когда диагноз установлен, **немедленно начинают инсулинотерапию.**

Нерешительность врача (задержка инсулинотерапии или назначение недостаточных доз инсулина) может привести к самым неблагоприятным последствиям: ухудшению состояния больного, утяжелению течения и раннему развитию осложнений. Напротив, своевременно начатая и хорошо спланированная инсулинотерапия позволяет в 75—90% случаев добиться временной ремиссии (см. гл. 39, п. VII), а в дальнейшем — стабилизировать течение болезни и отсрочить развитие осложнений.

Б. Режим многократных сочетанных инъекций

1. Мы рекомендуем следующую схему ударной инсулинотерапии: **4 раза в сутки** (перед каждым приемом пищи и перед сном) вводят **инсулин короткого действия и инсулин средней длительности действия** (NPH или ленте). Доля инсулина средней длительности действия должна составлять 25—33% общей суточной дозы инсулина.

2. Преимущества режима многократных сочетанных инъекций:

- а. Очень быстро нормализуется уровень глюкозы в крови и наступает ремиссия.
- б. У детей и подростков этот режим лечения не вызывает никаких побочных эффектов.
- в. Поскольку каждый раз вводят очень небольшие дозы инсулина, удается облегчить или предупредить приступы гипогликемии.
- г. Инсулин средней длительности действия обеспечивает базальный уровень гормона, а инсулин короткого действия позволяет имитировать физиологическое усиление секреции гормона после еды.
- д. Режим многократных инъекций дисциплинирует больного и помогает ему свыкнуться с мыслью о неизбежности пожизненного лечения инсулином.

В. Для некоторых больных лучше подходит другой вариант режима многократных инъекций: инсулин короткого действия вводят 3 раза в сутки (перед каждым приемом пищи), а инсулин NPH — 1 раз в сутки (перед сном). Такую схему лечения проще корректировать при изменениях физической активности и режима питания.

1. Общая суточная доза инсулина: 0,6—1,0 ед/кг.
2. Соотношение количеств инсулина короткого действия и инсулина NPH: 25% и 75%.
3. Распределение количеств инсулина короткого действия: 40% вводят перед завтраком, 30% — перед обедом и 30% — перед ужином.
4. Дозу инсулина NPH корректируют через день по результатам измерения уровня глюкозы в крови натощак.
 - а. Если уровень глюкозы < 3,3 ммоль/л, суточную дозу уменьшают на 2 ед.
 - б. Если уровень глюкозы > 5,0 ммоль/л, суточную дозу увеличивают на 2 ед.
5. Дозы инсулина короткого действия корректируют по результатам измерения уровня глюкозы в крови через 1 ч после еды 1 раз в 2 сут:
 - а. Если уровень глюкозы < 3,3 ммоль/л, суточную дозу уменьшают на 2 ед.
 - б. Если уровень глюкозы > 7,8 ммоль/л, суточную дозу увеличивают на 2 ед.

VII. Стадия ремиссии

А. **Общие сведения.** Временная ремиссия («медовый месяц») наблюдается у 75—90% больных через 1—3 мес после клинического проявления болезни и начала инсулинотерапии. Признаки ремиссии:

1. Улучшение самочувствия.

2. Частичное восстановление секреции эндогенного инсулина (в сыворотке и моче появляется С-пептид).
3. Снижение потребности в инсулине. У большинства больных потребность в инсулине снижается до 0,1—0,3 ед/кг/сут, а в отдельных случаях вообще исчезает.

Б. Возможные причины ремиссии

1. Торможение аутоиммунной реакции против бета-клеток, обусловленное двумя факторами:
 - а. В конце доклинического периода погибает 80—95% бета-клеток, что приводит к подавлению клеточного звена аутоиммунной реакции.
 - б. Инсулинотерапия снижает секреторную активность оставшихся бета-клеток, поэтому на их поверхности появляется меньше антигенов, распознаваемых иммунной системой.
2. Гибель большей части бета-клеток по принципу положительной обратной связи стимулирует пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников, присутствующих в ткани поджелудочной железы. Поскольку аутоиммунная реакция заторможена, вновь образующиеся бета-клетки погибают не сразу. Таким образом, численность бета-клеток увеличивается, что приводит к временной нормализации обмена глюкозы.

В. Продолжительность ремиссии колеблется от нескольких недель до нескольких месяцев. Она обратно пропорциональна тяжести течения инсулинозависимого сахарного диабета до его клинического проявления и прямо пропорциональна интенсивности инсулинотерапии на ранних сроках после клинического проявления.

Г. Инсулинотерапия в период ремиссии. Поскольку потребность в инсулине во время ремиссии снижена, введение даже небольших доз гормона (2—4 ед) может вызвать гипогликемию. Тем не менее **отменять инсулин на период ремиссии нельзя.** Основные доводы в пользу продолжения инсулинотерапии:

1. Инъекции инсулина обеспечивают функциональную разгрузку бета-клеток и торможение аутоиммунной реакции.
2. У больных, получавших инсулин в период ремиссии, инсулинозависимый сахарный диабет протекает легче и осложнения развиваются позже, чем у больных, не получавших инсулин.
3. При возобновлении инъекций после длительного перерыва может возникнуть аллергия к инсулину.
4. У каждого больного в глубине души живет надежда, что его болезнь излечима. Перерыв в инсулинотерапии укрепит эту иллюзию и возобновление инъекций инсулина после ремиссии будет воспринято тяжелее, чем назначение инсулина в начале заболевания.

На период ремиссии рекомендуется изменить схему лечения. Можно снизить дозы инсулина, использовать преимущественно препараты средней длительности действия либо вводить инсулин 2 раза или всего 1 раз в сутки. В начале периода ремиссии врач должен тактично объяснить больному и его родственникам, что инсулинозависимый сахарный диабет пока остается неизлечимым заболеванием и потому инсулинотерапию прерывать нельзя.

VIII. Рекомендации по инсулинотерапии

А. Общие рекомендации

1. Нельзя смешивать разные препараты инсулина в одном шприце.

2. Инсулин короткого действия вводят за 30 мин до еды, чтобы он успел всосаться в кровь. Инсулин сверхкороткого действия (см. табл. 38.1) можно вводить непосредственно перед едой или даже после еды.
3. Скорость всасывания инсулина зависит от места инъекции. Быстрее всего всасывается инсулин, введенный под кожу живота, причем скорость всасывания почти не зависит от физической нагрузки. Чтобы замедлить всасывание, инсулин вводят под кожу плеча, верхней части бедра или ягодицы. Чтобы ускорить всасывание, место инъекции согревают или массируют.
4. Не следует без необходимости менять привычные места инъекций. Вместе с тем, чтобы предупредить постинъекционную липодистрофию, нужно чередовать точки введения инсулина в пределах одного места.
5. Для лечения всех больных с вновь выявленным инсулинозависимым сахарным диабетом желательно использовать рекомбинантный человеческий инсулин или его полусинтетические производные (например, лизпро-инсулин). **Детям и подросткам с момента выявления инсулинозависимого сахарного диабета и впредь назначают только человеческий инсулин.** Преимущества человеческого инсулина перед инсулинами животного происхождения:
 - а. Не содержит примесей проинсулина и других пептидов, что обусловлено самой методикой получения человеческого инсулина.
 - б. Редко вызывает образование антител.
 - в. Очень редко вызывает аллергические реакции.
 - г. У большинства больных действует более эффективно, чем инсулины животного происхождения.

Если человеческий инсулин временно недоступен, используют только высокоочищенный свиной инсулин. Это снижает риск аллергических реакций и предупреждает постинъекционную липодистрофию (см. гл. 39, п. IX.Г).

6. Инъекции инсулина у детей

- а. Поскольку разовые дозы инсулина у детей меньше, чем у взрослых, для инъекций лучше использовать шприц-ручку. Это позволяет очень точно дозировать препарат.
- б. Шприц-ручка необходима ребенку, получающему более 3 инъекций инсулина в сутки.
- в. Взрослые несут полную ответственность за лечение детей до 12 лет. Дети нередко делают инъекции неправильно и легко ошибаются в расчете дозы инсулина. Когда ребенок станет постарше и осознает жизненную необходимость правильного лечения, ему можно доверить самостоятельные инъекции и коррекцию доз инсулина.

Б. Выбор дозы инсулина

1. Для большинства детей и подростков сразу после клинического проявления инсулинозависимого сахарного диабета доза инсулина составляет примерно 1,0 ед/кг/сут. Половину общей суточной дозы вводят в утренние и дневные часы, вторую половину — вечером.
2. Через несколько лет после клинического проявления инсулинозависимого сахарного диабета потребность в инсулине у большинства детей и подростков снижается до 0,6—0,8 ед/кг/сут. Если используется режим двух инъекций в сутки, то две трети общей суточной дозы вводят за 30 мин до завтрака (инъекция инсулина короткого действия плюс инъекция инсулина средней длительности действия; соотношение доз: 1 ед инсулина короткого действия на каждые 3—4 ед инсулина средней длительности

действия). Оставшуюся треть общей суточной дозы вводят за 30 мин до ужина (соотношение доз: 1 ед инсулина короткого действия на каждые 1—2 ед инсулина средней длительности действия).

3. Во время пубертатного ускорения роста потребность в инсулине может увеличиваться до 1,0—1,5 ед/кг/сут; в последующие годы она снижается.

В. Коррекция схемы инсулинотерапии

1. Если у больного, получающего только инсулин средней длительности действия, наблюдается выраженная гипергликемия после завтрака и ужина, необходимо добавить инъекции инсулина короткого действия.
2. Если у больного, получающего инсулин короткого действия в сочетании с инсулином средней длительности действия, наблюдается выраженная гипергликемия после завтрака и ужина, необходимо увеличить дозы инсулина короткого действия.
3. У некоторых больных при использовании режима многократных сочетанных инъекций (см. гл. 39, п. VI.Б.1) гипогликемизирующий эффект утренней дозы инсулина средней длительности действия продолжается и после ужина. В таких случаях две вечерние инъекции инсулина средней длительности действия (перед ужином и перед сном) лучше заменить одной — перед сном. Это особенно показано больным, у которых между 2:00 и 4:00 (период максимального эффекта дозы инсулина средней длительности действия, вводимой перед ужином) развивается гипогликемия.
4. Соотношение доз инсулина короткого действия и инсулина средней длительности действия может изменяться в зависимости от физической активности больного, вида и количества потребляемых углеводов.

IX. Осложнения инсулинотерапии

А. Гипогликемия

1. Гипогликемическая кома — причина смерти 3—4% больных инсулинозависимым сахарным диабетом. В большинстве случаев гипогликемию можно предвидеть и предотвратить.
2. Особенно велик риск тяжелой гипогликемии (судорог или комы) у детей младшего возраста, поскольку они неспособны распознать предвестники гипогликемии.
3. Самая частая причина гипогликемии — передозировка инсулина.
4. Гипогликемия может быть вызвана внезапной физической нагрузкой или пропуском приема пищи.
5. Прием алкоголя на фоне инсулинотерапии может вызвать очень длительную и очень тяжелую гипогликемию (например, в интервале от 2:00 до 6:00). Больных инсулинозависимым сахарным диабетом, особенно подростков и молодых людей, обязательно надо предупредить об опасности употребления алкоголя и объяснить им, как бороться с алкогольной гипогликемией.
6. Больные, живущие в тяжелых социальных или семейных условиях, и больные в тяжелой депрессии (особенно подростки) могут намеренно вводить чрезмерные дозы инсулина с целью самоубийства.
7. По мере прогрессирования инсулинозависимого сахарного диабета нарушается секреция контринсулярных гормонов. Приступы гипогликемии становятся более тяжелыми и продолжительными. Притупление неврологических и адренергических симптомов (см. гл. 34, п. V) затрудняет распознавание надвигающейся гипогликемии.
8. У больных инсулинозависимым сахарным диабетом головной мозг адаптируется к постоянной гипергликемии, и потому неврологические симптомы гипогликемии

могут появляться при незначительном, но быстром снижении уровня глюкозы в крови.

Б. Синдром Сомоджи

1. Это синдром, обусловленный хронической передозировкой инсулина. В любое время суток уровень инсулина в крови оказывается выше требуемого. Это приводит либо к гипогликемии (которая распознается больным не всегда), либо к переяданию.
2. Гипогликемия любого происхождения (передозировка инсулина, чрезмерная физическая нагрузка, недостаточное питание, прием алкоголя) вызывает рикошетную гипергликемию, которая продолжается 8—24 ч. Рикошетная гипергликемия, описанная М. Сомоджи в 1939 г., была вызвана передозировкой инсулина и продолжалась целых 72 ч.
3. Избыток инсулина и гипогликемия стимулируют секрецию контринсулярных гормонов, которые и вызывают рикошетную гипергликемию.
4. Выброс контринсулярных гормонов на фоне инсулинотерапии приводит к значительным колебаниям уровня глюкозы в крови. Этим объясняется нестабильное течение инсулинозависимого сахарного диабета у многих больных.
5. В редких случаях повышение уровня контринсулярных гормонов может быть очень сильным и продолжаться очень долго. Тогда развиваются кетонурия и даже диабетический кетоацидоз.
6. 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.

В. Аллергия к инсулину

1. Через несколько минут или часов после инъекции могут наблюдаться местные аллергические реакции (краснота, зуд, отек, уплотнение, ощущение жара). Обычно такие реакции возникают в первые несколько недель после начала инсулинотерапии и проходят без лечения.
2. В редких случаях возможны системные аллергические реакции (реакции немедленного типа): крапивница или ангионевротический отек. Еще реже отмечается анафилаксия. Системные реакции могут быть обусловлены длительным перерывом в инсулинотерапии. Системные реакции опосредуются IgE, а при местных аллергических реакциях основную роль играют IgG. Иногда приходится прибегать к десенсибилизирующей терапии.

Г. Постинъекционные липодистрофии. Обычно в местах инъекций инсулина развивается **липоатрофия**. Она характеризуется полным отсутствием жира в подкожной клетчатке. В зоне липоатрофии нарушено кровоснабжение, поэтому всасывание инсулина замедляется. Причины постинъекционной липоатрофии — кислый pH препаратов инсулина и местные иммунные реакции на сам инсулин или другие компоненты препаратов. Чтобы понизить риск липоатрофии, нужно использовать только препараты человеческого инсулина, не содержащие фенол в качестве консерванта. Гораздо реже на месте инъекций возникает **липогипертрофия**, обусловленная усилением липогенеза. Липогипертрофия также нарушает всасывание инсулина. Лечение липогипертрофии: частая смена мест инъекций, массаж, физиотерапия.

Х. Самостоятельный контроль уровня глюкозы

А. Измерение уровня глюкозы в моче

1. Надо помнить, что уровень глюкозы в моче лишь приблизительно отражает уровень глюкозы в крови из-за непостоянства почечного порога для глюкозы, потребления и выделения жидкости.

2. Необходимо научить больного и его родственников определять уровень **ГЛЮКОЗЫ И КЕТОНОВЫХ ТЕЛ** в двухразовых порциях мочи.
3. **Комбинированные тест-полоски** позволяют одновременно определять уровни глюкозы и кетоновых тел в моче. Комбинированными полосками надо пользоваться, когда уровень глюкозы в крови резко возрастает (> 13 ммоль/л) либо резко снижается, а также при плохом самочувствии и сопутствующих заболеваниях. Уровень глюкозы в моче обязательно определяют в тех случаях, когда по каким-то причинам не удастся измерить уровень глюкозы в крови.

Б. Измерение уровня глюкозы в крови

1. Наилучший способ самостоятельной оценки правильности лечения — определение концентрации глюкозы в капиллярной крови.
2. Кожу пальца прокалывают копьём или с помощью приспособлений типа Monojector, Penlet, Autolance и Autolet.
3. Каплю крови наносят на тест-полоску, пропитанную глюкозооксидазным реагентом, изменяющим окраску в присутствии глюкозы. Через некоторое время кровь стирают или смывают водой. Концентрацию глюкозы определяют визуально (сравнивая цвет полоски с цветами на стандартной шкале) либо с помощью электронного прибора с батарейным питанием — **глюкометра**.
4. Современные глюкометры снабжены магнитной памятью и разъемом для соединения с персональным компьютером, что дает возможность накапливать и анализировать данные за много дней. Для некоторых типов глюкометров выпускаются специальные тест-полоски. Для других подходят обычные тест-полоски.
5. Большинство больных по-прежнему пользуется обычными тест-полосками. Точность и воспроизводимость визуальных измерений при использовании обычных тест-полосок ниже, чем при использовании глюкометров. Кроме того, многие больные разрезают полоски вдоль, получая из одной полоски две, три или даже четыре. Это тоже снижает точность измерений.
6. Результаты всех измерений надо записывать в дневник.

В. Частота измерений (см. табл. 39.2)

1. Уровень глюкозы в капиллярной крови контролируют ежедневно не менее 4 раз в сутки. Ежемесячно, на протяжении 3 сут подряд, измеряют уровень глюкозы 8 раз в сутки. Это позволяет построить суточный график колебаний уровня глюкозы и корректировать схему инсулинотерапии, дозы инсулина и режим питания.
2. При плохом самочувствии, сопутствующих заболеваниях, в стрессовых ситуациях, при больших физических нагрузках измерения проводят каждые 1—2 ч. Это помогает выявить и предупредить гипогликемию (см. гл. 39, п. IX.A).
3. При ежедневном четырехкратном контроле уровня глюкозы измерения рекомендуется делать за 30 мин до еды.
4. Даже у двухмесячных детей не отмечались инфекционные осложнения (флегмона или абсцесс) или омпозелости в местах частых проколов кожи.

Г. Ошибки при самостоятельном измерении уровня глюкозы в крови

1. На тест-полоску наносят слишком маленькую каплю крови.
2. Кровь стирают с полоски слишком сильно либо вместо ватного тампона используют бумажные салфетки или туалетную бумагу (Chemstrip bG и аналогичные тест-полоски).
3. При смывании крови полоску слишком долго держат под водой (Dextrostix и аналогичные тест-полоски).

4. Недостаточное время химической реакции (рано стирают или смывают кровь; рано определяют цвет полоски).
5. Кровь смывают спиртом или стирают с помощью спиртового тампона.
6. Истек срок годности тест-полосок, либо они хранились неправильно (в тепле, на солнце, в морозильнике).
7. Неисправность глюкометра.
8. Нарушения зрения у больного.

XI. Рекомендации по коррекции доз инсулина и количества углеводов в пище

А. Рекомендации составляет врач по данным самостоятельного ежедневного контроля уровня глюкозы с учетом сведений о весе, физической активности и питании больного. Рекомендации должны быть написаны простым и понятным языком. В табл. 39.3 приведена типовая форма рекомендаций, которые помогают больному корректировать дозы инсулина короткого действия в зависимости от уровня глюкозы в крови. По такому же принципу можно составить рекомендации по коррекции потребления углеводов. В них может быть указано, например, как надо изменить количество фруктов или хлеба в диете, чтобы добиться снижения (или повышения) уровня глюкозы в крови.

Б. Зачем нужны рекомендации?

1. Чтобы на первом этапе добиться уровня глюкозы в крови, максимально близкого к норме (около 5,6 ммоль/л), **не допуская гипогликемии** в ночные часы, перед завтраком и ужином.
2. Чтобы в конечном счете обеспечить уровень глюкозы в крови перед едой в пределах 3,9—5,0 ммоль/л, а после еды — ниже 8,9—10 ммоль/л.

В. Как добиться желаемых уровней глюкозы?

1. Если у больного, получающего 20—40 ед/сут инсулина, уровень глюкозы в крови < 13,3 ммоль/л, то дополнительные 0,5—1,0 ед инсулина короткого действия, как правило, снижают уровень глюкозы на 2,2—2,8 ммоль/л.
2. Если у больного, получающего 20—40 ед/сут инсулина, уровень глюкозы в крови > 13,3 ммоль/л, то для снижения уровня глюкозы на 2,2—2,8 ммоль/л требуются большие дополнительные количества инсулина (1—3 ед).
3. У больных с повышенной чувствительностью к инсулину и детей младшего возраста повышен риск гипогликемии. Для лечения таких больных рекомендуется использовать разведенные препараты инсулина. Обычно концентрация раствора инсулина во флаконе составляет 40, 80 или 100 ед/мл. Некоторые фирмы прилагают к флакону с концентрацией инсулина 100 ед/мл флакон с разбавителем. С помощью разбавителя можно приготовить раствор инсулина с концентрацией 10 или 20 ед/мл. Это позволяет изменять разовые дозы инсулина на 0,1—0,2 ед.

Г. Оценка эффективности лечения

1. Врач должен быть уверен в том, что больной выполняет его рекомендации. Для этого надо проверять дневник больного.
2. Режим питания должен соответствовать режиму инсулинотерапии и физической активности.
3. Главный критерий эффективности лечения — снижение или отсутствие повышения уровня гликозилированного гемоглобина А (см. гл. 39, п. XII).

Д. Возможные причины неэффективности лечения

1. Неправильные рекомендации (ошибка врача).
2. Рекомендации не выполняются, не проводится регулярный самостоятельный контроль уровня глюкозы в крови (недисциплинированность больного).

3. Больной разочарован отсутствием немедленного улучшения или сомневается в эффективности лечения и потому не следует рекомендациям (это нередко бывает у больных с нестабильным течением инсулинозависимого сахарного диабета).
4. Ошибки при измерении уровня глюкозы в крови (см. гл. 39, п. X.G) или фальсификация результатов измерений.

XII. Гликозилированный гемоглобин А. Уровень гликозилированного гемоглобина А — это самый информативный показатель эффективности контроля уровня глюкозы в крови.

- А.** На протяжении всего срока существования эритроцита глюкоза свободно проникает через его мембрану и без участия ферментов необратимо связывается с гемоглобином, преимущественно с бета-цепями. При этом образуется несколько гликозилированных форм гемоглобина, главным образом — гликозилированный гемоглобин А. Эта форма гемоглобина в небольшом количестве имеется у здоровых людей. В условиях хронической гипергликемии процент гликозилированного гемоглобина А по отношению к общему количеству гемоглобина значительно увеличивается.
- Б.** Для определения процента гликозилированного гемоглобина А эритроциты промывают физиологическим раствором, разрушают и исследуют выделенный гемоглобин путем высокоэффективной жидкостной хроматографии или электрофореза. Поскольку в крови имеются эритроциты разного возраста, а срок их существования равен 120 сут, содержание гликозилированного гемоглобина А пропорционально среднему уровню глюкозы в крови за предшествующие 2—3 мес. Для оценки эффективности контроля уровня глюкозы используют и другой показатель — содержание общего гликозилированного гемоглобина (общий гемоглобин A_1 или гемоглобин A_{1a+b+c}).
- В.** Удовлетворительными считаются уровни гликозилированного гемоглобина А $< 10\%$. При необходимости средний уровень глюкозы в крови за 2—3 мес определяют по номограммам. Пример такой номограммы представлен на рис. 39.1.
- Г.** Определяя гликозилированный гемоглобин А каждые 2—3 мес, можно выявлять больных, нуждающихся в более интенсивном лечении. Определение гликозилированного гемоглобина А можно использовать также для прогнозирования осложнений инсулинозависимого сахарного диабета, поскольку скорость их развития прямо пропорциональна степени гипергликемии (см. гл. 38, п. VIII.A).

XIII. Диета. Планируя диету, учитывают предпочтения больного, этнические и семейные традиции. В то же время диета должна быть хорошо сбалансирована. Рекомендуется шестиразовый режим питания (завтрак, второй завтрак, обед, полдник, ужин и легкая закуска перед сном). Такой режим компенсирует действие инсулина, всасывающегося из подкожных депо. Поскольку больному с инсулинозависимым сахарным диабетом ожирение, как правило, не угрожает, состав и количество пищи и периодичность ее приемов более важны, чем общее количество калорий.

А. Углеводы

1. На долю всех углеводов должно приходиться 50—60% общей калорийности пищи.
2. Легкоусвояемые углеводы (моно- и дисахариды) исключаются; их используют только при кратковременных тяжелых физических нагрузках или для устранения гипогликемии. В таких случаях достаточно выпить 100—200 мл апельсинового сока или лимонада (не диетического), либо съесть несколько леденцов, либо принять 10—15 г любого препарата глюкозы.
3. Рекомендуется растительная пища с высоким содержанием клетчатки и волокон (хлеб из муки грубого помола, хлеб с добавлением отрубей, немолотые крупы, овощи, фрукты, бобовые).

Б. Белки

1. На долю белков должно приходиться 15—20% общей калорийности пищи.

2. Легкая закуска перед сном должна содержать белки. Это способствует предотвращению ночной гипогликемии.

В. Жиры

1. На долю всех жиров должно приходиться не более 25—30% общей калорийности пищи.
2. Обследование почти 900 детей и подростков с инсулинозависимым сахарным диабетом в детской клинике Диабетологического центра Джослина в Бостоне (Массачусетс) показало, что примерно у 40% больных повышена концентрация холестерина и триглицеридов натощак. Уровни липидов считали ненормальными, если они превышали 90-й перцентиль среди детей соответствующих возрастов.
3. Рекомендуется:
 - а. Снятое или обезжиренное молоко.
 - б. Не более 2—3 яиц в неделю (можно заменители).
 - в. Маргарин вместо сливочного масла.
 - г. Поменьше говядины, баранины и свинины.
 - д. Побольше птицы и рыбы.
 - е. Сыры с низким содержанием жира (например, приготовленные из снятого молока).

Г. Гликемический индекс пищевых продуктов

1. Степень повышения уровня глюкозы после еды зависит от количества и состава пищи. Для количественного сравнения гипергликемического эффекта разных пищевых продуктов Дженкинс и соавт. предложили использовать гликемический индекс. Гликемический индекс пищевого продукта выражается отношением: (уровень глюкозы в крови через 2 ч после приема продукта/уровень глюкозы в крови через 2 ч после приема чистой глюкозы) × 100%. Гликемический индекс белого хлеба составляет приблизительно 80%, овощей — 70%, сливочного мороженого — 40%.
2. Гликемический индекс зависит прежде всего от количества моно- и дисахаридов в пище. Кроме того, на гликемический индекс влияют другие компоненты пищи и ее консистенция. Например, клетчатка, белки и жиры замедляют всасывание глюкозы в кишечнике и тем самым снижают гликемический индекс.

Д. Некоторые рекомендации по диете

1. Общую калорийность рассчитывают с учетом особенностей течения инсулинозависимого сахарного диабета и возраста, веса, состояния и аппетита больного. Нельзя допускать ни голодания, ни переедания.
2. Приблизительный расчет калорийности: для годовалого ребенка — 1000 ккал/сут; на каждый последующий год прибавляют по 100 ккал/сут.
3. Для мальчиков калорийность диеты должна составлять не менее 2600—2800 ккал/сут. Если мальчик регулярно занимается спортом или отправился в летний лагерь, то калорийность надо повысить до 3000—3500 ккал/сут. Подростки и молодые мужчины нуждаются примерно в 2200—2500 ккал/сут.
4. У девочек до начала пубертатного периода калорийность диеты надо постепенно увеличивать (до 1800—2000 ккал/сут). Начиная с 10—12 лет (ранний пубертатный период) калорийность постепенно ограничивают до 1100—1700 ккал/сут с учетом метаболических потребностей, физической активности и желаемого веса. Обычно девочки в пубертатном периоде нуждаются в 1200—1400 ккал/сут.
5. Дополнительные физические нагрузки требуют дополнительного питания.
6. Чтобы корректировать калорийность, 1—2 раза в год определяют содержание глюкозы в суточной моче (потеря энергии составляет 4 ккал на 1 г глюкозы). Кроме

того, оценка глюкозурии позволяет оценить степень утилизации энергии и понять причину голода у больных, потребляющих большие количества пищи.

7. Постоянный самостоятельный контроль уровня глюкозы в крови позволяет выявить гипогликемию до появления клинических симптомов. Для предупреждения гипогликемии используют быстро усваивающиеся углеводы.
8. Как выяснилось, мороженое не вызывает сильной гипергликемии (так как в нем присутствуют белки и жиры). Поэтому не стоит чересчур ограничивать мороженое, особенно если ребенок 30—90 мин находится в движении.
9. Чтобы скрасить жизнь больного ребенка, 3—4 раза в год (по праздникам) надо устраивать «разгрузочные» дни. Естественно, в эти дни нарушения диеты нужно компенсировать инсулином и физическими упражнениями.

XIV. Физические нагрузки. Планировать режим физической активности у детей младшего возраста трудно, но беседовать с ними о пользе и радостях спорта и прогулок на свежем воздухе нужно непременно. Тогда, может быть, к подростковому возрасту больной осознает необходимость регулярных физических нагрузок. Маленьким детям свойственны вспышки физической активности. При инсулинозависимом сахарном диабете такие вспышки приносят скорее вред, чем пользу.

А. Внезапные физические нагрузки

1. Кратковременная сильная нагрузка, как правило, требует дополнительного приема быстро усваивающихся углеводов, тогда как длительная умеренная нагрузка требует дополнительных доз инсулина и увеличения потребления углеводов, белков и жиров.
2. Надо учитывать индивидуальные метаболические потребности: одни больные нуждаются в дополнительном приеме пищи до, а другие — после физической нагрузки.

Б. Продолжительные плановые нагрузки

1. Чем длительней нагрузка, тем вероятнее отсроченная гипогликемия (усиление действия инсулина через несколько часов после нагрузки). Риск гипогликемии еще больше повышается, если во время нагрузки больной находится на свежем воздухе. Зная эти обстоятельства, больной должен наметить дополнительный прием пищи спустя несколько часов после нагрузки.
2. Если предстоит продолжительная нагрузка, можно уменьшить ту дозу инсулина, максимум действия которой должен наступить через несколько часов после нагрузки.

В. Общие замечания

1. С теоретической точки зрения неважно, каким способом больной компенсирует энергетические затраты: путем снижения дозы инсулина перед нагрузкой или путем увеличения количества пищи после нагрузки. Для мальчиков и юношей это рассуждение справедливо, а девочкам-подросткам разумнее рекомендовать ограничивать дозы инсулина. Дело в том, что у 20—30% девочек-подростков с инсулинозависимым сахарным диабетом вес на 20% превышает идеальный, поэтому им не нужны дополнительные калории.
2. Следует поощрять занятия спортом в школе, спортивных клубах и летних лагерях. Учителя, воспитатели и тренеры должны знать о болезни своих подопечных, уметь распознавать признаки гипогликемии и иметь наготове быстро усваивающиеся углеводы для ее устранения.
3. Больной должен всегда иметь при себе карточку, жетон или браслет, где указано, что он болен инсулинозависимым сахарным диабетом, и где дана инструкция на случай гипогликемии.

XV. Трудности ведения больных инсулинозависимым сахарным диабетом

А. Диабетическая хейропатия. Этот симптомокомплекс (его называют также диабетической хейроартропатией, синдромом диабетической руки, синдромом ограниченной подвижности суставов) выявляется у 15—30% подростков с инсулинозависимым сахарным диабетом. Это один из вариантов диабетической остеоартропатии. Диабетическая хейропатия — первый предвестник осложнений инсулинозависимого сахарного диабета, обусловленных хронической гипергликемией (ретинопатии, нефропатии, нейропатии, атеросклероза и артериальной гипертонии). Риск этих осложнений у молодых больных с диабетической хейропатией в 4—8 раз выше, чем у других больных того же возраста.

1. Яркий признак диабетической хейропатии — «рука праведника». Больного просят сложить ладони вместе, держа предплечья параллельно полу. При диабетической хейропатии ладонные поверхности кистей и соответствующие пальцы правой и левой руки не смыкаются.
2. Раньше всего проявляются изменения кожи кистей: она становится сухой, восковидной, утолщается и уплотняется.
3. Чаще всего вначале нарушается разгибание мизинцев, но могут быть поражены все пальцы и суставы.
4. Для описания диабетической хейропатии можно использовать классификацию Бринка—Штаркмана:
 - а. Стадия 0 — нарушений нет.
 - б. Стадия I — утолщение кожи; подвижность суставов не нарушена.
 - в. Стадия II — нарушение разгибания мизинцев.
 - г. Стадия III — двустороннее поражение других пальцев.
 - д. Стадия IV — поражение пальцев и кистей.
 - е. Стадия V — поражение пальцев, кистей и других суставов.

Б. Сопутствующие инфекции вызывают инсулинорезистентность, дегидратацию и диабетический кетоацидоз.

1. Если нет сильной рвоты, каждые 2—4 ч вводят дополнительные дозы инсулина короткого действия (увеличивают дозу при каждой инъекции по обычному расписанию либо делают добавочные инъекции). Дополнительные дозы рассчитывают как указано в гл. 39, п. XI.B и табл. 39.3; они не должны превышать 10—20% обычной суточной дозы. Дополнительные дозы вводят до полного излечения сопутствующего заболевания.
2. При рвоте назначают свечи с прохлорперазином или триметобензамидом. Противорвотные средства надо применять с осторожностью, поскольку недавно показали, что они способствуют развитию синдрома Рейе.
3. При дегидратации надо принимать больше подсоленной жидкости (супов и бульонов). Это во многих случаях позволяет обойтись без госпитализации.
4. Самый простой способ оценки потери жидкости — частые взвешивания больного. Таким образом родственники могут определить дополнительные потребности в жидкости. Резкая потеря веса за 1—2 дня почти целиком обусловлена потерей жидкости.
5. Самостоятельно измерять уровень глюкозы в крови нужно чаще, чем обычно. Кроме того, обязательно надо определять кетоновые тела в моче. При кетонурии и уровне глюкозы в диапазоне 10,0—13,3 ммоль/л суточную дозу инсулина увеличивают на 10—20%. Это предупреждает дальнейшее нарастание уровня глюкозы. Кетонурия может быть вызвана не только дефицитом инсулина, но и недостаточным питанием (потерей аппетита). Если при кетонурии уровень глюкозы в крови не превышает

10 ммоль/л, дополнительные дозы инсулина не обязательны. Вместо этого больному дают жидкости с высоким содержанием углеводов (соки, лимонад). Чередуют прием сладких и подсоленных жидкостей.

В. Нестабильное течение инсулинозависимого сахарного диабета и частые рецидивы диабетического кетоацидоза. Такие больные нуждаются в госпитализации и инфузионной терапии. Как правило, это дети и подростки, за которыми плохо следят родственники и которые нерегулярно и небрежно проверяют кровь и мочу в домашних условиях или забывают либо не желают вводить инсулин. Несоблюдение режима инсулинотерапии — главная причина рецидивирующего диабетического кетоацидоза.

Г. Рассветная гипергликемия

1. У многих больных в ранние утренние часы (между 4:00 и 8:00) отмечается гипергликемия, которая еще больше усиливается после завтрака и достигает максимума к середине первой половины дня.
2. Причина рассветной гипергликемии — недостаточный базальный уровень 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 (контринсулярного гормона) в это же время. В любом случае для устранения или предупреждения рассветной гипергликемии требуется дополнительное количество инсулина.
3. Рассветную гипергликемию можно спутать с синдромом Сомоджи (см. гл. 39, п. IX.Б) и с рикошетной гипергликемией после ночной гипогликемии. Чтобы различить эти состояния, измеряют уровень глюкозы в крови между 2:00 и 4:00. У больных с синдромом Сомоджи и рикошетной гипергликемией обычно обнаруживается гипогликемия. У больных с рассветной гипергликемией уровень глюкозы в ночное время не снижается.
4. Лечение рассветной гипергликемии принципиально отличается от лечения синдрома Сомоджи. При синдроме Сомоджи дозы инсулина уменьшают, а при рассветной гипергликемии — увеличивают (либо изменяют схему инсулинотерапии). Некоторые врачи считают, что утреннюю дозу инсулина (короткого действия или средней длительности действия) надо увеличивать и вводить в 5:00—6:00, но большинство рекомендует вводить увеличенную дозу инсулина средней длительности действия непосредственно перед сном.

Д. Рост детей с инсулинозависимым сахарным диабетом

1. Для оценки роста детей и подростков пользуются процентильными диаграммами роста и веса.
2. Снижение скорости роста наблюдается у 5—10% больных детей и подростков, но более характерно для мальчиков.

Е. Беременность у подростков с инсулинозависимым сахарным диабетом

1. Беременность при инсулинозависимом сахарном диабете грозит серьезными осложнениями.
2. Рекомендуют пользоваться противозачаточными средствами.
3. Если больная твердо намерена иметь ребенка, ее предупреждают о необходимости жесткого контроля уровня глюкозы в крови и соблюдения диеты во время беременности. Это снижает риск преждевременных родов и пороков развития плода.

Ж. Артериальная гипертония у больных инсулинозависимым сахарным диабетом

1. Макро- и микроангиопатические осложнения нередко сопровождаются артериальной гипертонией. Поскольку артериальная гипертония является одной из главных причин повышенной смертности больных инсулинозависимым сахарным диабетом, она требует профилактики и лечения.
2. У любого ребенка с инсулинозависимым сахарным диабетом может быть гипертоническая болезнь, но в большинстве случаев артериальная гипертония обусловлена диабетической нефропатией.
3. Для лечения артериальной гипертонии применяют тиазидные диуретики и ингибиторы АПФ. В последнее время ингибиторы АПФ используют не только для устранения легкой артериальной гипертонии, но и для снижения избыточной клубочковой фильтрации и микроальбуминурии.
4. Для раннего выявления диабетической нефропатии нужно периодически оценивать функцию почек (определять АМК и креатинин в крови, белок в суточной моче, клиренс креатинина). Микроальбуминурия в диапазоне 15—300 мг/сут — надежный маркер риска диабетической нефропатии. Повышенная экскреция альбумина с мочой требует ограничения белка в диете до 12%.
5. Протеинурия и артериальная гипертония в течение первых 10 лет после клинического проявления инсулинозависимого сахарного диабета не обязательно свидетельствуют о диабетической нефропатии (в эти сроки она развивается у немногих больных). Протеинурия и артериальная гипертония могут быть проявлениями других заболеваний, поэтому больных с этими нарушениями нужно детально обследовать.

3. Липиды и липопротеиды. Не реже одного раза в 6—12 мес определяют уровни холестерина, триглицеридов и холестерина ЛПНП натощак. Цель — выявить больных, нуждающихся в жестком ограничении жиров в диете и в более интенсивной инсулинотерапии.

И. Офтальмологические обследования. Первое обследование, включающее офтальмоскопию и фотографирование глазного дна, проводят в первые 2—3 года после клинического проявления инсулинозависимого сахарного диабета. Второе обследование проводят через 5 лет после клинического проявления, а последующие — с интервалом в 1—2 года. Цель обследований — как можно раньше выявить изменения сосудов сетчатки и предупредить диабетическую ретинопатию.

XVI. Инсулинозависимый сахарный диабет и другие эндокринные и аутоиммунные болезни

А. Болезни щитовидной железы

1. Нарушения функции щитовидной железы часто сопутствуют инсулинозависимому сахарному диабету (см. гл. 32 и гл. 49). Нетоксический зоб, гипотиреоз или тиреотоксикоз имеются у 5—10% больных.
2. Наиболее распространен хронический лимфоцитарный тиреоидит — заболевание аутоиммунной природы. У 20—40% молодых больных инсулинозависимым сахарным диабетом выявляются антитиреоидные антитела. У всех больных с антитиреоидными антителами следует ежегодно проверять функцию щитовидной железы.

Б. Аутоиммунный гастрит проявляется ахлоргидрией и дефицитом железа (из-за нарушения его всасывания). У таких больных выявляются антитела к обкладочным клеткам желудка.

В. При аутоиммунном полигландулярном синдроме инсулинозависимый сахарный диабет может сочетаться с первичной надпочечниковой недостаточностью. При этом могут выявляться антитела к клеткам коры надпочечников.

Г. Инсулинозависимый сахарный диабет может сочетаться с аутоиммунным оофоритом. У многих больных наступает преждевременная менопауза, выявляются аутоантитела к антигенам яичников.

XVII. Носимые дозаторы инсулина и режимы многократных инъекций инсулина

А. Общие сведения

1. Даже самые выверенные схемы инъекций инсулина могут лишь грубо имитировать секрецию гормона. Поэтому эндокринологи возлагают большие надежды на трансплантацию островков поджелудочной железы и на создание искусственной поджелудочной железы (методами генной и клеточной инженерии). К сожалению, трансплантация островков пока остается малоэффективным и дорогостоящим методом лечения, а для создания искусственной поджелудочной железы потребуется еще много лет напряженного труда. Поэтому сегодня внимание врачей в основном сконцентрировано на совершенствовании носимых дозаторов инсулина и режимов многократных инъекций инсулина.
2. Клинические испытания носимых дозаторов инсулина для непрерывного п/к введения инсулина и испытания режимов многократных инъекций неизменно заканчивались успехом, но после внедрения этих методов в повседневную практику результаты существенно ухудшались.
3. **Носимые дозаторы инсулина с датчиком концентрации глюкозы** (см. гл. 38, п. VII.Б.3.в). Такие устройства для массового применения должны появиться в ближайшем будущем. Они будут обеспечивать ежесекундное соответствие дозы инсулина уровню глюкозы в крови.

Б. Недостатки непрерывного п/к введения инсулина

1. Некоторые подростки выдерживают такой режим инсулинотерапии в течение 3—6 мес, а затем отказываются от носимых дозаторов и переходят на более свободный режим многократных инъекций. После этого уровни глюкозы в крови, как правило, увеличиваются.
2. Подростки часто ломают носимые дозаторы инсулина или неправильно с ними обращаются.
3. У многих больных приступы гипогликемии бывают более тяжелыми либо отсутствуют ее предвестники.

В. Режимы многократных инъекций инсулина

1. Для непрерывного п/к введения применяют инсулин короткого действия, круглосуточно поступающий в кровь небольшими дозами; перед приемом пищи эти дозы увеличиваются. Режимы многократных инъекций предусматривают использование меньших суточных доз инсулина:
 - а. Перед завтраком, обедом и ужином делают инъекции инсулина короткого действия; перед ужином добавляют инъекцию инсулина длительного действия.
 - б. Инсулин короткого действия вводят перед каждым приемом пищи, а перед завтраком и обедом вводят малые дозы инсулина длительного действия.
 - в. Перед завтраком вводят инсулин короткого действия и инсулин средней длительности действия; перед ужином — только инсулин короткого действия; перед сном — только инсулин средней длительности действия.
2. Дозы инсулина корректируют так же, как при непрерывном п/к введении. Кроме результатов измерений уровня глюкозы в крови учитывают потребление пищи и физические нагрузки.

3. Основное преимущество режимов многократных инъекций перед непрерывным п/к введением инсулина состоит в том, что не нужно носить на себе дозатор и тратить деньги на его приобретение и ремонт.

XVIII. Обучение и психологическая поддержка больных. Ребенок с инсулинозависимым сахарным диабетом живет в мире постоянных переживаний и страхов. Родственники и друзья обычно жалеют его и заботятся о нем, но могут и издеваться над ним и сторониться его, думая что диабет — заразная болезнь. Он испытывает боль и неудобства от ежедневных инъекций инсулина и уколов в палец, он обязан есть, когда он не голоден и, наоборот, не может съесть то, что ему хочется. Он боится своей болезни и все время чувствует, что он не такой, как все. Задача врачей, родственников и друзей — помочь ребенку преодолеть болезнь и ощутить себя полноценным человеком.

А. Обучение

1. Больному с впервые выявленным инсулинозависимым сахарным диабетом и его родственникам объясняют самые необходимые вещи: как вводить инсулин, как измерять уровень глюкозы в крови и корректировать дозы инсулина, как избежать гипогликемии и т. д. Затем обучение должно стать систематическим: больному рекомендуют специальную литературу, знакомят его с последними достижениями диабетологии.
2. Обучаться должен не только больной, но и вся его семья.
3. Обучение должно продолжаться и в летних лагерях для детей с инсулинозависимым сахарным диабетом. Программы обучения в таких лагерях должны развивать у ребенка независимость и уверенность в себе.
4. Важнейшая практическая задача обучения — постоянно помогать больному подбирать наилучший режим инсулинотерапии, который обеспечивает близкий к норме уровень глюкозы в крови, не повышает риск гипогликемии и тормозит развитие хронических осложнений.

Б. Группы взаимопомощи

1. Такие группы объединяют детей, больных инсулинозависимым сахарным диабетом, и их родственников.
2. Члены группы обмениваются новыми сведениями, делятся опытом борьбы с болезнью, дают друг другу практические советы. Это помогает больным в промежутках между визитами к врачу.

Литература

1. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 1998. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 21(Suppl 1):S5, 1998.
2. Baum JD, Kinmonth AL. *Care of the Child with Diabetes* Edinburgh: Churchill Livingstone, 1985.
3. Bougneres PF, et al. Improvement of diabetic control and acceptability of a three-injection insulin regimen in diabetic adolescents. *Diabetes Care* 16:94, 1993.
4. Brink SJ. *Pediatric and Adolescent Diabetes Mellitus*. Chicago: Year Book, 1987.
5. Brink SJ. Pediatric and Adolescent IDDM Meal Planning 1992: Our Best Advice to Prevent, Postpone and/or Minimize Angiopathy. In B Weber, W Burger, T Danne (eds), *Structural and Functional Abnormalities in Subclinical Diabetic Angiopathy*. Basel: Karger, 1992. Pp. 156.
6. Daneman D. Childhood, adolescence and diabetes. *Diabetes Spectrum* 2:226, 1989.
7. Delamater AM, et al. Randomized prospective study of self management training with newly diagnosed diabetic children. *Diabetes Care* 13:492, 1990.
8. *Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group*. Technical Report Series 727. Geneva, WHO, 1985.
9. Drash A. *Diabetes Mellitus in the Child and Adolescent*. In *Current Problems in Pediatrics*. Chicago: Year Book, 1988.
10. Hirsch IB, et al. Intensive insulin therapy for treatment of type I diabetes. *Diabetes Care* 13:1265, 1990.
11. Jackson RL, Guthrie RA. *The Physiological Management of Diabetes in Children*. New Hyde Park, NY: Medical Examination, 1986.
12. Jenkins DJ, et al. Starchy food and glycemic index. *Diabetes Care* 11:149, 1988.
13. Jones T, et al. Type I Diabetes in Children. In H Lebovitz (ed), *Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders*. Alexandria, VA: American Diabetes Association, 1991.
14. Schiffrin A, Belmonte MM. Comparison between subcutaneous insulin infusion and multiple injections of insulin: A one year prospective study. *Diabetes* 31:255, 1982.
15. Starkman HS, et al. Limited joint mobility (LJM) of the hand in patients with diabetes mellitus: relation to chronic complications. *Ann Rheum Dis* 45:130, 1986.

Глава 40. Диабетический кетоацидоз и гиперосмолярная кома

Б. Фасс

Диабетический кетоацидоз

I. Распространенность. Диабетический кетоацидоз занимает первое место по распространенности среди острых осложнений эндокринных болезней. Смертность при диабетическом кетоацидозе достигает 6—10%, а у детей с инсулинозависимым сахарным диабетом это самая частая причина смерти.

II. Этиология. Диабетический кетоацидоз возникает из-за абсолютного или относительного дефицита инсулина, который развивается за несколько часов или дней.

A. У больных с впервые выявленным инсулинозависимым сахарным диабетом частичный или полный дефицит эндогенного инсулина вызван гибелью бета-клеток.

B. У больных, получающих инъекции инсулина, причинами диабетического кетоацидоза могут быть:

1. Неправильное лечение (назначение слишком малых доз инсулина).
2. Нарушение режима инсулинотерапии (пропуск инъекций, просроченный препарат инсулина).
3. Резкое возрастание потребности в инсулине.

B. **Причины повышения потребности в инсулине у больных инсулинозависимым сахарным диабетом**

1. Инфекционные заболевания: сепсис (особенно уросепсис); пневмония; другие инфекции верхних дыхательных путей и мочевых путей; менингит, синуситы, периодонтит, холецистит, панкреатит, парапроктит.
2. Сопутствующие эндокринные нарушения: тиреотоксикоз, синдром Кушинга, акромегалия, феохромоцитома.
3. Инфаркт миокарда, инсульт.
4. Травмы, хирургические вмешательства.
5. Медикаментозная терапия: глюкокортикоиды, эстрогены (в том числе пероральные контрацептивы).
6. Беременность.
7. Стрессы, особенно у подростков.

Во всех этих случаях увеличение потребности в инсулине обусловлено усиленной секрецией контринсулярных гормонов — адреналина, кортизола, глюкагона и СТГ, а также резистентностью тканей к инсулину.

Г. У четверти больных причину диабетического кетоацидоза установить не удается.

III. Патогенез (см. рис. 40.1)

A. Роль дефицита инсулина

1. Дефицит инсулина приводит к гипергликемии с осмотическим диурезом. В результате развиваются дегидратация и теряются электролиты плазмы.
2. Усиливаются гликогенолиз (распад гликогена до глюкозы) и глюконеогенез (синтез глюкозы из аминокислот, образующихся при распаде белков). Кроме того, активируется липолиз, что приводит к нарастанию уровня свободных жирных кислот и глицерина. Это также способствует усилению продукции глюкозы.
3. Дополнительный вклад в развитие гипергликемии вносят:

- а. Снижение утилизации глюкозы тканями как из-за дефицита инсулина, так и из-за инсулинорезистентности.
- б. Уменьшение объема внеклеточной жидкости из-за осмотического диуреза, приводящее к снижению почечного кровотока и к задержке глюкозы.
4. Свободные жирные кислоты поступают в печень, где из них образуются кетоновые тела (кетогенез); в результате развивается кетонемия, которая еще больше нарастает из-за снижения утилизации кетоновых тел в тканях. Это приводит к кетонурии, которая обязательно сопровождается потерей катионов, т. е. усиленной экскрецией электролитов. Неконтролируемая продукция кетоновых тел обуславливает истощение щелочного резерва, расходуемого на их нейтрализацию, вследствие чего развивается ацидоз.
5. Из-за потери оснований, которые расходуются на нейтрализацию кетоновых тел, развивается ацидоз.

Б. Роль контринсулярных гормонов

1. Адреналин, кортизол и СТГ подавляют опосредованную инсулином утилизацию глюкозы мышцами.
2. Адреналин, глюкагон и кортизол усиливают гликогенолиз и глюконеогенез.
3. Адреналин и СТГ усиливают липолиз.
4. Адреналин и СТГ подавляют остаточную секрецию инсулина.

IV. Клиническая картина

А. Симптомы

1. Самые частые симптомы: полидипсия, полиурия и слабость; тяжесть этих симптомов зависит от степени и продолжительности гипергликемии.
2. Больные могут жаловаться на отсутствие аппетита, тошноту, рвоту, боль в животе. **Боль в животе при диабетическом кетоацидозе может имитировать различные хирургические заболевания.** Считается, что эти жалобы обусловлены кетонемией. У некоторых больных имеется повышенная чувствительность к кетоновым телам. Даже следовые их количества вызывают тошноту и рвоту, а через несколько часов возникает диабетический кетоацидоз.
3. Потеря калия при осмотическом диурезе может вызвать кишечную непроходимость либо острое расширение желудка, что приведет к тяжелой рвоте и аспирации содержимого желудка.
4. Когда рН падает ниже 7,2, появляется дыхание Куссмауля — редкое, шумное, глубокое дыхание. Это респираторная компенсация метаболического ацидоза.
5. Неврологические нарушения наблюдаются у 80% больных. 10% больных поступает в клинику в состоянии комы.

Б. Физикальное исследование

1. Обычно имеется гипотермия. Повышение температуры тела свидетельствует об инфекции, которую необходимо как можно быстрее устранить.
2. Характерны гипервентиляция либо дыхание Куссмауля. Изменяется главным образом глубина дыхания, а не частота. Выраженность нарушений дыхания зависит от степени метаболического ацидоза.
3. Часто отмечается тахикардия. Если нет сильной дегидратации, АД остается нормальным.
4. Нередко ощущается затхлый либо фруктовый запах изо рта. Дыхание Куссмауля сопровождается резким запахом ацетона.
5. Снижение тургора кожи отражает степень дегидратации.
6. Может отмечаться гипорефлексия, вызванная гипокалиемией.

7. Признаки острого живота обусловлены тяжелой кетонемией.
8. При очень тяжелом диабетическом кетоацидозе наблюдаются артериальная гипотония, сопор, кома, хаотические движения глазных яблок, неподвижные расширенные зрачки и, наконец, смерть.
9. Другие симптомы могут быть обусловлены заболеваниями, провоцирующими диабетический кетоацидоз.

V. Лабораторная диагностика

A. Глюкоза

1. Уровень глюкозы в плазме обычно $> 16,7$ ммоль/л, но может колебаться от почти нормального до очень высокого. Очень высокий уровень глюкозы характерен для гиперосмолярной комы.
2. Степень гипергликемии зависит от степени уменьшения объема внеклеточной жидкости. Быстрое падение объема внеклеточной жидкости приводит к снижению почечного кровотока и уменьшению экскреции глюкозы.
3. Осмотический диурез, обусловленный гипергликемией, сопровождается большими потерями жидкости и электролитов, дегидратацией и гиперосмоляльностью плазмы. При нормальном уровне глюкозы ее вклад в осмоляльность плазмы невелик. Однако при той степени гипергликемии, которая обычно наблюдается при диабетическом кетоацидозе, глюкоза в значительной мере определяет повышение осмоляльности плазмы (как правило, до 340 мосмоль/кг). При гиперосмолярной коме осмоляльность плазмы гораздо выше (до 450 мосмоль/кг).

Б. Кетоновые тела. Общая концентрация ацетона, бета-оксималяной кислоты и ацетоуксусной кислоты в сыворотке превышает 3 ммоль/л, а иногда достигает 30 ммоль/л (норма — до 0,15 ммоль/л).

1. Уровень ацетона (образуется путем неферментативного декарбоксилирования ацетоуксусной кислоты) в сыворотке повышен и обычно в 3—4 раза превышает уровень ацетоуксусной кислоты. В отличие от других кетоновых тел, ацетон не играет роли в развитии ацидоза.
2. Соотношение бета-оксималяной кислоты и ацетоуксусной кислоты при легком диабетическом кетоацидозе составляет 3:1, а при тяжелом диабетическом кетоацидозе достигает 15:1.
3. При измерении уровня кетоновых тел в сыворотке и моче с помощью тест-полосок надо помнить, что нитропруссид натрия реагирует с ацетоуксусной кислотой, не реагирует с бета-оксималяной кислотой и слабо реагирует с ацетоном. Поэтому невысокие значения концентрации кетоновых тел, полученные с помощью этих тест-полосок, не означают отсутствия диабетического кетоацидоза.
4. По мере устранения диабетического кетоацидоза бета-оксималяная кислота превращается в ацетоуксусную кислоту. Поэтому концентрация кетоновых тел, измеренная с помощью тест-полосок, увеличивается. Однако это не означает, что диабетический кетоацидоз усиливается.

В. Ацидоз

1. Метаболический ацидоз характеризуется концентрацией бикарбоната в сыворотке < 15 мэкв/л и рН артериальной крови $< 7,35$. При тяжелом диабетическом кетоацидозе рН $< 7,0$.
2. Ацидоз обусловлен главным образом накоплением в плазме бета-оксималяной и ацетоуксусной кислот.
3. Недостаточное кровоснабжение тканей вызывает лактацидоз.

4. Гиперхлоремический ацидоз может развиваться на фоне инфузионной терапии и некоторое время сохраняться после устранения диабетического кетоацидоза из-за введения избытка хлорида.

Г. Электролиты

1. Концентрация **натрия** в сыворотке может быть сниженной, нормальной или повышенной. Гипергликемия обязательно сопровождается переходом воды из внутриклеточного пространства во внеклеточное. Такое перераспределение воды, несмотря на гиперосмоляльность плазмы и дегидратацию, может быть причиной кажущейся гипонатриемии. Гипертриглицеридемия также вносит вклад в кажущееся снижение концентрации натрия.
2. Уровень **калия** в сыворотке тоже может быть низким, нормальным или высоким. Уровень калия зависит как от выхода этого катиона из клеток вследствие ацидоза, так и от степени уменьшения объема внеклеточной жидкости. Поэтому нормальный или высокий уровень калия в сыворотке не отражает существующего дефицита калия (этот дефицит обусловлен осмотическим диурезом). Исходно низкая концентрация калия свидетельствует о значительной его потере и требует быстрого восполнения.
3. Уровень **фосфата** в сыворотке может быть нормальным, но, как и в случае с калием, это не отражает реального дефицита фосфора (см. табл. 40.1). Этот дефицит всегда имеет место на фоне усиления катаболизма, поскольку фосфат переходит из внутриклеточного пространства во внеклеточное и теряется с мочой при осмотическом диурезе.

Д. Другие лабораторные показатели

1. **АМК** обычно находится в пределах 20—30 мг%, что отражает умеренное уменьшение объема внеклеточной жидкости.
2. **Лейкоцитоз** при диабетическом кетоацидозе ($15\,000$ — $20\,000$ мкл⁻¹) не обязательно вызван инфекцией или воспалением.
3. Уровень **амилазы** в сыворотке иногда повышен. Причина неизвестна. Амилаза может попадать в кровь из поджелудочной железы (но это не свидетельствует о панкреатите) или из слюнных желез.
4. Иногда возрастает уровень АлАТ и АсАТ, но диагностическая значимость этого показателя не установлена.
5. При диабетическом кетоацидозе наблюдается псевдодисфункция щитовидной железы (см. гл. 32).

VI. Лечение. Цели лечения: регидратация, устранение гипергликемии, нарушений кислотно-щелочного равновесия и электролитных нарушений, а также устранение причины диабетического кетоацидоза. Залог успешного лечения — постоянное наблюдение за больным и оценка изменений клинической картины, а не только определение лабораторных показателей.

А. Ведение больного

1. Обычно больного помещают в БИТ, где проще наладить инфузионную терапию и обеспечить постоянное наблюдение. Нужно вести лист наблюдения за больным и заносить в него результаты всех измерений уровня глюкозы в крови или плазме, кетоновых тел, электролитов, кальция, фосфата, креатинина в сыворотке, АМК и газов артериальной крови, глюкозы и кетоновых тел в моче. Записывают объем вводимой жидкости, вид инфузионного раствора, способ и продолжительность инфузии. Обязательно регистрируют потери жидкости (диурез) и дозы инсулина. Вначале лабораторные показатели определяют каждые 1—3 ч. По мере улучшения состояния больного это можно делать реже.

2. Если больной находится в шоке, сопоре или коме, рекомендуется ввести назогастральный зонд (особенно при рвоте) и установить мочевого катетер.
3. Жизненно необходимо часто измерять уровень калия. О нарушениях уровня калия быстро сигнализируют изменения ЭКГ в отведении II. При гиперкалиемии наблюдаются заостренные зубцы Т, а при гипокалиемии — уплощенные зубцы Т и волны U. Клинические признаки гипокалиемии — гипорефлексия и кишечная непроходимость.
4. Жизненно необходимо проверять неврологические симптомы, чтобы не пропустить редкое, но грозное осложнение — отек мозга.
5. Уровень глюкозы в крови измеряют с помощью тест-полосок или глюкометра. Вначале эти измерения делают каждые 30—60 мин, чтобы оценить скорость снижения уровня глюкозы в крови и установить момент, когда к инфузионному раствору пора добавить 5% глюкозы.

Б. Инфузионная терапия

1. **Принцип** инфузионной терапии при диабетическом кетоацидозе — постепенная коррекция метаболических нарушений с учетом индивидуальных особенностей больного.
2. **Восполнение жидкости.** При гипергликемии вода переходит из внутриклеточного пространства во внеклеточное, т. е. происходит дегидратация клеток. Одновременно из-за осмотического диуреза уменьшается объем внеклеточной жидкости (потеря воды из внутрисосудистого пространства). Организм теряет также большие количества электролитов (натрия, калия, хлорида, фосфата, магния), но на первый план все же выходят потери воды, поскольку при осмотическом диурезе моча гипотоническая. Потеря жидкости еще больше усиливается при рвоте. Цель инфузионной терапии — восполнить как внеклеточную, так и внутриклеточную жидкость.
- а. Борьба с шоком.** Больным в шоке или в состоянии, близком к шоку, за первые 1—2 ч вводят солевой или коллоидный раствор из расчета 20 мл/кг для восстановления ОЦК и нормализации АД. Если исходный уровень калия в сыворотке низкий и нет задержки мочи, к раствору сразу добавляют калий (см. гл. 40, п. VI.Б.3).

б. Регидратационная терапия

- 1) Регидратацию начинают с инфузии 0,9% NaCl. Это делают по следующим причинам:
 - а) До начала инфузионной терапии уменьшение ОЦК частично компенсируется выходом воды из клеток в сосудистое русло из-за гиперосмоляльности плазмы. При инфузионной терапии уровень глюкозы в плазме падает, осмоляльность плазмы снижается и вода возвращается во внутриклеточное пространство. В результате ОЦК уменьшается еще больше и в тяжелых случаях может развиваться шок. Введение 0,9% NaCl (а не гипотонического раствора) снижает риск шока.
 - б) Поскольку при диабетическом кетоацидозе осмоляльность плазмы всегда повышена, даже 0,9% NaCl может оказаться гипотоническим по отношению к плазме (осмоляльность 0,9% NaCl = 308 мосмоль/кг; 0,45% NaCl = 154 мосмоль/кг; 0,9% NaCl с 5% глюкозы = 560 мосмоль/кг; 0,45% NaCl с 5% глюкозы = 406 мосмоль/кг; 5% глюкозы в воде = 250 мосмоль/кг). Быстрое снижение осмоляльности плазмы грозит отеком мозга, поэтому желательно снижать ее постепенно. Для этого надо исключить инфузию гипотонического раствора на начальных этапах лечения. Чтобы уменьшить

гиперхлоремический ацидоз, применяют раствор Рингера с лактатом, который содержит меньше хлорида, чем 0,9% NaCl. Раствор Рингера с лактатом содержит 4 мэкв/л калия и 28 мэкв/л лактата, который медленно превращается в бикарбонат. Осмоляльность раствора Рингера с лактатом = 275 мосмоль/кг.

2) Взрослым за первые 1—2 ч вводят 1—2 л 0,9% NaCl. Этот раствор вводят до восстановления ОЦК, нормализации АД и диуреза (50—100 мл/ч). По мере восстановления ОЦК скорость инфузии уменьшают, ориентируясь на потери жидкости и клиническую картину. При нормальных ОЦК и АД скорость инфузии должна быть примерно 0,5 л/ч. Детям и подросткам за первые 1—2 ч вводят 0,9% NaCl со скоростью 500 мл/м²/ч (см. табл. 40.2).

а) Так как у детей риск отека мозга при лечении диабетического кетоацидоза особенно высок, а причина отека мозга часто остается невыясненной, после восстановления ОЦК надо решить, какой раствор и с какой скоростью вводить. Некоторые врачи рекомендуют независимо от степени исходной дегидратации и имеющихся потерь жидкости проводить инфузию со скоростью 3500—4000 мл/м²/сут. Это количество примерно соответствует нормальной потребности в жидкости плюс 10% дефицит. Другие считают, что необходимо различать потерю жидкости, пропорциональную весу тела, и физиологическую потребность в жидкости, пропорциональную энергозатратам, т. е. поверхности тела. В таком случае объем жидкости, покрывающий потребность, составляет 1500—2000 мл/м²/сут, а объем, компенсирующий потерю, составляет примерно 10% этой величины, т. е. 150—200 мл/м²/сут (считается, что ОЦК уменьшается примерно на 10%). Объем, компенсирующий потерю жидкости, нужно корректировать через 24—48 ч с учетом диуреза.

Если ацидоз сохраняется через 8—14 ч после начала лечения (обычно к этому моменту лабораторные показатели должны нормализоваться), это означает, что потеря жидкости продолжается и требует компенсации.

б) Чтобы предотвратить быстрое падение осмоляльности плазмы, для восполнения жидкости на начальных этапах лечения (в первые 12 ч) предлагают использовать растворы NaCl с концентрацией > 0,45%, но < 0,9% (например, 0,6 или 0,7%).

3) На более поздних этапах лечения после восстановления объема внеклеточной жидкости можно использовать растворы NaCl с концентрацией 0,18—0,45%.

4) При исходной концентрации натрия в сыворотке > 150 мэкв/л вместо 0,9% NaCl можно использовать менее концентрированные растворы (0,45—0,7% NaCl). Принято считать, что при повышении уровня глюкозы в плазме на 5,6 ммоль/л концентрация натрия в сыворотке снижается на 1,6 мэкв/л (это правило эмпирическое).

3. Калий

а. По мере устранения ацидоза путем инфузионной терапии и введения инсулина калий поступает обратно в клетки и его уровень в сыворотке снижается, что грозит гипокалиемией. Гипокалиемия вызывает более тяжелые осложнения (например, угрожающие жизни желудочковые аритмии), чем гиперкалиемия.

б. Если нет задержки мочи, восполнение калия начинают одновременно с инфузионной терапией. Взрослым больным с исходно нормальным уровнем калия в сыворотке рекомендуется вводить KCl со скоростью 20—40 мэкв/л/ч. Для грудных детей и детей младшего возраста концентрация калия должна быть ниже:

10—30 мэкв/л. Если уровень калия исходно повышен, его назначают только после того, как его концентрация в сыворотке нормализуется. Дозы калия корректируют на основании данных ЭКГ и клинических и лабораторных показателей гипокалиемии.

- в.** При низком исходном уровне калия в сыворотке его вводят со скоростью 40 мэкв/ч. При уровне калия < 2,5 мэкв/л скорость может достигать 60 мэкв/ч, а при уровне < 2,0 мэкв/л — 80 мэкв/ч.
- г.** Если гипокалиемия сочетается с анурией, калий вводят со скоростью 10—30 мэкв/ч под контролем ЭКГ. Для детей максимальная скорость введения калия не должна превышать 0,5 мэкв/кг/ч. Необходимо не только следить за ЭКГ, но и ежедневно определять уровень калия в сыворотке.

4. Бикарбонат

а. Спор о целесообразности применения бикарбоната для устранения ацидоза при диабетическом кетоацидозе не прекращается. С одной стороны, при тяжелом ацидозе нарушается сократимость миокарда, возникают аритмии и снижается реакция сердца и сосудов на катехоламины. С другой стороны, надо учитывать следующее:

- 1)** При диабетическом кетоацидозе из-за потери фосфора снижается уровень 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах, и в результате кривая диссоциации оксигемоглобина сдвигается влево (кислород прочнее связывается с гемоглобином). Ацидоз сдвигает кривую диссоциации вправо (эффект Бора), так что снабжение тканей кислородом не нарушается. Бикарбонат вновь сдвигает кривую диссоциации влево, и ткани получают меньше кислорода.
- 2)** При введении бикарбоната калий поступает обратно в клетки, что может усилить гипокалиемию.
- 3)** При правильном лечении (инфузионная терапия плюс инсулин) кетоновые тела превращаются в бикарбонат и введение дополнительного бикарбоната может вызвать алкалоз.
- 4)** Имеющиеся в продаже растворы бикарбоната гиперосмолярны и могут увеличивать и без того высокую осмоляльность плазмы.
- 5)** Лечение бикарбонатом может вызвать неврологические осложнения — от спутанности сознания до комы. Анионы HCO_3^- , соединяясь с ионами H^+ , образуют угольную кислоту. При ее диссоциации образуются CO_2 и вода. CO_2 легко проникает через гематоэнцефалический барьер и вызывает закисление СМЖ (сам бикарбонат практически не проникает в СМЖ). Поэтому нормализация рН плазмы может сопровождаться парадоксальным ацидозом в ЦНС, который и приводит к неврологическим нарушениям.
- 6)** Не доказано, что применение бикарбоната ускоряет нормализацию метаболических показателей и делает лечение более успешным.

б. Применение бикарбоната оправдано в следующих случаях:

- 1)** При угрожающей жизни гиперкалиемии.
- 2)** Если диабетический кетоацидоз осложняется тяжелым лактацидозом.
- 3)** Если имеется тяжелый ацидоз ($\text{pH} < 6,9$), особенно осложненный шоком, который не поддается инфузионной терапии, направленной на повышение сердечного выброса (0,9% NaCl, плазма, альбумин, цельная кровь).

в. Нельзя вводить бикарбонат струйно.

- г.** Взрослым больным бикарбонат вводят в/в со скоростью 44—50 мэкв/ч. Доля бикарбоната в общей осмоляльности раствора должна составлять 88 мэкв.

- д. Детям рекомендуется вводить бикарбонат в дозе 1—2 мэкв/кг за 1—2 ч. Содержание натрия в инфузионном растворе должно быть уменьшено с учетом натрия, содержащегося в бикарбонате. Общая концентрация натрия не должна превышать 0,9%.
- е. При повышении рН до 7,1—7,15 бикарбонат отменяют.

5. Фосфаты

- а. По вопросу о применении фосфатов в лечении диабетического кетоацидоза нет единого мнения. Хотя при диабетическом кетоацидозе общее содержание фосфора в организме может быть значительно снижено, концентрация фосфата в сыворотке из-за сокращения ОЦК обычно слегка повышена или у верхней границы нормы. При сильном дефиците фосфора (концентрация фосфата в сыворотке < 0,16 ммоль/л) могут возникать тяжелые нарушения функций различных органов: спутанность сознания, мышечная слабость, рабдомиолиз, сердечная и дыхательная недостаточность. Однако обычно дефицит фосфора не сопровождается клиническими проявлениями и обнаруживается лишь при лабораторном исследовании. Надо помнить также, что чрезмерное введение фосфатов может вызвать гипокальциемию и гипوماгнемию. Поэтому включать фосфат в состав инфузионных растворов для регидратации не обязательно.
- б. Если есть показания к введению фосфатов, то используют фосфат калия. При приготовлении инфузионного раствора с КСl и фосфатом калия содержание КСl рассчитывают с учетом содержания калия в фосфате калия. У взрослых минимальная потребность в фосфоре в первые сутки составляет примерно 90 мэкв (50 ммоль). Детям можно без опасений вводить фосфор в дозе 1 мэкв/кг/сут. На практике обычно покрывают одну треть общей потребности в калии (см. табл. 40.1) фосфатом калия. **Фосфаты не назначают при почечной недостаточности.**
6. **Магний.** В норме его концентрация составляет 1,5—2,5 мэкв/л. Хотя при затяжном диабетическом кетоацидозе она снижается, в большинстве случаев это не имеет клинического значения. При низком уровне магния в сыворотке и симптомах его дефицита (обычно при концентрации < 1 мэкв/л) взрослым можно дважды ввести в/м по 2,5—5,0 мл (всего 20—40 мэкв) 50% раствора магния сульфата (1 мл соответствует 4 мэкв магния). Для детей суточная доза 50% раствора магния сульфата составляет 0,2 мл/кг/сут; ее делят на 2 или 3 в/м инъекции.

В. Инсулинотерапия

1. Общепринятый метод лечения диабетического кетоацидоза у детей и взрослых — непрерывная в/в инфузия малых доз инсулина. Преимущества непрерывной инфузии инсулина:
- а. Исключена опасность резких и беспорядочных колебаний уровня глюкозы в плазме и осмоляльности плазмы.
- б. Снижен риск гипогликемии и гипокалиемии.
- в. При инфузии инсулина с постоянной скоростью уровень глюкозы в плазме снижается линейно и плавно, обычно на 4,4—5,6 ммоль/л/ч. Это позволяет заранее определить, в какой момент пора изменить состав инфузионного раствора (например, добавить глюкозу к исходному регидратирующему раствору, когда концентрация глюкозы в плазме снизится до 14 ммоль/л).
- г. Можно быстро корректировать дозу инсулина при внезапных изменениях клинических и лабораторных показателей.

2. Практические рекомендации

- а.** Готовят раствор с нужной концентрацией **инсулина короткого действия** в 0,9% NaCl. Например, чтобы получить раствор с концентрацией 0,5 ед/мл, 125 ед инсулина растворяют в 250 мл 0,9% NaCl. Для детей конечный объем раствора должен быть не слишком большим, но достаточным для такого разведения инсулина, чтобы в кровь поступали малые его дозы.
- б.** Не нужно промывать катетер раствором инсулина, чтобы насытить связывающие места пластика. Он связывает ничтожно мало инсулина. Насос с регулируемой скоростью подачи может быть соединен с обычным катетером.
- в.** Раствор инсулина не нужно вводить струйно (не надо создавать насыщающую дозу). Сразу начинают инфузию с постоянной скоростью.
- г.** При скорости инфузии инсулина короткого действия 0,1 ед/кг/ч уровень глюкозы в крови должен снижаться со скоростью 4,4—5,6 ммоль/л/ч.
- д.** Для торможения липолиза в тканях и уменьшения ацидоза к инфузионному раствору добавляют глюкозу. Когда уровень глюкозы в крови упадет до 14,0 ммоль/л, к инфузионному раствору добавляют 5% глюкозу. Во время инфузионной терапии концентрацию глюкозы в крови поддерживают на уровне около 11,1 ммоль/л.
- е.** Капиллярную кровь для определения уровня глюкозы берут каждые 0,5—1 ч.
- ж.** Если через 1 ч уровень глюкозы не снизился, скорость инфузии удваивают; если еще через час реакция отсутствует, то скорость еще раз удваивают.
- з.** Если через 3—4 ч после начала лечения (даже с коррекцией скорости инфузии) уровень глюкозы в крови не снизился и рН не нормализовался, то причиной может быть недостаточная регидратация, скрытая инфекция или другое сопутствующее заболевание. Если все эти причины исключены, следует заподозрить инсулинорезистентность.
- и.** Задачи лечения заключаются не только в нормализации уровня глюкозы, но и в подавлении кетогенеза и устранении ацидоза. В первые часы лечения уровень глюкозы нормализуется быстрее, чем уровень кетоновых тел. Частая ошибка — уменьшение дозы или отмена инсулина, когда концентрация глюкозы в крови достигает приемлемого уровня (на фоне инфузии инсулина и 5% глюкозы). Поскольку $T_{1/2}$ инсулина всего 4—5 мин, отмена инсулина может привести к усилению кетонемии и ацидоза. Поэтому после снижения уровня глюкозы вместо того, чтобы уменьшать дозы инсулина, надо увеличить скорость инфузии регидратирующего раствора (если допускает расчет потребности в жидкости) либо добавить к раствору больше глюкозы.
- к.** Результаты определения кетоновых тел в сыворотке не всегда достоверны (см. гл. 40, п. V.Б.3). Более надежные показатели эффективности лечения: повышение рН и уровня бикарбоната в сыворотке и уменьшение анионного интервала. Анионный интервал соответствует разности сывороточной концентрации натрия и суммы концентраций хлорида и бикарбоната: анионный интервал = $[Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$.
- В норме анионный интервал составляет 12 ± 4 мэкв/л. При диабетическом кетоацидозе бикарбонат связывается бета-оксимасляной и ацетоуксусной кислотой и анионный интервал увеличивается.
- л.** Как правило, инфузию инсулина продолжают до полного исчезновения ацидоза и нормализации уровня бикарбоната в сыворотке, что занимает обычно 12—24 ч. Затем переходят на п/к введение инсулина. Если по каким-то причинам желательно прекратить инфузию и начать п/к введение инсулина, то лучше это сделать, когда уровень бикарбоната в сыворотке превысит 15 мэкв/л.

- м.** Еще одна частая ошибка — перерыв между прекращением инфузии инсулина и началом п/к инъекций. Первую п/к инъекцию инсулина (короткого действия или в сочетании с инсулином средней длительности действия) надо сделать примерно за 30 мин до прекращения инфузии.
- н.** После прекращения инфузии инсулина можно перейти к привычному для больного режиму инсулинотерапии, например к режиму инъекций инсулина короткого действия каждые 4 ч. Мы рекомендуем другой режим инсулинотерапии:
 - 1)** Общая суточная доза инсулина должна быть равна в среднем 0,66 ед/кг; подбирается в пределах от 0,5 до 1 ед/кг/сут.
 - 2)** Две трети общей суточной дозы вводят примерно за 30 мин до завтрака, а оставшуюся треть — за 30 мин до ужина.
 - 3)** От 1/4 до 1/2 утренней и вечерней дозы составляет инсулин короткого действия, а оставшуюся часть — инсулин средней длительности действия.
 - 4)** Чем меньше возраст ребенка, тем выше его чувствительность к инсулину короткого действия. Поэтому для первой инъекции берут меньшую дозу инсулина короткого действия.
 - 5)** В последующие дни корректируют дозы инсулина, основываясь на результатах определения глюкозы в капиллярной крови (с помощью тест-полосок или глюкометра) в 8:00, 10:00, 12:00, 16:00, 24:00 и 4:00. Дозы инсулина корректируют и при изменении режима питания.

VII. Осложнения диабетического кетоацидоза

А. Метаболические нарушения. Это прежде всего тяжелый ацидоз, гипокалиемия и гипокальциемия. Надо быть готовым к немедленному устранению этих нарушений.

Б. Неметаболические нарушения. Их можно ожидать у каждого больного.

- 1. Инфекция.** Сопутствующая инфекция редко приводит к смерти. Если повышена температура, нужно найти и устранить очаг инфекции.
- 2. Шок.** Тяжесть шока зависит от степени снижения ОЦК и тяжести ацидоза. Если шок не удается устранить обычными реанимационными мероприятиями, следует заподозрить кардиогенный шок вследствие инфаркта миокарда либо септический шок вследствие грамотрицательной инфекции.
- 3. Артериальный тромбоз.** Причины: тяжелая дегидратация, повышение вязкости крови, снижение сердечного выброса. Тромбоз отмечается в первые часы или дни после начала лечения. Чаще всего бывают инсульт и инфаркт миокарда.
- 4. Отек легких.** Как правило, он обусловлен не сердечной недостаточностью, а неправильной инфузионной терапией (введением избытка жидкости).
- 5. Отек мозга**
 - а.** Отек мозга — редкое, но обычно смертельное осложнение. Встречается главным образом у детей. В типичных случаях развивается через 4—16 ч после начала лечения, несмотря на улучшение лабораторных показателей.
 - б.** Нет никаких признаков, которые позволяли бы уже в приемном отделении выявлять больных с риском отека мозга. В первые часы после начала инфузионной терапии у таких больных возникает головная боль, сонливость, а затем развиваются сопор и кома.
 - в.** При обследовании выявляются признаки повышения ВЧД: отек дисков зрительных нервов, офтальмоплегия, неподвижные или расширенные зрачки. Иногда развивается несахарный диабет и гипертермия. Отек мозга без лечения

быстро приводит к смерти. Имеются лишь отдельные сообщения о спонтанном прекращении отека мозга.

- г. Причины отека мозга: быстрое падение уровня глюкозы в крови с переходом воды во внутриклеточное пространство, что приводит к набуханию клеток мозга; быстрое снижение осмоляльности плазмы (из-за инфузии солевых безбелковых растворов); гипоксия ЦНС; парадоксальный ацидоз СМЖ на фоне лечения бикарбонатом (см. гл. 40, п. VI.Б.4.а). Некоторые авторы считают, что признаком избыточной инфузии воды служит отсутствие повышения уровня натрия в сыворотке по мере снижения уровня глюкозы в крови и что в таких случаях возникает опасность отека мозга. Вероятно, в патогенезе отека мозга принимает участие не один фактор.
- д. Надо избегать быстрого снижения осмоляльности плазмы. Для этого в качестве исходного регидратирующего раствора применяют 0,9% NaCl, а затем используют растворы NaCl с концентрацией > 0,45%. Чтобы еще больше замедлить снижение уровня глюкозы в плазме, введение инсулина начинают не сразу с начала регидратации, а через 2 ч (хотя, конечно, выбор времени введения инсулина зависит от степени гипергликемии и ацидоза и от клинической картины). Применяют постоянную инфузию малых доз инсулина короткого действия, а не одномоментные инъекции больших доз и продолжают лечение не 24 ч, а 48 ч.
- е. **Лечение.** Вводят маннитол, 1—2 г/кг в/в в течение 20 мин. Также применяют дексаметазон, 0,25—0,50 мг/кг/сут; дозу разделяют и вводят каждые 4—6 ч.

Гиперосмолярная кома

VIII. Общие сведения. Гиперосмолярная кома (синдром гипергликемической дегидратации) встречается преимущественно у пожилых больных инсулинонезависимым сахарным диабетом. В 30% случаев гиперосмолярная кома оказывается первым проявлением сахарного диабета. Смертность при гиперосмолярной коме достигает 30%, а при тяжелых сопутствующих заболеваниях — 70%. Отсутствие кетонемии на фоне гипергликемии при гиперосмолярной коме у больных инсулинонезависимым сахарным диабетом традиционно объясняют тем, что уровень инсулина достаточен для предотвращения липолиза и кетогенеза, но не достаточен для предотвращения гипергликемии. Однако у некоторых больных отмечается очень низкий уровень инсулина или его отсутствие (как при диабетическом кетоацидозе). **Для гиперосмолярной комы характерны чрезвычайно высокие уровни глюкозы в крови.** Предполагают, что у большинства больных тяжелая гипергликемия обусловлена сопутствующим нарушением функции почек.

IX. Предрасполагающие факторы

- А. У 5—7% больных гиперосмолярная кома развивается спонтанно.
- Б. У 90% больных имеется почечная недостаточность.
- В. Частая причина — инфекционное заболевание: пневмония, инфекция мочевых путей, сепсис (особенно уросепсис).
- Г. Лекарственные средства
 1. Глюкокортикоиды (усиливают глюконеогенез и противодействуют инсулину).
 2. Тиазидные диуретики или фуросемид (снижение уровня калия в сыворотке подавляет секрецию инсулина).
 3. Фенитоин (подавляет секрецию инсулина).
 4. Другие средства, например пропранолол, азатиоприн, диазоксид.

- Д.** Нарушение мозгового кровообращения, субдуральная гематома, острый панкреатит, тяжелые ожоги.
- Е.** Сопутствующие эндокринные заболевания (акромегалия, синдром Кушинга, тиреотоксикоз).
- Ж.** Описаны случаи гиперосмолярной комы при использовании концентрированных растворов глюкозы (применяются для парентерального питания или диализа).

Х. Клиническая картина

А. Симптомы

1. На протяжении нескольких дней или недель нарастают полиурия, полидипсия, потеря веса, слабость. Прогрессирующие нарушения сознания наблюдаются у 50% больных.
2. У 5% больных возникают судороги.
3. У больных в коме (30%) осмоляльность плазмы обычно превышает 340 мосмоль/кг.
4. Гиперосмолярную кому приходится дифференцировать с комой, вызванной иными причинами (например, нарушением мозгового кровообращения или субдуральной гематомой), особенно у пожилых больных.

Б. Физикальное исследование

1. Всегда имеется тяжелая дегидратация.
2. Неврологические симптомы: гемипарез; гиперрефлексия либо арефлексия; нарушения сознания (от сонливости и заторможенности до комы).
3. Могут отмечаться симптомы сопутствующих заболеваний (например, почек, сердечно-сосудистой системы).

XI. Лабораторная диагностика

- А.** Уровень глюкозы в плазме обычно достигает 30—110 ммоль/л.
- Б.** Осмоляльность плазмы резко повышена (обычно > 350 мосмоль/кг). Осмоляльность можно рассчитать по формуле: $2 \times ([Na^+] + [K^+]) + \text{уровень глюкозы в крови}/18 + \text{АМК}/2,8$.
- В.** Уровни АМК (70—90 мг%) выше, чем при диабетическом кетоацидозе (см. табл. 40.3).
- Г.** Кетоновые тела в сыворотке обычно не определяются, и ацидоза нет.
- Д.** Уровень натрия в сыворотке может быть высоким, нормальным или низким. Дефицит натрия при гиперосмолярной коме составляет 5—10 мэкв/кг. При тяжелой дегидратации следовало бы ожидать повышения уровня натрия в сыворотке. Однако интенсивный переход воды из внутриклеточного пространства во внеклеточное из-за резкой гипергликемии приводит к тому, что уровень натрия в сыворотке оказывается нормальным или даже сниженным. При повышении уровня глюкозы в плазме на каждые 5,6 ммоль/л уровень натрия снижается примерно на 1,6 мэкв/л. Таким образом, у больных с гипернатриемией и выраженной гипергликемией надо ожидать тяжелую дегидратацию.
- Е.** Возникает гипокалиемия (дефицит калия составляет примерно 5 мэкв/кг). Содержание калия в сыворотке может быть повышенным (поскольку гиперосмоляльность сопровождается выходом калия из клеток), нормальным или сниженным (из-за больших потерь с мочой вследствие осмотического диуреза).

XII. Лечение

А. Общие правила ведения больных

1. Гиперосмолярная кома — неотложное состояние. Больных помещают в БИГ.
2. Многие методы лечения диабетического кетоацидоза подходят и для лечения гиперосмолярной комы (см. гл. 40, п. VI).

Б. Инфузионная терапия

1. Регидратация

- а.** Тяжелая гипергликемия обязательно сопровождается переходом воды из внутриклеточного пространства во внеклеточное. Это препятствует сокращению ОЦК на фоне тяжелой внутриклеточной дегидратации. Кроме того, в условиях гипонатриемии резкое повышение уровня глюкозы в крови может быть единственным механизмом, поддерживающим ОЦК. Слишком быстрая коррекция гипергликемии грозит развитием гиповолемического шока за счет перехода воды из внеклеточного пространства во внутриклеточное.
- б.** Тяжелая прогрессирующая гиповолемия требует немедленной инфузии 0,9% NaCl для увеличения ОЦК. Рекомендуемая скорость инфузии — 1 л/ч (см. табл. 40.4), пока не стабилизируются АД и ЧСС и не нормализуется диурез. Затем переходят к инфузии 0,45% NaCl со скоростью 150—500 мл/ч. При подборе скорости инфузии ориентируются на продолжающиеся потери жидкости и реакцию на инфузионную терапию.
- в.** Если требуются большие объемы жидкости либо имеются сопутствующие заболевания сердца или почек, необходимо определять ЦВД или ДЗЛА. Потери жидкости при гиперосмолярной коме обычно несколько больше, чем при диабетическом кетоацидозе. Как правило, половину этих потерь восполняют в течение первых 12 ч, а остальное — в течение последующих 24 ч.

- 2. Электролиты.** После восстановления диуреза начинают вводить калий, чтобы восполнить его запасы в организме. Рекомендуется применять KCl в концентрации 20—40 мэкв/л. Концентрацию корректируют по результатам частых измерений уровня калия в сыворотке. При олигурии и гипокалиемии можно в течение 1—2 ч медленно вводить KCl в концентрации 10—30 мэкв/л под контролем ЭКГ. Поскольку одновременно имеется дефицит фосфата и хлорида, для заместительной терапии можно использовать как фосфат, так и хлорид калия.

В. Инсулинотерапия

- 1.** Проводят непрерывную инфузию инсулина короткого действия со скоростью 0,05—0,1 ед/кг/ч.
- 2.** Поскольку на фоне инсулинотерапии уровень глюкозы в крови снижается и вода переходит в клетки, артериальная гипотония и олигурия могут усиливаться. Поэтому некоторые врачи не начинают инсулинотерапию до тех пор, пока инфузия 0,9% NaCl не нормализует основные физиологические показатели (особенно при наличии гипонатриемии).
- 3.** В большинстве случаев для борьбы с гипергликемией инсулин короткого действия применяют с самого начала лечения. Иногда перед непрерывной инфузией вводят в/в 10—20 ед инсулина одномоментно.
- 4.** Если у больного с тяжелым сопутствующим заболеванием (инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, тяжелые ожоги) уровень глюкозы в крови не снижается, может потребоваться увеличение дозы инсулина (каждые 4 ч в 2 раза). Как только уровень глюкозы снизится до 14—11 ммоль/л, к инфузионному раствору добавляют 5% глюкозы. Обычно у большинства больных после стабилизации состояния можно отменить инсулин и перейти к привычному лечению (диетотерапия либо диетотерапия в комбинации с пероральными сахаропонижающими средствами).

XIII. Осложнения. Высокая смертность при гиперосмолярной коме (30—70%) обусловлена эпилептическими припадками, тромбозом глубоких вен, панкреатитом и почечной недостаточностью. Непосредственной причиной смерти чаще являются не гипергликемия и не гиперосмолярность плазмы сами по себе, а тяжелые сопутствующие заболевания.

Литература

1. Cefalu W. Diabetic ketoacidosis. *Crit Care Clin* 7:89, 1991.
2. Davidson M. *Diabetes Mellitus, Diagnosis and Treatment* (3d ed). New York: Churchill, 1991.
3. Duck SC, et al. Factors associated with brain herniation in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 113:10, 1988.
4. Foster DJ, McGarry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 309:159, 1983.
5. Harris G, et al. Safe management of diabetic ketoacidemia. *J Pediatr* 113:567, 1988.
6. Harris G, et al. Minimizing the risk of brain herniation during treatment of diabetic ketoacidemia: A retrospective and prospective study. *J Pediatr* 117:22, 1990.
7. Israel R. Diabetic Ketoacidosis. *Emerg Med Clin North Am* 7:859, 1989.
8. Kandel G, Aberman A. Selected developments in the understanding of diabetic ketoacidosis. *Can Med Assoc J* 128:312, 1983.
9. Keller U. Diabetic ketoacidosis: Current views on pathogenesis and treatment. *Diabetologia* 29:71, 1986.
10. Kozak GP, Rolla AR. Diabetic Coma. In GP Kozak (ed), *Clinical Diabetes Mellitus*. Philadelphia: Saunders, 1982. P. 109.
11. Krane E. Diabetic ketoacidosis. *Pediatr Clin North Am* 34:935, 1987.
12. Leonard RCF, et al. Acute respiratory distress in diabetic ketoacidosis: Possible contribution of low colloid osmotic pressure. *BMJ* 286:760, 1983.
13. Rosenbloom AL. Intracerebral crisis during treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 13:22, 1990.
14. Rosenbloom AL. Letter to the editor. *J Pediatr* 117:1009, 1990.
15. Siperstein MD. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 21:45, 1992.
16. Sperling MA. Diabetic Ketoacidosis. *Pediatr Clin North Am* 31:591, 1984.
17. Tildesley HD, Morrison AD. Diabetic Ketoacidosis and Hyperosmolar Coma. in DT Krieger, CW Bardin (eds), *Current Therapy in Endocrinology* 1983. Burlington, Ontario, B.C.: Decker, 1983. P. 180.
18. Wachtek TJ. The diabetic hyperosmolar state. *Clin Geriatr Med*, 6:797, 1990.

Глава 41. Инсулинонезависимый сахарный диабет: диагностика и лечение

Л. Саланс

I. Определение. Инсулинонезависимый сахарный диабет (сахарный диабет типа II) — это общее название нескольких заболеваний, обусловленных **инсулинорезистентностью и относительным дефицитом инсулина**. Как правило, он поражает людей старше 40 лет. Поскольку функция бета-клеток частично или полностью сохранена, большинство больных не нуждается в инсулинотерапии. По этой же причине очень редко встречается диабетический кетоацидоз. У 80% больных отмечается ожирение. По течению инсулинонезависимый сахарный диабет существенно отличается от инсулинозависимого: проявления инсулинонезависимого сахарного диабета нарастают медленно и постепенно; осложнения развиваются позже и среди них преобладают поражения крупных сосудов. Риск инсулинонезависимого сахарного диабета у ближайших родственников больного достигает 50%, тогда как при инсулинозависимом он не превышает 10%.

II. Эпидемиология. Инсулинонезависимый сахарный диабет — весьма распространенная болезнь. На его долю приходится 85—90% всех случаев сахарного диабета. На Земле насчитывается более 100 млн больных инсулинонезависимым сахарным диабетом. Это заболевание поражает преимущественно жителей развитых стран, особенно горожан. Среди белого населения США распространенность инсулинонезависимого сахарного диабета достигает 8%.

III. Этиология

A. Общие сведения. Некоторые формы инсулинонезависимого сахарного диабета обусловлены дефектами единичных генов, которые и являются непосредственной причиной болезни. Доля таких **моногенных форм** среди всех случаев заболевания невелика (10—15%). Большинство форм имеет **полигенную** природу. Определенные сочетания генов обуславливают **предрасположенность** к болезни, а ее развитие и клиническое проявление определяются такими факторами, как ожирение, неправильный режим питания, малоподвижный образ жизни и стресс.

Б. Генетика

1. Доказательства генетической обусловленности инсулинонезависимого сахарного диабета

- а.** Риск инсулинонезависимого сахарного диабета у ближайших родственников больных в среднем составляет 40%, что говорит о семейном характере этого заболевания. У детей больных риск составляет 50%, если болен отец, и 35%, если больна мать. Конкордантность по инсулинонезависимому сахарному диабету у однояйцовых близнецов достигает 80%.
- б.** В некоторых этнических группах распространенность инсулинонезависимого сахарного диабета чрезвычайно высока. Например, среди жителей острова Науру (Микронезия) она составляет 40%, а среди индейцев Пима (Аризона, США) превышает 50%. В таких популяциях проводятся исследования, цель которых — выявить гены или комбинации генов, обуславливающих высокий риск инсулинонезависимого сахарного диабета.
- в.** Существуют этнические группы с очень низкой распространенностью инсулинонезависимого сахарного диабета. Например, деревенские жители Папуа — Новой Гвинеи им не болеют. Предполагают, что в таких популяциях

отсутствуют гены предрасположенности к инсулинонезависимому сахарному диабету.

2. **Поиск генов инсулинонезависимого сахарного диабета.** Причины метаболических нарушений при инсулинонезависимом сахарном диабете — инсулинорезистентность и относительный дефицит инсулина. Следовательно, должны существовать как минимум 2 типа генетических дефектов. Дефекты первого типа вызывают инсулинорезистентность либо ожирение, приводящее к инсулинорезистентности. Дефекты второго типа служат причиной пониженной секреторной активности бета-клеток либо их нечувствительности к гипергликемии. Популяционные и семейные молекулярно-генетические исследования выявили несколько мутаций, лежащих в основе моногенных форм, но обнаружить гены, обуславливающие полигенные формы, пока не удалось.
3. **Моногенные формы инсулинонезависимого сахарного диабета** обусловлены мутациями генов, контролирующих секрецию инсулина, энергетический обмен в бета-клетках и обмен глюкозы в тканях-мишенях инсулина. К моногенным формам относятся **юношеский инсулинонезависимый сахарный диабет (MODY)** и некоторые варианты **сахарного диабета с митохондриальным наследованием**. Эти формы подробно описаны в гл. 43, п. V—VI. Юношеский инсулинонезависимый сахарный диабет наследуется аутосомно-доминантно и проявляется в возрасте 5—30 лет. На долю этой формы приходится около 15% всех случаев инсулинонезависимого сахарного диабета. Характерные признаки юношеского инсулинонезависимого сахарного диабета: нарушение стимулированной секреции инсулина, умеренная гипергликемия натощак, отсутствие кетонемии и диабетического кетоацидоза, отсутствие инсулинорезистентности и ожирения. Большинство больных не нуждается в медикаментозном лечении.
4. **Полигенные формы инсулинонезависимого сахарного диабета.** Предложены две гипотезы, объясняющие генетическую природу «классического» инсулинонезависимого сахарного диабета. Согласно первой гипотезе, существуют множественные генетические дефекты, вызывающие инсулинонезависимый сахарный диабет либо обуславливающие предрасположенность к нему. Согласно второй гипотезе, «классические» формы обусловлены не мутациями, а изменениями уровня экспрессии генов, контролирующих секрецию инсулина и действие инсулина на ткани-мишени. В обоих случаях для возникновения инсулинонезависимого сахарного диабета требуется воздействие негенетических факторов, в том числе факторов внешней среды.

В. Негенетические факторы риска

1. **Пожилой возраст.**
2. **Ожирение** служит причиной инсулинорезистентности печени и других органов и тканей — мишеней инсулина. Кроме того, при тяжелом ожирении нарушается секреция инсулина.
3. **Переедание**, употребление больших количеств углеводов и жиров.
4. **Малоподвижный образ жизни.**
5. **Беременность.**
6. **Внутриутробная задержка развития.**
7. **Голодание** у грудных детей и детей младшего возраста.
8. **Стресс**, сопровождающийся выбросом контринсулярных гормонов.
9. **Смена образа жизни.** Исследования, проведенные Международным институтом диабета (Австралия), показали, что риск инсулинонезависимого сахарного диабета

значительно повышен у лиц, эмигрировавших в развитые страны, например у латиноамериканцев и азиатов — в США и у бывших обитателей тихоокеанских островов — в Австралии.

IV. Патогенез

А. Полигенные формы

1. У большинства больных первичным нарушением является **инсулинорезистентность**. Она может быть обусловлена внешними и внутренними причинами (см. гл. 2, п. II.B). На ранних стадиях болезни инсулинорезистентность не сопровождается выраженной гипергликемией, поскольку бета-клетки секретируют достаточно инсулина. В это время может выявляться нарушение толерантности к глюкозе.
2. Инсулинорезистентность приводит к усилению секреции инсулина. Гиперинсулинемия уменьшает число рецепторов на клетках-мишенях, и инсулинорезистентность усиливается. Кроме того, гиперинсулинемия способствует ожирению.
3. Бета-клетки постепенно теряют способность реагировать на повышение уровня глюкозы. Нарушается и регенерация бета-клеток (потеря бета-клеток преобладает над их образованием). В результате возникает **относительный дефицит инсулина**.
4. Из-за дефицита инсулина снижается утилизация глюкозы в тканях и усиливаются гликогенолиз и глюконеогенез в печени. В результате возникает **выраженная гипергликемия**. На этой стадии проявляются классические симптомы сахарного диабета.
5. Для больных инсулинонезависимым сахарным диабетом с ожирением и инсулинорезистентностью характерны дислиппротеидемии, особенно **гипертриглицеридемия**, поскольку избыток инсулина стимулирует липогенез и секрецию ЛПОНП в печени.
6. Гиперинсулинемия и нарушения обмена липидов служат причиной **макроангиопатических осложнений** — атеросклероза и ИБС. Хроническая гипергликемия вызывает **микроангиопатические осложнения** — ретинопатию, нефропатию, нейропатию.

Б. При моногенных формах обычно исходно нарушена секреция инсулина, а инсулинорезистентность возникает позже или не возникает никогда.

В. У 30% больных инсулинонезависимым сахарным диабетом без ожирения через 5—10 лет после проявления заболевания возникает абсолютный дефицит инсулина. У части больных выявляются аутоантитела к антигенам бета-клеток. Предполагают, что в таких случаях абсолютный дефицит инсулина вызван аутоиммунным разрушением бета-клеток.

V. Клиническая картина

А. Симптомы. Обычно инсулинонезависимый сахарный диабет обнаруживают у больных старше 40 лет, хотя он может поражать и молодых людей. В последнее время заболеваемость среди подростков значительно увеличилась. Поскольку инсулинонезависимый сахарный диабет развивается медленно и постепенно, классические симптомы, обусловленные гипергликемией и дефицитом инсулина, проявляются поздно и могут сочетаться с симптомами осложнений сахарного диабета.

1. **При первом обращении к врачу** у больного обычно имеются классические симптомы сахарного диабета — полиурия, полидипсия, полифагия. Нередко отмечают снижение остроты зрения, артериальная гипертония, симптомы ИБС и

неврологические симптомы. Некоторые больные замечают, что после высыхания капель мочи на белье или обуви остаются белые пятна.

2. Многие больные обращаются к врачу по поводу зуда, фурункулов, грибковых инфекций, болей в ногах, импотенции. При обследовании выявляют инсулинонезависимый сахарный диабет.
3. Иногда **симптомы отсутствуют** и диагноз устанавливают при случайном исследовании мочи (глюкозурия) или крови (гипергликемия натощак).
4. Нередко инсулинонезависимый сахарный диабет впервые выявляют у больных с инфарктом миокарда или инсультом.
5. Первым проявлением может оказаться гиперосмолярная кома (см. гл. 40).
6. У 80—85% больных имеется **ожирение**. Нарастание веса часто предшествует клиническому проявлению инсулинонезависимого сахарного диабета, а потеря веса обычно сопровождается улучшением состояния.

Б. При юношеском инсулинонезависимом сахарном диабете ожирения обычно нет, классические симптомы выражены слабо, осложнения отсутствуют.

VI. Лабораторная диагностика

А. Международный комитет экспертов при Американской диабетической ассоциации рекомендует следующие критерии диагноза (см. также приложение А, табл. А.1 и табл. А.2):

1. В случайно взятой пробе плазмы (в любое время суток, натощак или после еды) уровень глюкозы $\geq 11,1$ ммоль/л при одновременном наличии классических клинических признаков сахарного диабета. Классические клинические признаки: полиурия, полидипсия, необъяснимая потеря веса, или

В плазме натощак уровень глюкозы $\geq 7,0$ ммоль/л при наличии классических клинических признаков сахарного диабета, или

В плазме натощак при двух независимых определениях (в разные дни) уровень глюкозы $\geq 7,0$ ммоль/л в отсутствие классических клинических признаков сахарного диабета.

2. У больных, не получающих никакого лечения, **нет кетонемии и диабетического кетоацидоза**.
3. У больных **нет жизненной потребности в инсулине**.

Б. Дифференциальный диагноз инсулинонезависимого и инсулинозависимого сахарного диабета обычно не вызывает затруднений. Однако следует помнить, что у некоторых больных инсулинонезависимым сахарным диабетом при стрессах возникают кетонемия и кетонурия. Около 30% больных инсулинонезависимым сахарным диабетом через несколько лет после клинического проявления болезни нуждаются в инсулине.

В. Пероральный тест на толерантность к глюкозе

1. В большинстве случаев для диагноза **не нужен**.

2. Показания:

а. В случайно взятой пробе плазмы уровень глюкозы $\geq 11,1$ ммоль/л, уровень глюкозы в плазме натощак нормальный, симптомы сахарного диабета отсутствуют.

б. Уровень глюкозы в плазме натощак при первом определении $\geq 7,0$ ммоль/л, при повторных определениях $< 7,0$ ммоль/л, уровень глюкозы в плазме после еды $< 11,1$ ммоль/л, симптомы сахарного диабета отсутствуют.

3. Методика — см. приложение А, п. IX.

4. Оценка результатов представлена в приложении А, табл. А.1 и табл. А.2.

Г. Нарушение толерантности к глюкозе. При проведении теста у лиц с подозрением на инсулинонезависимый сахарный диабет нередко выявляют нарушение толерантности к глюкозе. У 20—50% лиц с нарушением толерантности к глюкозе в течение 10 лет клинически проявляется инсулинонезависимый сахарный диабет. Таким образом, нарушение толерантности к глюкозе — существенный фактор риска инсулинонезависимого сахарного диабета. В США нарушение толерантности к глюкозе имеется у 11% взрослых жителей.

VII. Принципы лечения

А. Лечение должно быть **индивидуальным**. Учитывают особенности течения и тяжесть инсулинонезависимого сахарного диабета, образ жизни и характер питания больного, его реакцию на диетотерапию и пероральные сахаропонижающие средства.

Б. Главная задача лечения — стараться поддерживать **нормальный уровень глюкозы и липидов** в крови.

В. Надо поддерживать **нормальный вес**.

Г. Необходимы **диета** и хорошо рассчитанные **физические нагрузки**.

Д. Залог успешности терапии — **обучение больных** (см. гл. 41, п. XI).

Е. **Пероральные сахаропонижающие средства или инсулин** назначают только в тех случаях, когда не удастся устранить гипергликемию и нормализовать вес с помощью диеты и физических нагрузок.

Ж. Инсулинонезависимый сахарный диабет протекает не так тяжело, как инсулинозависимый. Поэтому больные инсулинонезависимым сахарным диабетом гораздо меньше настроены на борьбу с болезнью. Они нередко нарушают диету, не следуют советам врача относительно физических нагрузок, не соблюдают режим медикаментозной терапии. Поэтому врач должен как можно чаще общаться с больным и поддерживать в нем стремление бороться с болезнью.

VIII. Диетотерапия

А. Главная задача диетотерапии — **снижение веса**. В конечном счете надо стремиться достичь нормального веса и поддерживать его, однако даже умеренное снижение веса позволяет существенно уменьшить уровни глюкозы и липидов в крови и облегчить течение болезни. Состояние больного может улучшиться настолько, что исчезнет необходимость в пероральных сахаропонижающих средствах или инсулине.

Б. Сбалансированная низкокалорийная диета

1. Чтобы снизить вес, нужно уменьшать общую калорийность пищи, а не изменять ее качественный состав. Степень ограничения калорийности определяется тяжестью сахарного диабета и степенью ожирения, физической активностью, а также такими факторами, как возраст, пол, самочувствие и образ жизни больного. Совершенно необязательно резко уменьшать калорийность, например прибегать к полному голоданию, строгой диете с минимумом белка либо использовать диету с калорийностью менее 800 ккал/сут. Для большинства больных инсулинонезависимым сахарным диабетом с ожирением и умеренной физической активностью подходит диета, обеспечивающая 1000—1200 ккал/сут. Она позволяет снизить вес на 0,5—1 кг в неделю. Общую суточную калорийность распределяют между 3—4 приемами пищи. При сопутствующих заболеваниях калорийность корректируют.

2. В последнее время стали модными сбалансированные низкокалорийные жидкие диеты. Однако они имеют ряд недостатков:

- а. Такие диеты подходят только для кратковременного лечения больных с небольшим избытком веса.
 - б. Больные должны строго соблюдать режим питания (1000—1200 ккал/сут, включая однократный прием сбалансированной твердой пищи) и нуждаются в постоянном наблюдении.
 - в. Не меняется пищевое поведение больных.
 - г. Продукты для таких диет дорого стоят. Поэтому мы рекомендуем сбалансированную низкокалорийную диету, в которой на долю углеводов, жиров и белков приходится соответственно 50, 35 и 15% общей калорийности.
- 3. Диетотерапия и инсулинотерапия.** Быстрое снижение веса может вызвать тяжелые метаболические нарушения — выраженную гипергликемию, кетонемию или диабетический кетоацидоз, гиперосмоляльность плазмы, дислиппротеидемию. В таких случаях больного переводят на диету, которая обеспечивает 1000—1200 ккал/сут, и назначают инсулин в дозах, достаточных для компенсации метаболических нарушений. После устранения этих нарушений и достаточного снижения веса дозы инсулина постепенно уменьшают. Обычно через некоторое время инсулин удается отменить. Затем продолжают диетотерапию, направленную на снижение веса. При рецидивах метаболических нарушений возобновляют инсулинотерапию и проводят ее до тех пор, пока снижение веса не позволит постепенно уменьшить дозу инсулина и отменить его. Сочетание диетотерапии и инсулинотерапии может потребоваться и в тех случаях, когда у больного исходно имеются тяжелые метаболические нарушения.

В. Несбалансированная низкокалорийная диета

1. Чаще всего применяют **диету с высоким содержанием углеводов и низким содержанием жиров** (на долю углеводов, жиров и белков приходится соответственно 60, 25 и 15% общей калорийности).
2. Некоторые врачи рекомендуют диету с низким содержанием углеводов и высоким содержанием жиров (на долю углеводов, жиров и белков приходится соответственно 30, 55 и 15% общей калорийности). Однако экспериментальные данные и клинические наблюдения говорят о том, что диета с высоким содержанием жиров способствует ожирению и повышает инсулинорезистентность.
3. Пропагандируется низкокалорийная диета, состоящая почти исключительно из белка, а также сверхнизкокалорийная жидкая диета с энергетической ценностью менее 800 ккал/сут. Однако применение белковой и сверхнизкокалорийной диеты нередко сопровождается побочными эффектами: ортостатической гипотонией, гиперурикемией, гипокалиемией и гиперхолестеринемией. Такие диеты нельзя применять при сердечной недостаточности, ИБС, у больных со склонностью к диабетическому кетоацидозу, при заболеваниях печени, почечной недостаточности, подагре, а также на фоне приема диуретиков и препаратов, влияющих на сосудистый тонус. Больные, применяющие такие диеты, нуждаются в постоянном наблюдении.
4. Полное голодание еще опаснее, поэтому его используют в крайних случаях и только в стационаре.
5. Мы считаем, что несбалансированная диета не имеет никаких преимуществ перед сбалансированной. Некоторые из модных несбалансированных диет просто вредны для больных.

Г. Диета при дислиппротеидемии. Нормализация веса у больных с ожирением обычно снижает тяжесть сопутствующей вторичной дислиппротеидемии или даже устраняет ее. Если гипертриглицеридемия или гиперхолестеринемия сохраняются даже после снижения веса, при сопутствующей первичной дислиппротеидемии, а также в

тех случаях, когда не удается добиться снижения веса, требуется специальная диета. Количество углеводов и жиров в такой диете определяется характером метаболических нарушений. При инсулинорезистентности требуются гиполипидемические средства или инсулин.

Д. Диета для больных без ожирения и для больных со снизившимся весом.

Если вес ощутимо снизился, диета должна содержать достаточное количество калорий для его поддержания на достигнутом уровне. В целом рацион больных без ожирения и больных со снизившимся весом не должен отличаться от рациона здоровых людей, т. е. должен содержать достаточные количества питательных веществ, витаминов и минеральных веществ.

1. На долю **углеводов** должно приходиться примерно **50%** общей суточной калорийности. Ограничивают потребление продуктов, содержащих концентрированные моно- и дисахариды (сахарозу, фруктозу, глюкозу).
2. На долю **жиров** должно приходиться приблизительно **35%** общей калорийности. Ограничивают потребление продуктов, содержащих насыщенные жирные кислоты и холестерин.
3. В рацион обязательно включают продукты, содержащие большое количество **клетчатки**. Таким способом иногда удается несколько снизить уровни глюкозы и липидов в крови. Основные источники клетчатки — фрукты и овощи, зерновые, бобовые, мука грубого помола, орехи. Рекомендуют добавлять к диете **волокнистую клетчатку**, например пектин или гуар в количестве 15 г/сут.
4. Не надо злоупотреблять поваренной солью и алкоголем.
5. Считается, что использование **заменителей сахара** позволяет понизить общую калорийность пищи и уменьшить потребление моно- и дисахаридов. Однако наш опыт показывает, что это не так.
6. Основной лозунг диетотерапии — **умеренность и благоразумие**.

IX. Физические нагрузки

- А.** Ежедневные нагрузки, рассчитанные с учетом возможностей и состояния больного, могут существенно помочь лечению. В тех случаях, когда гипергликемия хорошо поддается диетотерапии или медикаментозному лечению, физическая нагрузка снижает уровень глюкозы в крови и уменьшает потребность в инсулине. Если показаны физические упражнения, то их желательно выполнять на свежем воздухе. У больных с умеренной или тяжелой гипергликемией, плохо поддающейся диетотерапии или медикаментозному лечению, физические нагрузки менее эффективны. Более того, они могут усиливать гипергликемию и увеличивать потребность в инсулине.
- Б.** Сильная или внезапная нагрузка может вызвать **гипогликемию** у больного, получающего инсулин, если он заблаговременно не снизит дозу инсулина или не увеличит потребление углеводов. В дни повышенной физической активности нужно уменьшать дозу инсулина на 20—25%. Если больной ввел обычную дозу инсулина, а после этого решил заняться упражнениями, то перед нагрузкой он должен принять 20—30 г углеводов (при условии, что нет выраженной гипергликемии или глюкозурии). Выполняя комплекс упражнений, надо периодически измерять уровень глюкозы в крови.
- В.** Физические нагрузки — это полезное дополнение к основным лечебным мероприятиям; сами по себе они неэффективны. Их используют только в сочетании с диетотерапией или медикаментозной терапией.

X. Медикаментозная терапия

А. Показания

1. Не удается нормализовать уровень глюкозы в крови с помощью диеты и физических нагрузок. В таких случаях назначают пероральные сахаропонижающие средства или инсулин либо используют комбинации этих средств.
2. Тяжелые метаболические нарушения у больных инсулинонезависимым сахарным диабетом с ожирением:
 - а. Гипергликемия (уровень глюкозы в плазме натощак $\geq 7,0$ ммоль/л; после еды $> 13,8$ ммоль/л).
 - б. Стойкая кетонемия, склонность к диабетическому кетоацидозу.
 - в. Гиперосмоляльность плазмы.
 - г. Дислиппротеидемия.

В таких случаях назначают инсулин и низкокалорийную диету. После устранения тяжелых нарушений дозу инсулина постепенно снижают.

3. Временная потребность в инсулине возникает при беременности, стрессе, травмах и хирургических вмешательствах.

Б. Самостоятельный контроль уровня глюкозы в крови необходим как при лечении пероральными сахаропонижающими средствами, так и при лечении инсулином. Принципы самостоятельного контроля уровня глюкозы детально описаны в гл. 39, п. X. При оценке результатов следует помнить, что концентрация глюкозы в капиллярной крови **натощак** на 10—15% ниже ее концентрации в плазме, а **после приема пищи** примерно равна этой концентрации.

В. Пероральные сахаропонижающие средства. В США используют преимущественно **производные сульфанилмочевины**, о которых и пойдет речь в этом разделе. Возможности применения других классов пероральных сахаропонижающих средств рассмотрены в гл. 43.

1. Основной **механизм действия** всех производных сульфанилмочевины одинаков: они связываются с АТФ-зависимыми калиевыми каналами в мембранах бета-клеток, блокируют эти каналы и тем самым стимулируют секрецию инсулина. Кроме того, производные сульфанилмочевины подавляют продукцию глюкозы и расщепление инсулина в печени и повышают чувствительность тканей к инсулину. Все производные сульфанилмочевины метаболизируются в печени и выводятся почками.
2. **Показания.** Производные сульфанилмочевины лучше всего подходят для больных с ожирением, не предрасположенных к кетонемии и диабетическому кетоацидозу, старше 50 лет, с нормальной осмоляльностью плазмы, без тяжелой гипергликемии. У таких больных эти препараты обычно снижают уровень глюкозы в крови натощак на 3,9—4,4 ммоль/л. Препараты назначают только после того, как все попытки нормализовать уровень глюкозы в крови с помощью диеты и физических нагрузок оказались безуспешными. Производные сульфанилмочевины менее эффективны у больных без ожирения и при тяжелых метаболических нарушениях. В последнем случае показан инсулин.

3. Противопоказания

- а. Инсулинозависимый сахарный диабет.
- б. Диабетический кетоацидоз, прекома, кома.
- в. Тяжелая диабетическая нефропатия.
- г. Печеночная недостаточность.
- д. Лейкопения, тромбоцитопения.
- е. Беременность, лактация.
- ж. Аллергия к данному препарату, другим производным сульфанилмочевины, сульфаниламидам.

4. Выбор препарата. Характеристики и дозы производных сульфанилмочевины приведены в табл. 41.1. Поскольку механизм действия препаратов 1-го и 2-го поколения одинаков, выбор обычно определяется предпочтениями врача и привычкой больного. Однако надо помнить, что препараты 2-го поколения обладают намного большей активностью и меньшей гепато- и нефротоксичностью. Кроме того, препараты различаются по продолжительности действия.

5. Начальный этап лечения. Начинают с минимальной дозы препарата. При необходимости дозу увеличивают, ориентируясь на результаты измерений уровня глюкозы в крови. Если лечение не дает желаемых результатов, пробуют сменить препарат. Во время лечения производными сульфанилмочевины больной должен соблюдать диету.

6. Эффективность лечения

а. Примерно у 5% больных инсулинонезависимым сахарным диабетом лечение производными сульфанилмочевины с самого начала оказывается безуспешным. Если через месяц лечения максимальными дозами препарата уровень глюкозы в плазме натощак $\geq 7,0$ ммоль/л, а после еды $\geq 13,9$ ммоль/л, дополнительно назначают инсулин либо полностью переходят на инсулин.

б. У 15—30% больных потеря чувствительности к производным сульфанилмочевины наблюдается через 5—10 лет после начала лечения. Возможные причины: десенсibilизация калиевых каналов; скрытое аутоиммунное разрушение бета-клеток, несоблюдение режима лечения и диеты. В таких случаях производные сульфанилмочевины отменяют и переходят к инсулинотерапии.

7. Осложнения и побочные эффекты

а. Гипогликемия

1) Самые частые причины: передозировка препарата, пропуск приема пищи, тяжелая физическая нагрузка, употребление алкоголя.

2) Некоторые лекарственные средства взаимодействуют с производными сульфанилмочевины, увеличивая $T_{1/2}$ либо усиливая их гипогликемизирующее действие. К таким средствам относятся салицилаты, варфарин, фенилбутазон, фенитоин, сульфаниламиды. Одновременный прием может вызвать **тяжелую гипогликемию**.

б. Побочные эффекты: аллергические реакции (зуд, крапивница, отек Квинке); лейкопения, тромбоцитопения, гипохромная анемия; желудочно-кишечные нарушения (тошнота, рвота, холестатическая желтуха).

Г. Инсулинотерапия

1. Показания

а. Не удается нормализовать уровень глюкозы в крови с помощью диетотерапии и пероральных сахаропонижающих средств.

б. Гиперосмоляльность плазмы (даже если нет кетонемии).

в. Сильные стрессы, травмы, хирургические вмешательства.

г. Не поддающийся диетотерапии инсулинонезависимый сахарный диабет у беременной.

2. Препараты инсулина. Применяют инсулин короткого действия, препараты средней длительности действия (NPH или ленте), длительного действия (ультраленте) и комбинированные препараты (см. табл. 38.1). Желательно использовать человеческий инсулин или, в крайнем случае, высокоочищенный свиной инсулин.

3. Режим инсулинотерапии

- а. Потребность** в инсулине зависит от степени ожирения, тяжести метаболических нарушений, режима питания, физической активности, сопутствующих заболеваний и стрессов. Для большинства больных суточная доза инсулина составляет 20—40 ед. У больных с выраженным ожирением и инсулинорезистентностью потребность в инсулине выше, а у худых и физически активных больных — ниже.
- б. Схемы инсулинотерапии** представлены в табл. 41.2. Чаще всего назначают две инъекции инсулина средней длительности действия в сутки. Иногда один или два раза в сутки одновременно вводят инсулин короткого действия и средней длительности действия либо комбинированный препарат инсулина. Некоторым больным достаточно одной инъекции инсулина средней длительности действия перед завтраком. В ряде случаев приходится дробить дозы и комбинировать разные препараты, как указано в табл. 41.2. Если применение комбинированных препаратов неэффективно, приходится вводить инсулин короткого действия перед каждым приемом пищи и инсулин средней длительности действия перед сном.
- в. Носимые дозаторы** обеспечивают непрерывное п/к введение инсулина и позволяют поддерживать желаемый уровень глюкозы в крови. Однако такой режим лечения сложен для больного и довольно дорог. От больного требуется дисциплинированность, а врачу приходится чаще, чем обычно, следить за больным.

4. Амбулаторное лечение

- а.** Необходимое условие успешного амбулаторного лечения — регулярный самостоятельный контроль уровня глюкозы в крови и периодическое измерение гликозилированного гемоглобина.
- б.** Самостоятельный контроль уровня глюкозы в крови с помощью тест-полосок или глюкометра позволяет больному и врачу постоянно оценивать эффективность лечения. Содержание гликозилированного гемоглобина — информативный показатель среднего уровня глюкозы в крови за период от нескольких недель до нескольких месяцев. Измерение уровня глюкозы в моче менее надежно. Результаты всех определений нужно заносить в дневник, а значения концентраций глюкозы в крови и моче — на график. Эти данные помогают больному корректировать режим инсулинотерапии и предупреждать гипогликемию.
- 5. Подбор и коррекция режима инсулинотерапии при амбулаторном лечении.** Мы рекомендуем действовать в таком порядке:
- а.** Сначала надо назначить инъекции инсулина средней длительности действия 1 или 2 раза в сутки; общая суточная доза 0,3—0,4 ед/кг, но не более 30 ед/сут. Если назначены инъекции 1 раз в сутки, их делают перед завтраком. Если назначены инъекции 2 раза в сутки, их делают перед завтраком и перед ужином (соответственно 2/3 и 1/3 общей суточной дозы). Такой режим лечения обычно не позволяет сразу нормализовать уровень глюкозы в крови, поэтому приходится корректировать дозы и схему введения инсулина.
- б.** Больной должен измерять уровень глюкозы в крови непосредственно перед каждым приемом пищи и перед сном (всего 5—6 раз в сутки) и заносить результаты в дневник и на график. Если нет возможности определять уровень глюкозы в крови, надо определять его в моче (во вторых порциях). Точность самостоятельных определений подтверждают периодическими лабораторными анализами крови и мочи.

- в. Врач корректирует дозу и схему введения инсулина до тех пор, пока не будут достигнуты желаемые уровни глюкозы. После этого частоту измерений уровня глюкозы в крови уменьшают до 3—4 раз в сутки, а затем до 1—2 раз в неделю.
 - г. Режим инсулинотерапии можно изменять не чаще чем 1 раз в 3 сут. Коррекцию продолжают, пока не добьются желаемого уровня глюкозы в крови натощак. Увеличение дозы инсулина средней длительности действия на 5 ед каждые 3 сут обычно переносится без всяких осложнений. Если увеличение дозы инсулина средней длительности действия не дает эффекта, дополнительно назначают инсулин короткого действия (перед едой).
 - д. Чтобы понизить уровень глюкозы в крови натощак (перед завтраком), нужно увеличить дозу инсулина средней длительности действия, которую больной получает перед ужином или перед сном. Чтобы понизить уровень глюкозы в крови в дневные часы и после еды, нужно увеличить дозу инсулина средней длительности действия, которую больной получает перед завтраком, либо увеличить дозы инсулина короткого действия, которые больной получает перед приемами пищи.
 - е. При **рассветной гипергликемии** (см. гл. 39, п. XV.Г) и нормальном уровне глюкозы в крови в дневные и вечерние часы вторую инъекцию инсулина средней длительности действия делают не перед ужином, а перед сном.
 - ж. Когда достигнут желаемый уровень глюкозы в крови натощак, стараются нормализовать уровень глюкозы и в остальное время суток. Для этого добавляют небольшие дозы инсулина короткого действия перед каждым приемом пищи. Эти дозы корректируют так, чтобы уровень глюкозы в крови после еды был ниже 11,1 ммоль/л. Дозы инсулина короткого действия зависят от веса и физической активности больного. Вот одна из методик коррекции: на каждые 2,8 ммоль/л сверх 11,1 ммоль/л добавляют 1—2 ед инсулина короткого действия. Нельзя увеличивать дозы больше чем на 10% по отношению к тем, которые вводили перед соответствующим приемом пищи накануне. Если инсулин короткого действия вводят перед обедом, то максимум его действия может совпасть с максимумом действия инсулина средней длительности действия, введенного перед завтраком. Возникает опасность гипогликемии. Поэтому через 2—3 ч после обеда требуется дополнительный прием пищи.
 - з. Пример использования такой методики: если уровень глюкозы в крови натощак составляет 6,7—9,7 ммоль/л, больной добавляет 1—2 ед инсулина короткого действия к дозе, вводимой перед завтраком. Если же концентрация глюкозы в крови натощак составляет 9,7—12,5 ммоль/л, надо добавить 4 ед. Если гипергликемию натощак не удастся устранить или если возникают приступы гипогликемии, больной должен обратиться к врачу.
 - и. Каждые 4—6 нед измеряют уровень гликозилированного гемоглобина.
- 6. Зачем нужно тщательно корректировать режим инсулинотерапии?**
- а. Чтобы как можно точнее **имитировать физиологические изменения уровня инсулина**. Инъекции инсулина средней длительности действия обеспечивают базальный уровень гормона в промежутках между приемами пищи и в ночные часы, а инъекции инсулина короткого действия имитируют усиление секреции после приема пищи.
 - б. Чтобы **предупредить приступы гипогликемии**. Для этого необходимо регулярно измерять уровень глюкозы в крови.
- 7. Критерии эффективности инсулинотерапии**
- а. Содержание гликозилированного гемоглобина < 8%.

- б. Уровень глюкозы в плазме натощак 4,4—7,0 ммоль/л.
- в. Уровень глюкозы в плазме после приема пищи 6,7—11,1 ммоль/л.
- г. Приступы гипогликемии случаются не чаще 1 раза в неделю.

Д. Комбинированная терапия инсулином и производными сульфаниламочевин. У некоторых больных инсулинонезависимым сахарным диабетом, получающих инсулин, добавление производных сульфаниламочевин умеренно снижает уровень глюкозы в крови. Однако в большинстве публикаций говорится о слабом положительном эффекте производных сульфаниламочевин. На наш взгляд, добавление производных сульфаниламочевин только мешает лечению.

XI. Обучение больных инсулинонезависимым сахарным диабетом

А. Больным инсулинонезависимым, так же как и больным инсулинозависимым сахарным диабетом, приходится непрерывно бороться с болезнью с момента ее клинического проявления. Успешность лечения во многом зависит от мотивации больного, от его способности самостоятельно принимать решения и от того, насколько хорошо он понимает природу болезни.

Б. Программы обучения должны включать следующие обязательные разделы:

1. Причины и механизмы развития инсулинонезависимого сахарного диабета. Основные сведения об обмене веществ и его регуляции.
2. Значение правильного питания и физических нагрузок.
3. Самостоятельный контроль уровня глюкозы в крови и моче.
4. Необходимость и способы медикаментозного лечения инсулинонезависимого сахарного диабета.
5. Режимы инсулинотерапии и методики коррекции доз инсулина в зависимости от уровня глюкозы в крови.
6. Гипогликемия: ее причины, признаки и предупреждение.
7. Поведение при сопутствующих заболеваниях.
8. Осложнения инсулинонезависимого сахарного диабета: их опасность и возможности профилактики.
9. Правила ухода за зубами, кожей и стопами.
10. Образ жизни, позволяющий сохранить хорошее самочувствие и отсрочить осложнения.

В. Больной должен иметь возможность в любое время связаться с врачом или медицинской сестрой. Лучше всего, если больной находится под наблюдением диабетологической бригады, в состав которой входят невропатолог, офтальмолог, диетолог, кардиолог, ортопед, физиотерапевт, специалист по ЛФК, средний и младший медицинский персонал, работники социальной сферы. Бригаду возглавляет диабетолог.

XII. Осложнения сахарного диабета

А. Общие сведения

1. Высокая смертность и ранняя инвалидизация больных сахарным диабетом обусловлены в первую очередь макро- и микроангиопатическими осложнениями: атеросклерозом и ИБС, нефропатией, ретинопатией, нейропатией и остеоартропатией. Традиционные методы лечения сахарного диабета (диетотерапия, инсулинотерапия, применение пероральных сахаропонижающих средств) позволяют справиться с острыми метаболическими нарушениями и существенно снизить тяжесть заболевания, но не могут **предотвратить** хронических осложнений.

2. Для инсулинонезависимого сахарного диабета более характерны макроангиопатические, а для инсулинозависимого — микроангиопатические осложнения.
3. Результаты масштабных клинических исследований говорят о том, что жесткий контроль уровня глюкозы в крови значительно **замедляет** развитие осложнений (см. гл. 38, п. VIII.A).
4. В 1983 г. Национальный консультативный диабетологический совет США разработал рекомендации по профилактике, выявлению и лечению основных осложнений сахарного диабета. Некоторые рекомендации приведены ниже (см. гл. 41, пп. XII.B—Ж).

Б. Патогенез. Механизмы развития осложнений инсулинонезависимого сахарного диабета точно не выяснены. В то же время выявлено несколько метаболических нарушений, которые несомненно участвуют в патогенезе осложнений.

1. Активация полиолового пути метаболизма глюкозы. В условиях гипергликемии внутриклеточная концентрация глюкозы увеличивается, что приводит к активации альдозоредуктазы, превращающей глюкозу в сорбитол. В высоких концентрациях сорбитол токсичен для клеток. У больных сахарным диабетом сорбитол накапливается в эндотелии, клетках клубочков почек, но в первую очередь — в нейронах. Дело в том, что скорость транспорта глюкозы в нейронах зависит только от внеклеточной концентрации глюкозы и не контролируется инсулином.

а. Накопление сорбитола в нейронах подавляет синтез важнейшего компонента миелина — мио-инозитола и снижает активность Na^+, K^+ -АТФазы. В результате нарушается проведение нервного импульса.

б. Накопление сорбитола в эндотелии ведет к микроангиопатическим осложнениям.

2. Неферментативное гликозилирование белков, обусловленное гипергликемией, приводит к образованию гликозилированного гемоглобина, альбумина, коллагена, белков хрусталика, липопропротеидов. В результате нарушаются функции этих белков и их распознавание соответствующими рецепторами.

а. Гликозилированные ЛПНП не распознаются рецепторами ЛПНП в печени, поэтому концентрация ЛПНП в плазме возрастает. Напротив, гликозилированные ЛПВП метаболизируются в печени гораздо быстрее, чем нормальные ЛПВП. Такие нарушения метаболизма липопротеидов могут играть роль в патогенезе макроангиопатических осложнений.

б. Гликозилированный коллаген менее растворим и более устойчив к коллагеназе, чем нормальный коллаген. Предполагают, что утолщение базальной мембраны эндотелия при макроангиопатии и изменения кожи при диабетической хейропатии обусловлены отложением гликозилированного коллагена.

3. Несколько гликозилированных белков могут соединяться друг с другом через остатки 3-дезоксиглюкозы. При этом образуются **перекрестно сшитые гликозилированные белки**. Связывание таких белков с рецепторами на макрофагах и эндотелиальных клетках стимулирует синтез и секрецию цитокинов, эндотелина-1 и тканевого фактора. Все эти вещества нарушают свертывание крови.

4. Считается, что активация полиолового пути приводит к микроангиопатическим, а неферментативное гликозилирование белков — к макроангиопатическим осложнениям.

5. Гемодинамические нарушения при сахарном диабете обусловлены как поражением эндотелия, так и нарушением нервной регуляции сосудистого тонуса.

В. Диабетическая ретинопатия

- 1. Распространенность.** Это самое грозное осложнение сахарного диабета и самая частая причина слепоты. Ретинопатия развивается у 60—80% больных сахарным диабетом.
- Не реже 1 раза в год проводят **офтальмологическое обследование**. Оно включает расспрос, измерение остроты зрения и офтальмоскопию (после расширения зрачка) для выявления экссудатов, точечных кровоизлияний, микроаневризм и пролиферации новых сосудов. Лучше всего, если обследование проводит офтальмолог, имеющий опыт работы в диабетологической клинике.
- При жалобах на нечеткость зрения в отсутствие объективных офтальмологических признаков ретинопатии врач должен проверить, насколько правильно больной контролирует уровень глюкозы в крови.
- При ретинопатии I стадии (непролиферативная ретинопатия) показаны частые повторные офтальмологические исследования.
- При ретинопатии II или III стадии (соответственно препролиферативная и пролиферативная ретинопатия) показана **лазерная фотокоагуляция**.
- Считается, что артериальная гипертония играет существенную роль в развитии диабетической ретинопатии. Поэтому 2—3 раза в год измеряют АД.
- Лечение артериальной гипертонии** ингибиторами АПФ и гипополипидемическими средствами дает хорошие результаты у больных с диабетической ретинопатией.

Г. Диабетическая нейропатия

- 1. Распространенность.** Диабетическая нейропатия поражает 20—85% больных сахарным диабетом.
- Диабетическая нейропатия проявляется сенсорными, двигательными и вегетативными нарушениями. Различают несколько клинических типов нейропатии:
 - а. Периферическая полинейропатия.
 - б. Вегетативная нейропатия.
 - в. Мононейропатия.
 - г. Радикулит.
- Для выявления диабетической нейропатии исследуют сухожильные рефлексy, оценивают вибрационную, проприоцептивную, болевую и тактильную чувствительность. Информативный метод — измерение скорости распространения возбуждения по нервам.
- Методы лечения диабетической нейропатии разработаны недостаточно. Клинические испытания толрестата (ингибитор альдозоредуктазы) и фитиновой кислоты дали неутешительные результаты.

Д. Диабетическая нефропатия

- 1. Распространенность.** Диабетическая нефропатия развивается у 10—20% больных сахарным диабетом. Больные инсулинозависимым сахарным диабетом особенно подвержены этому осложнению: у 30—40% больных через 15—20 лет после клинического проявления болезни развивается терминальная почечная недостаточность.
- 2. Факторы риска:** артериальная гипертония, инфекции мочевых путей, применение нефротоксичных лекарственных средств и рентгеноконтрастных средств.
- У всех больных сахарным диабетом не реже 1 раза в год проводят общий анализ мочи, определяют АМК или креатинин в сыворотке.

4. Маркер ранних стадий нефропатии — микроальбуминурия (экскреция альбумина в пределах 30—300 мг/сут). Для определения альбумина в суточной моче используют тест-полоски.
5. Если обнаружена протеинурия (экскреция белка > 550 мг/сут), проводят посев мочи для выявления инфекции и определяют АМК или креатинин в сыворотке. Стараются как можно быстрее устранить инфекцию и артериальную гипертонию. Если уровень креатинина в сыворотке > 3 мг%, показана консультация нефролога — специалиста по диабетической нефропатии.
6. Если уровень креатинина ≥ 5 мг%, рассматривают возможность диализа или трансплантации почки.

Е. Диабетическая стопа

1. Этот синдром, обусловленный периферической нейропатией и макроангиопатией, включает поражения костей и суставов стопы и язвенные поражения стопы.

2. Факторы риска:

- а. Длительность сахарного диабета > 10 лет.
- б. Возраст > 40 лет.
- в. Атеросклероз артерий ног.
- г. Деформации стопы, например плоскостопие.
- д. Гиперкератоз, мозоли, бурситы больших пальцев.
- е. Тесная, неудобная обувь.
- ж. Плохо постриженные ногти, недостаточная гигиена стоп.
- з. Микозы и другие инфекции стоп.
- и. Курение.

3. Профилактика диабетической стопы

- а. Предупреждение инфекций.
- б. Тщательный уход за ногами.
- в. Ортопедическое и ангиологическое обследования не реже 1 раза в год.
- г. При необходимости баллонная ангиопластика артерий ног.

4. При обследовании выявляют:

- а. Симптомы артериальной недостаточности (перемежающуюся хромоту, ослабление или отсутствие пульсации артерий, сосудистые шумы).
- б. Симптомы периферической нейропатии (нарушения рефлексов; вибрационной, болевой и тактильной чувствительности).
- в. Поражения кожи (инфекции, язвы).
- г. Анатомические дефекты стоп, спонтанные переломы, остеопороз.

5. Если обнаружена деформация или язва, больного направляют в клинику, специализирующуюся на диабетической стопе.

6. Важнейшую роль в профилактике диабетической стопы играет обучение больных. В программу обучения должны быть включены сведения об уходе за ногами, о подборе обуви, предупреждении инфекций и травм стопы.

Ж. Атеросклероз

1. Это макроангиопатическое осложнение сахарного диабета. Атеросклероз повышает риск инфаркта миокарда и инсульта. Распространенность инфаркта миокарда среди больных сахарным диабетом в 2 раза выше, чем среди населения. Атеросклеротические поражения артерий ног способствуют развитию диабетической стопы.

2. Обследования: несколько раз в год измеряют АД; ежегодно регистрируют ЭКГ и проводят нагрузочные пробы.
3. Профилактика и лечение: нормализация АД, ограничение жиров в диете, лечение дислипотеидемии, отказ от курения.

XIII. Сахарный диабет у хирургических больных

- А.** Поскольку хирургические вмешательства сопровождаются стрессом и почти всегда сопряжены с нарушениями режима питания, они существенно влияют на обмен углеводов. Во время операции либо после нее может развиваться тяжелая гипергликемия и кетонемия (вплоть до диабетического кетоацидоза). Поэтому у любого больного сахарным диабетом, которому предстоит экстренная или плановая операция, необходимо по возможности нормализовать уровень глюкозы в крови и обеспечить достаточное питание. Перед операцией надо обязательно оценить состояние сердца и почек.
- Б.** При нарушении толерантности к глюкозе специальное лечение обычно не требуется. Однако во время операции и в послеоперационном периоде нужно следить за уровнем глюкозы в крови.
- В. Больные инсулинонезависимым сахарным диабетом, получающие производные сульфаниламочевина,** прекращают прием этих препаратов за сутки до операции. Во время операции и в послеоперационном периоде в/в вводят инсулин короткого действия из расчета 5 ед на 1 л 5% глюкозы. Инфузия этого раствора со скоростью 150 мл/ч обычно покрывает потребности как в инсулине, так и в жидкости. Для коррекции доз инсулина во время и после операции периодически измеряют уровень глюкозы в крови. Когда больной начнет принимать пищу, инсулин отменяют и возобновляют лечение производными сульфаниламочевина.
- Г. Больным инсулинозависимым сахарным диабетом и получающим инсулин больным инсулинонезависимым сахарным диабетом** плановые операции назначают на первую половину дня. Перед операцией вводят инсулин короткого действия или средней длительности действия п/к. Во время операции проводят в/в инфузию 5% глюкозы; добавляют инсулин короткого действия из расчета 5—10 ед/л; скорость инфузии 150 мл/ч. Инфузию 5% глюкозы с 5—10 ед/л инсулина короткого действия продолжают и после операции, пока больной не начнет самостоятельно принимать пищу. Во время и после операции корректируют дозы инсулина, ориентируясь на уровень глюкозы в крови.
- Д. Экстренные операции** иногда приходится выполнять у больных с тяжелой гипергликемией или диабетическим кетоацидозом. В таких случаях инфузию инсулина начинают до операции. Перед операцией желателно восстановить ОЦК.

Литература

1. American Diabetes Association. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 28:1039, 1979.
2. Becker KL, et al (eds). *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. Philadelphia: Lippincott, 1990. Pp. 1074.
3. Cooper KH. *Aerobics*. New York: M Evans and Co, 1968.
4. DeFronzo RA, et al. Pathogenesis of NIDDM: A balanced overview. *Diabetes Care* 15:318, 1992.
5. Dussoix P, et al. Swiss journey through the clinical and genetic characteristics of diabetes in young patients. *Schweiz Med Wochenschr* 128:162, 1998.
6. Fujimoto WY. Overview of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) in different population groups. *Diabet Med* 13 (Suppl 6):S7, 1996.
7. Granner DK, O'Brien RM. Molecular physiology and genetics of NIDDM: Importance of metabolic staging. *Diabetes Care* 15:369, 1992.
8. Groop L, et al. Characterization of the prediabetic state. *Am J Hypertens* 10:172S-180S, 1997.
9. National Institutes of Health Consensus Development Panel on the Health Implications of Obesity. *Ann Intern Med* 103:147, 1985.
10. Tattersall RB. Mild familial diabetes with dominant inheritance. *Q J Med* 43:339, 1974.
11. *The Treatment and Control of Diabetes*. Washington: United States Public Health Service November, 1980. (NIH publication no. 81)
12. Zimmet PZ, et al. The global epidemiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Diabetes Complications* 11:60, 1997.

Глава 42. Сахарный диабет и беременность

Д. Китцмиллер, Л. Гэвин

I. Классификация и определения

А. Согласно рекомендациям ВОЗ, различают следующие типы сахарного диабета у беременных:

1. Инсулинозависимый сахарный диабет, выявленный до беременности.

2. Инсулинонезависимый сахарный диабет, выявленный до беременности.

3. Диабет беременных. Под этим названием объединяют любые нарушения толерантности к глюкозе, возникшие во время беременности.

Б. Как правило, диабет беременных бывает инсулинонезависимым и поддается диетотерапии. Реже он развивается как инсулинозависимый сахарный диабет и тогда требует лечения инсулином.

В. Хотя в большинстве случаев диабет беременных проходит после родов, он существенно повышает риск инсулинонезависимого сахарного диабета у матери в будущем.

II. Эпидемиология. Распространенность всех форм сахарного диабета среди беременных достигает 3,5%. Распространенность инсулинозависимого и инсулинонезависимого сахарного диабета составляет 0,5%, а распространенность диабета беременных составляет 1—3%. Перинатальная смертность при беременностях, осложненных сахарным диабетом (все формы), составляет 3—5%, а при беременностях, не осложненных сахарным диабетом, — 1—2%.

III. Обмен веществ и состояние эндокринной системы при нормальной беременности. Энергетические потребности плаценты и плода обеспечиваются главным образом за счет глюкозы, которая поступает в фетоплацентарную систему из организма матери. Беременность сопровождается существенными сдвигами в метаболизме глюкозы и прочих источников энергии, а также изменениями секреции инсулина и других гормонов, участвующих в регуляции обмена веществ.

А. Уровень глюкозы в плазме натощак снижается по мере увеличения срока беременности. Причины:

1. Усиление поглощения глюкозы плацентой.

2. Торможение глюконеогенеза из-за падения уровня аминокислот в крови.

Б. На поздних стадиях беременности под действием **плацентарного лактогена** усиливается липолиз, что приводит к повышению уровня глицерина и свободных жирных кислот в плазме. Из-за этого **усиливается кетогенез**. Другая причина усиления кетогенеза — действие плацентарных гормонов на гепатоциты матери. Кетоновые тела (бета-оксимасляная и ацетоуксусная кислоты) свободно проходят через плаценту и используются печенью и мозгом плода как источники энергии.

В. В первой половине беременности из-за снижения уровня глюкозы натощак чувствительность тканей материнского организма к инсулину повышается. Во второй половине беременности значительно возрастает уровень плацентарных гормонов, которые подавляют утилизацию глюкозы тканями матери (что обеспечивает поступление достаточного количества глюкозы в фетоплацентарную систему). Поэтому **у беременных уровень глюкозы в крови после приема пищи выше, чем у небеременных.**

Г. Постоянная легкая гипергликемия приводит к физиологической гиперинсулинемии. Во второй половине беременности возникает **физиологическая инсулинорезистентность**, обусловленная плацентарными гормонами —

прогестероном, эстрогенами, пролактином и плацентарным лактогеном. Инсулинорезистентность также способствует гиперинсулинемии.

- Д. Гипергликемия тормозит секрецию глюкагона. В результате значительная часть глюкозы превращается в триглицериды (механизм запасания жира).
- Е. Материнский инсулин не проникает через плаценту. К 10—12-й неделе беременности в поджелудочной железе плода появляются дифференцированные бета-клетки, способные секретировать инсулин. Легкая гипергликемия у матери вызывает повышение уровня глюкозы в крови плода, что и стимулирует секрецию инсулина.

IV. Опасность сахарного диабета для беременной

- А. Беременность утяжеляет течение сахарного диабета (особенно инсулинозависимого) и способствует раннему развитию осложнений — ретинопатии, нефропатии и нейропатии.
- Б. Поскольку уровень кетоновых тел в плазме натощак значительно возрастает даже в отсутствие выраженной гипергликемии, при любой форме сахарного диабета повышен риск диабетического кетоацидоза.
- В. При лабильном течении инсулинозависимого сахарного диабета у беременной вероятны тяжелые приступы гипогликемии. Кроме того, гипогликемия может быть осложнением интенсивной инсулинотерапии.
- Г. У беременных с сахарным диабетом и ИБС смертность достигает 50%.
- Д. Любые тяжелые макро- и микроангиопатические осложнения сахарного диабета считаются противопоказанием к беременности.

V. Опасность сахарного диабета у беременной для плода

- А. **Пороки развития** — самое частое осложнение беременности и самая частая причина перинатальной смертности. Обычно поражаются ЦНС, сердце, скелет, ЖКТ и мочевые пути. Риск пороков развития особенно велик при гипергликемии у матери в первые недели беременности. Поэтому перед зачатием необходимо нормализовать уровень глюкозы в крови.
- Б. Выраженная гипергликемия на ранних сроках беременности может быть причиной **самопроизвольного аборта**.
- В. На более поздних стадиях беременности нередко развивается **многоводие**, которое может вызвать **преждевременные роды**.
- Г. Гипергликемия у матери и плода в III триместре беременности может быть причиной **гипоксии или внутриутробной гибели плода**. Если в III триместре уровень глюкозы в крови беременной натощак $> 8,3$ ммоль/л, необходимо непрерывно следить за состоянием плода, чтобы предотвратить его гибель.
- Д. Гипергликемия у плода в III триместре приводит к **макросомии**. Причины:
 1. Усиливается секреция инсулина, который является фактором роста.
 2. Усиливается отложение подкожного жира.
 3. Увеличивается печень.Макросомия затрудняет прохождение плода по родовым путям, поэтому часто возникает родовая травма плода и матери и даже гибель плода. Нередко приходится прибегать к кесареву сечению.
- Е. **Внутриутробная задержка развития** наблюдается редко и может быть обусловлена микроангиопатией у беременных с сахарным диабетом либо хронической гипогликемией при передозировке инсулина.
- Ж. **Нарушения у новорожденных:** болезнь гиалиновых мембран, гипогликемия, гипербилирубинемия, гипокальциемия и гипотрофия (ребенок плохо сосет грудь).

VI. Принципы ведения беременных с сахарным диабетом

А. Если лечение правильное и беременная выполняет все указания врача, **вероятность рождения здорового ребенка составляет 97—98%.**

Б. Если больная сахарным диабетом хочет иметь ребенка, ее предупреждают о возможных опасностях. Если больная твердо решила забеременеть, нужно оценить и при необходимости нормализовать уровень глюкозы в крови. Больные инсулинонезависимым сахарным диабетом должны прекратить прием пероральных сахаропонижающих средств.

В. После установления беременности все больные сахарным диабетом должны быть госпитализированы. Цели госпитализации:

1. Оценка и нормализация уровня глюкозы в крови; коррекция диетотерапии или инсулинотерапии.
2. Выявление и устранение сопутствующих инфекций и осложнений (нефропатии, ретинопатии).

Г. Диагностика сахарного диабета у беременных. Диабет беременных обычно возникает в начале III триместра, но может выявляться и раньше. Американская диабетическая ассоциация рекомендует обследовать всех беременных между 24-й и 28-й неделями. При подозрении на скрытый сахарный диабет, а также у женщин с высоким риском сахарного диабета обследование проводят сразу после установления беременности. Показанием для обследования служит также уровень глюкозы в плазме натощак $\geq 5,83$ ммоль/л (в капиллярной крови ≥ 5 ммоль/л). Обследование проводят в два этапа. На первом этапе выявляют нарушение толерантности к глюкозе с помощью часового перорального теста на толерантность к глюкозе; на втором этапе подтверждают диагноз с помощью трехчасового теста.

1. Часовой пероральный тест на толерантность к глюкозе с 50 г глюкозы (см. также приложение А, п. X.A)

а. Методика. Пробу проводят в любое время (необязательно натощак). Беременная должна принять 50 г глюкозы внутрь в виде раствора. Через 1 ч берут кровь из вены и определяют уровень глюкозы в плазме.

б. Оценка результата

- 1) Уровень глюкозы $< 7,8$ ммоль/л: нарушения толерантности к глюкозе нет; при наличии факторов риска сахарного диабета повторить тест через 4 нед; в отсутствие факторов риска дальнейшее обследование не нужно.
- 2) Уровень глюкозы $7,8—10,6$ ммоль/л: показан трехчасовой тест.
- 3) Уровень глюкозы $> 10,6$ ммоль/л: предварительный диагноз — диабет беременных; показан трехчасовой тест.

2. Трехчасовой пероральный тест на толерантность к глюкозе со 100 г глюкозы (см. также приложение А, п. X.B)

а. Методика. Последний прием пищи за 12 ч до обследования. Утром натощак беременная должна принять 100 г глюкозы внутрь (в виде раствора). Через 1, 2 и 3 ч берут кровь из вены и определяют уровень глюкозы в плазме.

б. Оценка результата. Если в любых двух пробах концентрация глюкозы превышает норму (см. табл. 42.1), диагноз диабета беременных не вызывает сомнений.

Д. Принципы лечения

1. При инсулинонезависимом сахарном диабете отменяют пероральные сахаропонижающие препараты (производные сульфанилмочевины). Предпочтительный способ лечения — диетотерапия. Если она неэффективна, назначают инсулин.

2. При инсулинозависимом сахарном диабете продолжают лечение инсулином. При коррекции режима лечения ориентируются на уровень глюкозы в крови.

3. При диабете беременных начинают с диетотерапии. Если уровень глюкозы в плазме натощак $> 6,7$ ммоль/л, назначают инсулин.

VII. Диетотерапия. Диета — краеугольный камень успешного лечения сахарного диабета беременных.

А. Калорийность и состав диеты должны быть рассчитаны так, чтобы у беременной не было ни потери, ни чрезмерной прибавки веса (чрезмерной считается прибавка > 1 кг в месяц в I триместре и > 2 кг в месяц во II и в III триместрах). Исходная калорийность диеты должна составлять 30—35 ккал/кг идеального веса. Мы рекомендуем диету, содержащую 45—50% углеводов, 20—30% белка и 15—20% жиров. Из диеты должны быть исключены продукты, содержащие большое количество моносахаридов (кондитерские изделия). Суточное потребление белка должно составлять 75—100 г. Желательно, чтобы пища включала клетчатку.

Б. Борьба с гипогликемией

1. Чтобы предупредить гипогликемию натощак и в ночные часы, нужно принимать пищу 6 раз в сутки (завтрак, второй завтрак, обед, полдник, ужин, закуска перед сном).

2. Гипогликемия сменяется рикошетной гипергликемией. Прием слишком большого количества углеводов при появлении предвестников гипогликемии может усилить рикошетную гипергликемию. Поэтому при первых признаках гипогликемии достаточно выпить стакан молока (230 мл) и измерить уровень глюкозы в крови. Если уровень глюкозы $< 3,3$ ммоль/л, нужно принять 10 г глюкозы. Можно также выпить 100 мл апельсинового сока и съесть несколько крекеров либо выпить 350 мл молока.

3. На случай тяжелой гипогликемии больные должны иметь при себе глюкагон. Родственники больной должны уметь вводить глюкагон п/к.

В. Необходимы регулярные консультации диетолога. Чтобы эти консультации действительно были полезными, больная должна записывать результаты определения глюкозы в крови и сведения о потреблении пищи в дневник.

VIII. Инсулинотерапия. На разных сроках беременности нужно поддерживать разные уровни глюкозы в крови натощак (см. табл. 42.2).

А. В нашей клинике принято поддерживать уровень глюкозы в плазме натощак в пределах 3,3—5,6 ммоль/л, а после еды — в пределах 5,6—7,2 ммоль/л. По нашим наблюдениям, эти уровни глюкозы обеспечивают нормальное развитие плода. Обязательное условие успешного ведения беременности — ежедневный самостоятельный контроль уровня глюкозы в капиллярной крови с помощью тест-полосок или глюкометра. Чтобы оценить эффективность лечения за 1—2 мес, определяют гликозилированный гемоглобин А. Поскольку обмен веществ во время беременности неустойчив, требуется частая коррекция режима инсулинотерапии. Поэтому уровень глюкозы в крови нужно определять несколько раз в сутки. При коррекции доз инсулина ориентируются на уровни глюкозы в крови натощак. Кроме того, необходимо следить за уровнем глюкозы в крови после приема пищи: это позволяет предупредить макросомию плода.

Б. Беременным с инсулинозависимым сахарным диабетом требуется не менее двух инъекций инсулина в сутки для предотвращения гипергликемии натощак и после приема пищи. Перед завтраком и перед ужином вводят инсулин короткого действия и инсулин средней длительности действия (либо используют комбинированные препараты инсулина). 2/3 общей суточной дозы вводят перед завтраком; 1/3 — перед ужином (см. табл. 42.3). Чтобы предотвратить ночную гипогликемию и рассветную

гипергликемию (см. гл. 39, п. XV.Г), вечернюю дозу инсулина средней длительности действия лучше вводить не перед ужином, а перед сном.

- В.** Некоторые беременные с инсулинозависимым сахарным диабетом нуждаются в более интенсивном лечении. В таких случаях используют режимы многократных инъекций (3—5 инъекций в сутки) либо носимые дозаторы инсулина.

IX. Профилактика осложнений беременности

А. Профилактика пороков развития

- 1.** При сахарном диабете у беременных риск пороков развития у новорожденных составляет 6—12%, тогда как при неосложненных беременностях он не превышает 3%. За последние годы перинатальная смертность от болезни гиалиновых мембран значительно снизилась, и потому пороки развития вышли на первое место среди причин перинатальной смертности при беременностях, осложненных сахарным диабетом. Наиболее часто встречающиеся пороки развития перечислены в табл. 42.4.
- 2.** Эпидемиологические исследования показали, что риск пороков развития существенно возрастает, если на ранних стадиях беременности повышено содержание гликозилированного гемоглобина А. Следовательно, риск пороков развития прямо пропорционален степени гипергликемии. Любые мероприятия, направленные на предупреждение пороков развития, должны проводиться на самых ранних сроках беременности (начиная с 5—8 нед после последней менструации). Практически это означает, что **уровень глюкозы в крови должен быть нормализован до зачатия** (желаемый уровень глюкозы в крови натощак < 7,8 ммоль/л). В табл. 42.5 представлены результаты нескольких исследований, убедительно подтверждающие это правило.
- 3.** Всех женщин детородного возраста, больных инсулинозависимым или инсулинонезависимым сахарным диабетом, нужно предупредить о возможных осложнениях беременности и рекомендовать подходящие способы контрацепции.
- 4.** На 16—18-й неделе беременности определяют альфа-фетопротеин в сыворотке матери; на 20-й неделе проводят УЗИ плода для выявления дефектов нервной трубки и других анатомических дефектов; на 22-й неделе проводят ЭхоКГ плода (по крайней мере, в тех случаях, когда на ранних сроках беременности был повышен уровень гликозилированного гемоглобина А).
- 5.** УЗИ полезно не только для выявления анатомических аномалий. Оно позволяет точно установить срок беременности и оценивать рост плода (путем повторных УЗИ с интервалом 6—10 нед).

Б. Профилактика макросомии. Гипергликемия натощак (уровень глюкозы в крови > 7,2 ммоль/л) приводит к макросомии. Механизм: гипергликемия у плода → гиперинсулинемия у плода → ускоренный рост и отложение жира. Предотвращение гипергликемии у матери на протяжении всей беременности снижает риск макросомии. Макросомия может быть обусловлена и другими причинами, например избыточной калорийностью диеты или избыточной продукцией СТГ и факторов роста у плода.

В. Если у беременной имеются макро- или микроангиопатические осложнения сахарного диабета, может наблюдаться **внутриутробная задержка развития**. Она объясняется недостаточной перфузией фетоплацентарной системы. Внутриутробная задержка развития диагностируется с помощью УЗИ. При этом нередко выявляется маловодие.

X. Перинатальный период

А. С 26-й недели беременности внимательно наблюдают за плодом, чтобы снизить риск мертворождения.

- Б. Плановая госпитализация** обычно производится на 32—34-й неделе (по показаниям — раньше). До госпитализации беременная должна регистрировать движения плода в дневнике. В стационаре периодически измеряют ЧСС плода (нестрессовая проба или проба с окситоцином), определяют мышечный тонус и двигательную активность плода и объем околоплодных вод с помощью УЗИ. При высоком риске перинатальных осложнений (не поддающаяся лечению гипергликемия у беременной после 36-й недели; тяжелые сосудистые нарушения) такие исследования проводят ежедневно. Если уровень глюкозы в крови беременной находится в желаемых пределах, исследования проводят 1 раз в неделю.
- В.** Если нет осложнений, надо стараться, чтобы роды произошли на 38-й неделе или позже; это снижает заболеваемость новорожденных, связанную с преждевременными родами. Если на протяжении III триместра сохранялась значительная гипергликемия, то незадолго до родов нужно оценить **зрелость легких плода**. Для этого определяют отношение лецитин/сфингомиелин или содержание фосфатидилглицерина в околоплодных водах. Если отношение лецитин/сфингомиелин $> 3,5$ или если выявляется фосфатидилглицерин, то риск болезни гиалиновых мембран у новорожденного невелик.
- Г. Способ родоразрешения** выбирают, исходя в первую очередь из акушерских показаний. Если клинические признаки и данные УЗИ свидетельствуют о крупных размерах плода (> 4200 г), показано кесарево сечение. В других случаях проводят родовозбуждение под непрерывным контролем ЧСС. Во время родов уровень глюкозы в крови должен быть в пределах 4,4—5,6 ммоль/л. Чтобы поддерживать этот уровень глюкозы, проводят в/в инфузию 5% глюкозы и инсулина короткого действия. Скорость инфузии глюкозы — 7,5—10 г/ч; скорость инфузии инсулина — 0,5—2 ед/ч (см. табл. 42.6). Надо помнить, что **во время родов чувствительность к инсулину резко повышается**. Поэтому в раннем послеродовом периоде нельзя вводить большие дозы инсулина. Причины повышения чувствительности к инсулину не выяснены.
- Д.** Если количество молока достаточное, то лучше вскармливать ребенка грудью. Внезапное прекращение грудного вскармливания может временно повысить чувствительность к инсулину.
- XI. Контрацепция.** Большинство женщин, больных сахарным диабетом, используют барьерные методы контрацепции. Исследования последних лет показали, что внутриматочные и пероральные контрацептивы не менее эффективны и безопасны для больных сахарным диабетом. Установлено, что низкодозовые пероральные контрацептивы не оказывают вредного влияния на обмен углеводов и липидов, по крайней мере, у некурящих женщин моложе 35 лет.

Литература

1. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 1998. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 21(Suppl 1), 1998.
2. Combs CA, et al. Relation of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care*. 15:1251, 1992.
3. Coustan DR, et al. Tight metabolic control of overt diabetes in pregnancy. *Am J Med* 68:845, 1980.
4. Jovanovic L, et al. Effect of euglycemia on the outcome of pregnancy in insulin-dependent diabetic women as compared with normal control subjects. *Am J Med* 71:921, 1981.
5. Jovanovic-Peterson L, et al. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: The diabetes in early pregnancy study. *Am J Obstet Gynecol* 164:103, 1991.
6. Kitzmiller JL. Sweet success with established diabetes: The development of insulin therapy and glycemic control for pregnancy. *Diabetes Care*. In press.
7. Kitzmiller JL, et al. Diabetic nephropathy and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 141:741, 1981.
8. Kitzmiller JL, et al. Pre-conception care of diabetes: Glycemic control prevents congenital anomalies. *JAMA* 265:731, 1991.
9. Klein BEK, et al. Effects of pregnancy on the progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 13:34, 1990.
10. Landon MB, Gabbe SG. Fetal surveillance in the pregnancy complicated by diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 34:535, 1991.
11. Ney D, Hollingsworth DR. Nutritional management of pregnancy complicated by diabetes: Historical perspective. *Diabetes Care* 4:647, 1981.
12. Norton M, et al. The endocrine pancreas and maternal metabolism. In DT Tulchinsky, B Little (eds), *Maternal-Fetal Endocrinology* (2nd ed). Philadelphia: Saunders. In press.
13. Reece EA, et al. Does intensive glycemic control in diabetic pregnancies result in normalization of other metabolic fuels? *Am J Obstet Gynecol* 165:126, 1991.
14. Steel JM, et al. Can prepregnancy care of diabetic women reduce the risk of abnormal babies? *BMJ* 301:1070, 1990.

Глава 43. Перспективы диагностики и лечения сахарного диабета

С. Эйдельман

I. Эпидемиологическая и социально-экономическая ситуация

- А.** Поскольку во многих странах отсутствуют диабетологические регистры, точно оценить распространенность сахарного диабета сегодня невозможно. По разным данным, общее число больных всеми формами сахарного диабета на Земле составляет от 70 до 120 миллионов (1,5—2,5% населения). На долю инсулинонезависимого сахарного диабета приходится 85—95% всех случаев сахарного диабета. Среди взрослого населения Европы и Северной Америки распространенность инсулинонезависимого сахарного диабета составляет 2—5%, а в некоторых штатах США достигает 10%. Заболеваемость инсулинозависимым сахарным диабетом наиболее высока в развитых странах и колеблется от 10:100 000 (в Австрии, Великобритании, Франции) до 30:100 000 человек в год (в Финляндии и на острове Сардиния в Италии).
- Б.** Инсулинозависимый сахарный диабет занимает третье место среди тяжелых хронических заболеваний у детей, уступая только бронхиальной астме и детскому церебральному параличу.
- В.** Распространенность сахарного диабета в ближайшие десятилетия будет расти. Основные причины:
1. Своевременная диагностика и интенсивная терапия снижают смертность больных инсулинозависимым сахарным диабетом от диабетического кетоацидоза, а больных инсулинонезависимым сахарным диабетом — от гиперосмолярной комы.
 2. Хорошо подобранные схемы инсулинотерапии и регулярный самостоятельный контроль уровня глюкозы в крови снижают смертность больных инсулинозависимым сахарным диабетом от гипогликемической комы.
 3. Обучение больных и жесткий контроль уровня глюкозы в крови позволяют отсрочить хронические осложнения сахарного диабета.
 4. Инвалидизация больных инсулинозависимым сахарным диабетом в молодом возрасте снижается, а их социально-трудовая адаптация улучшается. Многие молодые больные создают семьи и имеют детей. У детей больных риск инсулинозависимого сахарного диабета гораздо выше, чем среди населения.
 5. Заболеваемость инсулинонезависимым сахарным диабетом повышается по мере урбанизации.
- Г.** По оценке Международного института диабета (Австралия), к 2010 г. на Земле будет около 220 млн больных сахарным диабетом.
- Д.** Ежегодные затраты на лечение сахарного диабета огромны. Например, в США они достигают 100 млрд долларов. Поэтому в развитых странах выделяются значительные средства на разработку новых методов ранней диагностики, профилактики и лечения инсулинозависимого и инсулинонезависимого сахарного диабета и на фундаментальные исследования их этиологии и патогенеза.

II. Первичная профилактика инсулинозависимого сахарного диабета

- А. Определение.** Под этим названием объединяют все диагностические и лечебные мероприятия, проводимые **до клинического проявления болезни.**
- Б. Цели**
1. Предупредить развитие аутоиммунной реакции против бета-клеток у лиц с высоким генетическим риском инсулинозависимого сахарного диабета.

2. Замедлить или заблокировать уже начавшуюся аутоиммунную реакцию и тем самым как можно дольше отсрочить клиническое проявление инсулинозависимого сахарного диабета и развитие хронических осложнений.

В. Принципы. Первичную профилактику проводят как среди населения, так и в группах риска. Основные этапы профилактики:

1. Выявление лиц с генетическим риском инсулинозависимого сахарного диабета. Для этого определяют **молекулярно-генетические маркеры**, чаще всего — определенные комбинации аллелей HLA-DQA1/DQB1. Кроме того, в группу высокого генетического риска попадают ближайшие родственники больных инсулинозависимым сахарным диабетом.
2. Выявление лиц в доклиническом периоде инсулинозависимого сахарного диабета путем определения **иммунологических маркеров** разрушения бета-клеток и гормонально-метаболических маркеров дисфункции бета-клеток.
3. Профилактическое лечение лиц в доклиническом периоде.

Г. Иммунологические маркеры доклинического периода. Самые ранние стадии доклинического периода характеризуются появлением клонов аутореактивных Т-лимфоцитов, вызывающих разрушение бета-клеток. Несколько позже появляются плазматические клетки, секретирующие аутоантитела к различным антигенам бета-клеток. Определение аутоантител — самый простой и дешевый способ выявления латентного инсулинозависимого сахарного диабета и прогнозирования его течения. Характеристика важнейших аутоантител и соответствующих антигенов представлена в табл. 43.1.

1. **Аутоантитела к островковым клеткам.** Впервые эти аутоантитела были выявлены в 1974 г. G. Bottazzo и сотрудниками в сыворотке больного с аутоиммунным полигландулярным синдромом типа II, не страдающего инсулинозависимым сахарным диабетом. Несколько позже аутоантитела к островковым клеткам обнаружили в сыворотке больных с впервые выявленным инсулинозависимым сахарным диабетом. Аутоантитела к островковым клеткам — это совокупность антител (главным образом — IgG) к различным цитоплазматическим антигенам островковых клеток. Эти аутоантитела появляются в сыворотке за 5—12 лет до клинического проявления инсулинозависимого сахарного диабета; их титр увеличивается на поздней стадии доклинического периода.
2. **Другие типы аутоантител.** На протяжении последних 20 лет были открыты аутоантитела к целому ряду антигенов, специфичных **только для бета-клеток**, в частности — аутоантитела к инсулину, к изоформам глутаматдекарбоксилазы с молекулярной массой 65 000 и 67 000 и к фосфотирозинфосфатазе.
3. Исследования распространенности аутоантител у больных инсулинозависимым сахарным диабетом и у лиц в доклиническом периоде болезни позволили определить прогностическую ценность разных типов аутоантител и их комбинаций. Например, в Детском диабетологическом центре Барбары Дэвис (Денвер, Колорадо) изучили распространенность аутоантител к островковым клеткам, к инсулину, к изоформе глутаматдекарбоксилазы с молекулярной массой 65 000 и к фосфотирозинфосфатазе у ближайших родственников больных инсулинозависимым сахарным диабетом и рассчитали риск клинического проявления болезни на протяжении 5 лет. Установили, что риск составляет 0%, если нет никаких аутоантител; 20%, если присутствуют аутоантитела только одного типа; 44%, если присутствуют два любых типа аутоантител; 100%, если присутствуют три любых типа аутоантител.
4. Аутоантитела к островковым клеткам пока остаются единственным **стандартизованным иммунологическим маркером** доклинического периода

инсулинозависимого сахарного диабета. Эти аутоантитела определяют только в специализированных лабораториях непрямым иммунофлюоресцентным методом. В последнее время появляются готовые диагностические наборы для определения аутоантител к инсулину и к глутаматдекарбоксилазе методами РИА или ИФА. Однако чувствительность и специфичность этих методов сильно зависят от свойств антигена, входящего в состав набора.

Д. Гормонально-метаболические маркеры дисфункции бета-клеток. В позднем доклиническом периоде популяция бета-клеток уменьшается на 50—75% по сравнению с нормой. Оставшиеся бета-клетки поддерживают базальный уровень инсулина, но их секреторная реакция на глюкозу снижается. Поскольку определение уровня инсулина или С-пептида в сыворотке натошак малоинформативно, для выявления дисфункции бета-клеток используют в/в тест на толерантность к глюкозе. Через 1 и 3 мин после в/в инфузии глюкозы определяют уровень инсулина или С-пептида в сыворотке. Снижение стимулированной секреции инсулина указывает на дисфункцию бета-клеток.

Е. Способы первичной профилактики инсулинозависимого сахарного диабета

1. Исключение диабетогенных факторов внешней среды

- а.** Предупреждают внутриутробные вирусные инфекции (например, краснуху).
- б.** Предупреждают вирусные инфекции у детей и подростков (корь, краснуху, эпидемический паротит, ветрянную оспу).
- в.** Из рациона грудных детей исключают питательные смеси, содержащие белки коровьего молока или глиадин (белок ячменя). Показано, что эти белки могут индуцировать аутоиммунную реакцию против бета-клеток у детей с генетической предрасположенностью к инсулинозависимому сахарному диабету. Исключают продукты с нитрозосодержащими консервантами и красителями.

2. Индукция толерантности к антигенам бета-клеток. Предполагают, что фрагменты антигенов бета-клеток, вводимые в организм в малых дозах, индуцируют толерантность к полным (нативным) антигенам. В опытах на животных с генетически детерминированным инсулинозависимым сахарным диабетом (см. гл. 38, п. V.E) показали, что прием внутрь фрагментов глутаматдекарбоксилазы и инсулина предупреждает клиническое проявление болезни. В настоящее время для профилактики инсулинозависимого сахарного диабета у людей используют инсулин внутрь. Малые дозы инсулина короткого действия назначают лицам на ранней стадии доклинического периода (см. гл. 43, п. П.3.1).

3. Защита бета-клеток от аутоиммунной реакции. Чаще всего используют никотинамид. Этот препарат подавляет образование свободных радикалов кислорода в бета-клетках и продукцию интерлейкина-1 макрофагами. Кроме того, никотинамид стимулирует образование НАД и тем самым усиливает энергетический обмен в бета-клетках.

4. Функциональная разгрузка бета-клеток. При снижении секреторной активности бета-клеток на их поверхности появляется меньше антигенов, распознаваемых иммунной системой как аллоантигены. Для снижения секреторной активности бета-клеток лицам в позднем доклиническом периоде инсулинозависимого сахарного диабета назначают малые дозы инсулина длительного действия п/к.

Ж. Оценка эффективности профилактики. Главный показатель — нормальные результаты перорального теста на толерантность к глюкозе и отсутствие клинических проявлений инсулинозависимого сахарного диабета в течение определенного срока (не

менее 3 лет) после начала профилактики. Другие показатели — снижение титра или исчезновение аутоантител, нормализация в/в теста на толерантность к глюкозе.

3. Программы первичной профилактики инсулинозависимого сахарного диабета. Такие программы в настоящее время проводятся в США, Канаде, Австралии, странах Западной Европы и в России. Приведем два примера:

1. Программа прогнозирования и профилактики инсулинозависимого сахарного диабета в США (Diabetes Prognosis and Prevention Trial Type 1) — самая масштабная из всех программ. Она охватывает все штаты США и некоторые провинции Канады. Цель программы — генетическое, иммунологическое и гормональное обследование ближайших родственников больных инсулинозависимым сахарным диабетом (анализ полиморфизма аллелей HLA-DQA1/DQB1; выявление аутоантител к островковым клеткам и аутоантител к инсулину; проведение в/в теста на толерантность к глюкозе) и профилактика инсулинозависимого сахарного диабета путем приема инсулина короткого действия внутрь либо путем п/к инъекций малых доз инсулина средней длительности действия.
2. Европейская программа профилактики инсулинозависимого сахарного диабета с помощью никотинамида (European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial). Цель программы — иммунологическое и гормональное обследование ближайших родственников больных инсулинозависимым сахарным диабетом (выявление аутоантител к островковым клеткам; проведение в/в теста на толерантность к глюкозе) и профилактика инсулинозависимого сахарного диабета с помощью никотинамида.

И. Цель всех современных программ первичной профилактики инсулинозависимого сахарного диабета заключается в выявлении и лечении лиц **на поздней стадии доклинического периода болезни**. Очевидно, что при таком подходе в большинстве случаев можно лишь отсрочить, но не предупредить клиническое проявление болезни. Идентификация надежных генетических маркеров риска инсулинозависимого сахарного диабета и разработка методов индукции толерантности к антигенам бета-клеток позволят начинать профилактику **до начала доклинического периода болезни**. По-видимому, в ближайшем будущем в развитых странах будет внедрено массовое обследование новорожденных с целью выявления генетических маркеров риска инсулинозависимого сахарного диабета. Уже сегодня у всех новорожденных в Финляндии и на острове Сардиния в Италии (районы с наибольшей распространенностью инсулинозависимого сахарного диабета) исследуют аллели HLA-DQA1/DQB1.

III. Перспективные методы лечения инсулинозависимого сахарного диабета

А. Трансплантация островков поджелудочной железы или изолированных бета-клеток

1. Аллотрансплантацию островков используют одновременно с трансплантацией почки у больных инсулинозависимым сахарным диабетом с терминальной почечной недостаточностью. Островки выделяют из поджелудочной железы типированных по HLA доноров с помощью коллагеназы и очищают от примеси экзокринных клеток путем центрифугирования в градиенте плотности перколла или фиколла. Чтобы предупредить реакцию отторжения, применяют иммунодепрессанты, а островки имплантируют в паренхиму печени через катетер, установленный в пупочную вену. Аллотрансплантация 100 000—300 000 островков позволяет надолго, а в некоторых случаях навсегда отменить инсулин. Главные недостатки этого способа лечения:

- а. Ограниченное количество донорского материала.
- б. Высокая стоимость (около 15 000 долларов).

2. Аутотрансплантацию островков применяют для предупреждения инсулинозависимого сахарного диабета после панкреатэктомии.
 3. Алло- и ксенотрансплантацию применяют как вспомогательный метод лечения инсулинозависимого сахарного диабета. Для аллотрансплантации обычно используют микрофрагменты ткани поджелудочной железы плодов человека (абортный материал), а для ксенотрансплантации — островки, микрофрагменты либо изолированные бета-клетки новорожденных поросят. Как правило, перед трансплантацией донорский материал культивируют *in vitro*. При культивировании самоперевариваются экзокринные клетки и снижается иммуногенность островковых клеток. Алло- и ксеногенные островки, микрофрагменты или бета-клетки имплантируют в мышцы, в пульпу селезенки либо в паренхиму печени. У 5—15% больных после операции временно исчезает или значительно снижается потребность в инсулине. К сожалению, максимальная длительность этого эффекта трансплантации не превышает 14 мес.
 4. **Главный результат трансплантации** — торможение развития хронических осложнений инсулинозависимого сахарного диабета. У некоторых реципиентов отмечается обратное развитие ретинопатии и нейропатии.
 5. **Условия эффективности трансплантационного лечения инсулинозависимого сахарного диабета:**
 - а. Правильное определение показаний для трансплантации.
 - б. Высокое качество имплантируемого материала (отсутствие экзокринных клеток и обломков клеток, низкая иммуногенность).
 - в. Достаточное количество материала.
 - г. Разумное ведение больного после трансплантации (например, чтобы снизить нагрузку на пересаженные клетки, не рекомендуется полностью отменять инсулин).
 6. Разрабатываются способы имплантации алло- и ксеногенных островков или бета-клеток в капсулах из материалов с избирательной проницаемостью. Мембраны таких капсул должны защищать островки или бета-клетки от иммунной системы реципиента и пропускать питательные вещества и инсулин.
- Б. С-пептид.** Ранее считали, что С-пептид является побочным продуктом процессинга инсулина и не играет никакой физиологической роли. Недавно J. Wahren и сотрудники показали, что в/в инфузия С-пептида в физиологических дозах в течение 1—3 ч нормализует скорость клубочковой фильтрации и повышает утилизацию глюкозы в мышцах у больных инсулинозависимым сахарным диабетом. Ежедневные в/м инъекции С-пептида в течение 3—4 мес стабилизируют течение инсулинозависимого сахарного диабета, улучшают функцию почек и вызывают обратное развитие диабетической нейропатии. Механизмы терапевтического эффекта С-пептида пока не выяснены, хотя установлено, что он стимулирует Na^+ , K^+ -АТФазу в почечных канальцах. Не исключено, что в ближайшем будущем для лечения инсулинозависимого сахарного диабета будут применять инсулин в сочетании с С-пептидом.
- В. Генная и клеточная инженерия**
1. Существуют линии инсулинсекретирующих перевиваемых клеток животных. Эти клеточные линии выделены из инсулином или получены путем вирусной трансформации островковых клеток *in vitro*. Однако секреция инсулина в таких клетках, как правило, не зависит от концентрации глюкозы. Путем переноса генов, контролирующих экспрессию гена инсулина, недавно были созданы перевиваемые клетки грызунов с регулируемой секрецией инсулина. Вероятно, в скором времени будут созданы такие же человеческие клетки. Эти клетки можно будет использовать

для трансплантации больным инсулинозависимым сахарным диабетом при условии, что удастся предупредить реакцию отторжения.

2. Пытаются вводить гены, контролирующие экспрессию гена инсулина и внутриклеточный процессинг инсулина, в гепатоциты и другие клетки энто- или эктодермального происхождения. Первые успешные эксперименты были проделаны на мышах NOD. Предполагают, что для лечения инсулинозависимого сахарного диабета у человека могут быть использованы клетки эпидермиса. Возможная схема лечения: выделение клеток базального слоя эпидермиса; культивирование клеток *in vitro* и введение в них нужных генов; отбор и аутотрансплантация клеток, способных к регулируемой секреции инсулина.

IV. Современные представления об этиологии и патогенезе полигенных форм инсулинонезависимого сахарного диабета

А. Инсулинонезависимый сахарный диабет как компонент синдрома множественных метаболических нарушений. В последнее время инсулинорезистентность рассматривают как общий синдром, включающий целый ряд метаболических нарушений — нарушение толерантности к глюкозе (инсулинонезависимый сахарный диабет), ожирение, артериальную гипертензию, дислиппротеидемию и атеросклероз. Центральную роль в патогенезе всех этих нарушений приписывают гиперинсулинемии, которая является компенсаторным следствием инсулинорезистентности.

1. **Ожирение** наблюдается у 85% больных инсулинонезависимым сахарным диабетом. Кроме того, ожирение само по себе приводит к инсулинорезистентности.
2. **Артериальная гипертензия** у больных инсулинонезависимым сахарным диабетом встречается в 1,5 раза чаще, чем среди населения.
3. Главные проявления **дислиппротеидемии** при инсулинонезависимом сахарном диабете — это повышение уровня триглицеридов из-за избыточной продукции ЛПОНП в печени (под влиянием гиперинсулинемии) и снижение уровня холестерина ЛПВП и активности липопротеидлипазы. Последствия этих нарушений:
 - а. Повышение уровня атерогенных ЛПОНП и остатков хиломикронов.
 - б. Снижение уровня низкоатерогенных ЛПНП (с нормальной плавучей плотностью) и повышение уровня высокоатерогенных мелких ЛПНП (см. гл. 35, п. III.Г.2).
 - в. Снижение уровня богатых белком ЛПВП.
4. **Гиперинсулинемия** не только приводит к артериальной гипертензии и дислиппротеидемии, но и усиливает **атерогенез**. Инсулин — это фактор роста, который стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток артериол, участвует в образовании коллагена сосудистой стенки и ускоряет образование атеросклеротических бляшек. Инсулин стимулирует также перенос холестерина в гладкомышечные клетки артериол и образование липидов в этих клетках. Инсулин может ускорять атерогенез, действуя на гладкомышечные клетки через рецепторы ИФР.

Б. Схема патогенеза инсулинонезависимого сахарного диабета (см. рис. 43.1)

1. Инсулинорезистентность обусловлена генетическими факторами и факторами внешней среды, в частности — переяданием. Для поддержания нормального уровня глюкозы в крови в условиях инсулинорезистентности требуется усиленная секреция инсулина. Когда секреторная активность бета-клеток становится недостаточной для преодоления инсулинорезистентности, возникают нарушения обмена глюкозы. Вначале они проявляются как нарушение толерантности к глюкозе, а впоследствии — как инсулинонезависимый сахарный диабет. Развитие артериальной

гипертонии, повышение уровня триглицеридов и снижение уровня ЛПВП и ускорение атерогенеза также обусловлено компенсаторной гиперинсулинемией.

2. На ранних стадиях инсулинонезависимого сахарного диабета секреция инсулина повышена. Постепенно бета-клетки истощаются, что приводит к усилению гипергликемии. Глюкоза в высоких концентрациях токсична для бета-клеток, поэтому нарушается процессинг инсулина (увеличивается отношение проинсулин/инсулин). Кроме того, выпадает ранняя фаза стимулированной секреции и нарушается импульсная секреция инсулина.
3. Инсулинорезистентность клеток печени приводит к повышению продукции глюкозы (в основном за счет усиления глюконеогенеза). В результате повышается уровень глюкозы в крови натощак.
4. Из-за инсулинорезистентности скелетных мышц повышается уровень глюкозы в крови после приема пищи, поскольку именно утилизация глюкозы в мышцах является главным механизмом удаления глюкозы из крови. Причины инсулинорезистентности скелетных мышц:
 - а. Подавление транспорта глюкозы.
 - б. Снижение тирозинкиназной активности рецепторов инсулина.
 - в. Снижение активности гликогенсинтетазы и пируватдегидрогеназы.
5. Другие факторы патогенеза: снижение кровотока в скелетных мышцах, повышение уровня амилина и кальцитониноподобного пептида в сыворотке (см. гл. 43, п. IV.B), нарушения окисления липидов.

В. Пептиды, участвующие в патогенезе полигенных форм инсулинонезависимого сахарного диабета

1. **Амилин.** Это пептид из 37 аминокислот, синтезируемый бета-клетками и секретирующийся вместе с инсулином. На ранних стадиях инсулинонезависимого сахарного диабета секреция амилина усиливается (так же как секреция инсулина). Избыток амилина откладывается в островках и нарушает микроциркуляцию, что приводит к дистрофии островков. Кроме того, амилин ингибирует секрецию инсулина по принципу отрицательной обратной связи. Таким образом, амилин участвует в развитии относительного дефицита инсулина при инсулинонезависимом сахарном диабете. С другой стороны, амилин обладает гипогликемизирующим действием (замедляет всасывание углеводов в кишечнике). В настоящее время проводятся многоцентровые исследования эффективности амилина как средства лечения инсулинозависимого сахарного диабета.
2. **Кальцитониноподобный пептид** также состоит из 37 аминокислот и по строению близок к амилину. Кальцитониноподобный пептид секретируется окончаниями периферических двигательных нервов. Этот пептид активизирует АТФ-зависимые калиевые каналы в мембранах бета-клеток и тем самым подавляет секрецию инсулина. Кроме того, кальцитониноподобный пептид подавляет поглощение глюкозы скелетными мышцами. Причины усиления секреции кальцитониноподобного пептида при инсулинонезависимом сахарном диабете не выяснены. Предполагают, что антагонисты кальцитониноподобного пептида могут быть использованы для лечения.
3. **Лептин.** Это белок из 167 аминокислот, секретируемый адипоцитами. Лептин — важнейший регулятор энергетического обмена. В норме лептин подавляет секрецию нейропептида Y в гипоталамусе. Нейропептид Y участвует в формировании чувства голода и стимулирует секрецию инсулина. У лиц с ожирением уровень лептина в сыворотке значительно повышен. Избыток лептина приводит к подавлению секреции инсулина и вызывает инсулинорезистентность скелетных мышц и жировой ткани.

Г. Абсолютный дефицит инсулина у больных инсулинонезависимым сахарным диабетом. У 15—20% больных инсулинонезависимым сахарным диабетом через 5—15 лет после проявления заболевания развивается абсолютный дефицит инсулина и возникает потребность в инсулинотерапии. Предложено несколько объяснений подобной «трансформации» заболевания:

1. У многих больных, нуждающихся в инсулине, выявляются аутоантитела к островковым клеткам или к глутаматдекарбоксилазе с молекулярной массой 65 000. Кроме того, у некоторых носителей аутоантител обнаруживаются аллели HLA-DQA1/DQB1, характерные для больных инсулинозависимым сахарным диабетом. Вероятно, в таких случаях развитие абсолютного дефицита инсулина обусловлено медленным аутоиммунным разрушением бета-клеток.
2. Разрушение бета-клеток может быть следствием хронической гипергликемии при неправильном лечении инсулинонезависимого сахарного диабета.
3. Передозировка производных сульфаниламидов может приводить к функциональному истощению и гибели бета-клеток.
4. У некоторых больных выявляются мутации генов, контролирующих секрецию инсулина бета-клетками (см. гл. 43, п. V.A и п. VI.A).

V. Моногенные формы инсулинонезависимого сахарного диабета

А. Юношеский инсулинонезависимый сахарный диабет (MODY). Под этим названием объединяют несколько вариантов инсулинонезависимого сахарного диабета с аутосомно-доминантным наследованием. Все они характеризуются умеренной дисфункцией бета-клеток, началом в молодом возрасте (обычно до 25 лет), отсутствием кетонемии и инсулинорезистентности. На долю юношеского инсулинонезависимого сахарного диабета приходится 15—20% всех случаев инсулинонезависимого сахарного диабета.

1. Юношеский инсулинонезависимый сахарный диабет, варианты 1 и 3 (MODY1 и MODY3). Эти варианты обусловлены мутациями генов HNF-4альфа и HNF-1альфа соответственно. Продукты генов HNF регулируют экспрессию других генов, контролирующих транспорт и обмен глюкозы и секрецию инсулина в бета-клетках. Мутации генов HNF нарушают морфогенез островков поджелудочной железы и приводят к дефектам секреции инсулина. Поэтому у лиц с такими мутациями снижено число бета-клеток и значительно снижена секреторная реакция бета-клеток на глюкозу и аминокислоты. У детей младшего возраста с мутациями генов HNF толерантность к глюкозе обычно не нарушена. Юношеский инсулинонезависимый сахарный диабет, вариант 1 обычно проявляется между 15 и 25 годами, а юношеский инсулинонезависимый сахарный диабет, вариант 3 — между 10 и 20 годами. На долю этих вариантов приходится 80—90% всех случаев юношеского инсулинонезависимого сахарного диабета. Признаки вариантов 1 и 3:

- а. Базальный уровень инсулина может быть нормальным, но секреция инсулина в ответ на введение глюкозы или аргинина ниже, чем у здоровых людей и у больных полигенным инсулинонезависимым сахарным диабетом.
- б. В отличие от полигенного инсулинонезависимого сахарного диабета, нет инсулинорезистентности.
- в. В отличие от аутоиммунного инсулинозависимого сахарного диабета, нет аутоантител к островковым клеткам и к глутаматдекарбоксилазе.
- г. Ожирения, как правило, нет.
- д. Кетонемия и диабетический кетоацидоз встречаются очень редко.
- е. Инсулинонезависимый сахарный диабет в семейном анамнезе.
- ж. Девушки заболевают чаще, чем юноши.

Риск микроангиопатических осложнений при юношеском инсулинонезависимом сахарном диабете вариантов 1 и 3 такой же, как при инсулинозависимом и полигенном инсулинонезависимом. Например, нарушения зрения отмечаются у 30—40% больных, а тяжелая ретинопатия — у 10—15%, артериальная гипертензия и атеросклероз коронарных сосудов встречаются в 2 раза реже, чем при полигенном инсулинонезависимом сахарном диабете. У многих больных юношеским инсулинонезависимым сахарным диабетом вариантов 1 и 3 со временем возникает потребность в инсулине.

2. Предполагают, что крупные мутации генов HNF и других генов, регулирующих морфогенез островков поджелудочной железы и секрецию инсулина в бета-клетках, могут быть причиной **неаутоиммунного инсулинозависимого сахарного диабета**.

3. **Юношеский инсулинонезависимый сахарный диабет, вариант 2 (MODY2)** обусловлен мутациями гена гексокиназы. Этот ген контролирует глюконеогенез в печени и секрецию инсулина в бета-клетках. У больных нарушена секреторная реакция бета-клеток на глюкозу, наблюдается умеренная гипергликемия натощак и выраженная гипергликемия после приема пищи. На долю юношеского инсулинонезависимого сахарного диабета, варианта 2 приходится 10—20% всех случаев юношеского инсулинонезависимого сахарного диабета. Юношеский инсулинонезависимый сахарный диабет, вариант 2 может проявляться в возрасте 5—10 лет. Он развивается только у 50% носителей мутаций гена гексокиназы и протекает легче, чем юношеский инсулинонезависимый сахарный диабет вариантов 1 или 3. Риск микроангиопатических осложнений при юношеском инсулинонезависимом сахарном диабете варианта 2 невелик. Ожирение, артериальная гипертензия и дислиппротеидемия встречаются редко. Большинство больных не нуждается в медикаментозном лечении.

Б. В редких случаях инсулинонезависимый сахарный диабет может быть обусловлен точечными мутациями митохондриальной ДНК (см. гл. 43, п. VI).

VI. Сахарный диабет с митохондриальным наследованием. Известно несколько вариантов сахарного диабета, вызванных точечными мутациями мтДНК. Такие мутации выявляются у 0,1—4% больных сахарным диабетом. Сахарный диабет с митохондриальным наследованием может поражать и женщин, и мужчин, но всегда передается через материнские гаметы (поскольку мтДНК происходит из яйцеклетки). Нередко сахарный диабет с митохондриальным наследованием сочетается с другими врожденными нарушениями: глухотой, неврологическими расстройствами, сердечной и почечной недостаточностью. В зависимости от характера и масштаба мутации сахарный диабет с митохондриальным наследованием может протекать как инсулинозависимый или как инсулинонезависимый сахарный диабет.

А. Сахарный диабет, обусловленный заменой аденина на гуанин в положении 3243. Мутация 3243 обнаруживается примерно у 3,5% больных инсулинозависимым и у 3% больных инсулинонезависимым сахарным диабетом и приводит к снижению активности цитохром-С-оксидазы в бета-клетках. В результате нарушается секреторная реакция бета-клеток на глюкозу. Заболевание обычно начинается как инсулинонезависимый сахарный диабет, но дефицит инсулина постепенно нарастает. Хроническая гипергликемия вызывает гибель части бета-клеток, и у больных возникает потребность в инсулине. Мутация 3243 обнаруживается у всех больных с синдромом наследственной глухоты и сахарного диабета (maternally inherited diabetes and deafness; MIDD) и у многих больных с синдромом MELAS, включающим митохондриальную энцефаломиопатию, лактацидоз и инсультоподобные эпизоды (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes).

Б. Замена тимина на цитозин в положении 16189 обнаруживается примерно у 11% больных инсулинонезависимым сахарным диабетом. Доказано, что эта мутация вызывает инсулинорезистентность.

В. Замена тимина на цитозин в положении 3264 — это редкая мутация, которая приводит к нарушениям секреции инсулина и к снижению чувствительности тканей к инсулину. Сахарный диабет, вызванный этой мутацией, обычно сопровождается множественными неврологическими нарушениями.

VII. Новые подходы к ведению больных инсулинонезависимым сахарным диабетом

А. Дифференциальная диагностика и планирование лечения

1. Для выявления моногенных форм инсулинонезависимого и форм инсулинонезависимого сахарного диабета с митохондриальным наследованием могут быть использованы методы молекулярной генетики.
2. Для оценки риска абсолютного дефицита инсулина у больных с полигенным инсулинонезависимым сахарным диабетом в последнее время применяют комплексный анализ молекулярно-генетических, иммунологических и гормонально-метаболических маркеров дисфункции бета-клеток. Выявление аллелей HLA-DQ и аутоантител к островковым клеткам или к отдельным антигенам бета-клеток заставляет заподозрить скрытую аутоиммунную реакцию против бета-клеток. Выявление существенных нарушений секреции инсулина (например, с помощью в/в теста на толерантность к глюкозе) дает основание перевести больного с пероральных сахаропонижающих средств на инсулин. Своевременное назначение инсулина позволяет отсрочить или предупредить тяжелые осложнения.
3. Главная задача медикаментозного лечения — снижение инсулинорезистентности и предупреждение гиперинсулинемии.

Б. Пероральные сахаропонижающие средства. До последнего времени в США применяли только производные сульфанилмочевины (см. табл. 41.1). Недавно с разрешения FDA начали использовать и другие классы препаратов.

1. **Бигуаниды** подавляют глюконеогенез в печени и усиливают утилизацию глюкозы мышцами и жировой тканью. В отличие от производных сульфанилмочевины, бигуаниды не вызывают гипогликемии при передозировке, но могут вызвать лактацидоз. Монотерапия бигуанидами показана больным с ожирением. Бигуаниды можно применять и в комбинации с производными сульфанилмочевины. В США разрешен метформин. Обычно его назначают внутрь в дозе 1—2 г/сут за 1—2 приема; максимальная суточная доза — 2,5 г. Длительность действия метформина достигает 24 ч, поэтому его с осторожностью комбинируют с хлорпропамидом и другими длительно действующими производными сульфанилмочевины (опасность гипогликемии). Иногда метформин вызывает тошноту, поэтому его лучше принимать с пищей.
2. **Ингибиторы альфа-глюкозидаз.** Акарбоза ингибирует кишечные альфа-глюкозидазы, расщепляющие полисахариды. Тем самым, замедляется всасывание глюкозы в кишечнике и снижается гипергликемия после приема пищи. Кроме того, акарбоза нивелирует суточные колебания глюкозы в крови. Вначале назначают по 25 мг 3 раза в сутки непосредственно перед едой (таблетку нужно проглотить вместе с первой порцией пищи). Максимальные дозы: при весе < 60 кг — 150 мг/сут в 3 приема; при весе > 60 кг — 300 мг/сут в 3 приема. Акарбозу можно применять в комбинации с производными сульфанилмочевины. Частые побочные эффекты акарбозы — метеоризм, боль в животе, понос. Основные противопоказания: возраст моложе 18 лет, беременность, лактация, хронические заболевания ЖКТ.

3. Производные тиазолидиндиона. Эти препараты уменьшают инсулинорезистентность и продукцию глюкозы в печени и тем самым предупреждают гиперинсулинемию. Кроме того, при лечении этими препаратами значительно снижается уровень триглицеридов ЛПОНП и повышается уровень ЛПВП. В настоящее время в Австралии, США и Японии проводятся широкомасштабные испытания **троглитазона** (CS-045). В частности, проверяется его пригодность для профилактики инсулинонезависимого сахарного диабета. Поскольку имеются сообщения о гепатотоксичности троглитазона, во время лечения нужно периодически контролировать функцию печени.

В. Носимые дозаторы инсулина. Дозаторы для внутрибрюшинного введения инсулина с датчиком концентрации глюкозы и программным управлением подходят для лечения больных инсулинонезависимым сахарным диабетом ничуть не хуже, чем для лечения больных инсулинозависимым сахарным диабетом. При внутрибрюшинном введении инсулин всасывается в воротную систему печени. Поэтому прежде, чем инсулин поступит в системный кровоток, печень успевает поглотить и разрушить более 50% инсулина. Это позволяет избежать гиперинсулиемии и связанных с ней метаболических нарушений. Кроме того, при внутрибрюшинном введении инсулина продукция глюкозы в печени подавляется сильнее, чем при п/к введении. Наконец, при внутрибрюшинном введении инсулина улучшаются показатели липидного обмена.

Литература

1. Amos AF, et al. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* 14(Suppl 5):S1, 1997.
2. Baron AD, et al. Reduced capacity and affinity of skeletal muscle for insulin-mediated glucose uptake in non-insulin-dependent diabetic subjects. *J Clin Invest* 87:1186, 1991.
3. Beck-Nielsen H, et al. Insulin resistance in skeletal muscles in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 15:418, 1992.
4. Bottazzo GF, et al. Sardinia: a battlefield approach to type I diabetes epidemiology. Sardinia-IDDM Study Groups. *Horm Res* 48(Suppl 4):64, 1997.
5. Capron L, et al. Growth-promoting effects of diabetes and insulin on arteries. *Diabetes* 35:973, 1986.
6. Castillo MJ, et al. Amylin/islet amyloid polypeptide: biochemistry, physiology, pathophysiology. *Diabetes Metab* 21:3, 1995.
7. Comuzzie AG, et al. A major quantitative trait locus determining serum leptin levels and fat mass is located on human chromosome 2. *Nat Genet* 15:273, 1997.
8. Consoli A. Role of liver in pathophysiology of NIDDM. *Diabetes Care* 15:430, 1992.
9. Cooper GJS, Leighton B. Pancreatic amylin and calcitonin gene-related peptide cause resistance to insulin in skeletal muscle in vitro. *Nature* 335:632, 1988.
10. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 14:173, 1991.
11. DeFronzo RA, et al. Pathogenesis of NIDDM: A balanced overview. *Diabetes Care* 15:318, 1992.
12. Dornan TL, et al. Double-blind evaluation of efficacy and tolerability of metformin in NIDDM. *Diabetes Care* 14:342, 1991.
13. Eisenbarth GS, et al. The "natural" history of type I diabetes. *Diabetes Metab Rev* 3:873, 1987.
14. Eisenbarth GS, et al. The design of trials for prevention of IDDM. *Diabetes* 42:941, 1993.

15. Feuerstein G, et al. Clinical perspectives of calcitonin gene related peptide pharmacology. *N Can J Physiol Pharmacol* 73:1070, 1995.
16. Garvey WT. Glucose transport and NIDDM. *Diabetes Care* 15:396, 1992.
17. Georgopoulos A, Saudek CD. Normalization of composition of triglyceride-rich lipoprotein subfractions in diabetic subjects during insulin infusion with programmable implantable medication system. *Diabetes Care* 15:27, 1992.
18. Gizurarson S, Bechgaard E. Intranasal administration of insulin to humans. *Diabetes Res Clin Pract* 12:71, 1991.
19. Granner KK, O'Brien MM. Molecular physiology and genetics of NIDDM: Importance of metabolic staging. *Diabetes Care* 15:369, 1992.
20. Hasstedt SJ, et al. Recessive inheritance of obesity in familial non-insulin-dependent diabetes mellitus, and lack of linkage to nine candidate genes. *Am J Hum Genet* 61:668, 1997.
21. Hattersley AT. Maturity-onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabet Med* 15:15, 1998.
22. Hollenbeck CB, Coulston AM. Effects of dietary carbohydrate and fat intake on glucose and lipoprotein metabolism in individuals with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 14:774, 1991.
23. Johnson KH, et al. Newly identified pancreatic protein islet amyloid polypeptide: What is its relationship to diabetes? *Diabetes* 40:310, 1991.
24. Kawasaki E, et al. Molecular cloning and characterization of the human transmembrane protein tyrosine phosphatase homologue, phogrin, an autoantigen of type 1 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 227:440, 1996.
25. Keller RJ, et al. Insulin prophylaxis in individuals at high risk of type I diabetes. *Lancet* 341:927, 1993.
26. Laakso M, et al. Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese man: A novel mechanism for insulin resistance. *J Clin Invest* 85:1844, 1990.
27. Leahy JL, Bonner-Weir S. B-Cell dysfunction induced by chronic hyperglycemia: Current ideas on mechanism of impaired glucose-induced insulin secretion. *Diabetes Care* 15:442, 1992.
28. Lipton R, et al. Cyclosporin therapy for prevention and cure of IDDM: Epidemiological perspective of benefits and risks. *Diabetes Care* 13:776, 1990.
29. Mandel TE, et al. Islet grafts in NOD mice: A comparison of iso- and pig xenografts. *Transplant Proc* 21:3813, 1989.
30. Mazze RS. A systems approach to diabetes care. *Diabetes Care* 17(Suppl 1):5, 1994.
31. Pipeleers D, et al. Transplantation of purified islet cells in diabetic BB rats. *Diabetologia* 34:390, 1991.
32. Reaven GM. Insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia, and hypertension: Parallels between human disease and rodent models. *Diabetes Care* 14:195, 1991.
33. Rewers M, et al. Beta-cell autoantibodies in infants and toddlers without IDDM relatives: diabetes autoimmunity study in the young (DAISY). *J Autoimmun* 9:405, 1996.
34. Robertson RP. Pancreas transplantation in humans with diabetes mellitus. *Diabetes* 40:1085, 1991.
35. Rotig A, et al. Mitochondrial diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 22:291, 1996.
36. Selam JL, et al. Randomized comparison of metabolic control achieved by intraperitoneal insulin infusion with implantable pumps versus intensive subcutaneous insulin therapy in type I diabetic patients. *Diabetes Care* 15:53, 1992.
37. Sinha MD, et al. Mechanisms of IGF-I-stimulated glucose transport in human adipocytes: Demonstration of specific IGF-I receptors not involved in stimulation of glucose transport. *Diabetes* 38:1217, 1989.

38. Soon-Shiong P, et al. Islet purification by a novel immunomicrosphere cell depletion technique. *Transplant Proc* 22:780, 1990.
39. Stern MP, Hoffner SM. Current generation of lipid-lowering trials have systematically excluded diabetic patients. *Diabetes Care* 14:1144, 1991.
40. Stout RW. Insulin stimulation of cholesterol synthesis by arterial tissue. *Lancet* 2:467, 1969.
41. Stout RW. Insulin and atheroma: 20-perspective. *Diabetes Care* 13:631, 1990.
42. Stout RW, et al. Effect of insulin on the proliferation of cultured primate arteriolar smooth muscle cells. *Circ Res* 36:319, 1975.
43. Sullivan SJ, et al. Biohybride artificial pancreas: Long-term implantation studies in diabetic, pancreatectomized dogs. *Science* 252:718, 1991.
44. Suomalainen A. Mitochondrial DNA and disease. *Ann Med* 29:235, 1997.
45. Suter SL, et al. Metabolic effects of new oral hypoglycemic agent CS-045 in NIDDM subjects. *Diabetes Care* 15:193, 1992.
46. Taskinen MR, et al. Multiple disturbances of free fatty acid metabolism in non-insulin dependent diabetes. *J Clin Invest* 76:637, 1985.
47. Thompson RG, et al. Effects of pramlintide, an analog of human amylin, on plasma glucose profiles in patients with IDDM: results of a multicenter trial. *Diabetes* 46:632, 1997.
48. Verge CF, et al. Number of autoantibodies (against insulin, GAD or ICA512/IA2) rather than particular autoantibody specificities determines risk of type I diabetes. *J Autoimmun* 9:379, 1996.
49. Velho G, Froguel P. Genetic, metabolic and clinical characteristics of maturity onset diabetes of the young. *Eur J Endocrinol* 138:233, 1998.
50. Wahren J, et al. C-peptide revisited—new physiological effects and therapeutic implications. *J Intern Med* 240:115, 1996.
51. Warnock GL, et al. Normoglycemia after transplantation of freshly isolated and cryopreserved pancreatic islets in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 34:55, 1991.
52. World Health Organization. Diabetes mellitus: Report of a WHO study group (Tech Rep Ser No 727). Geneva: World Health Organization, 1985.
53. Zhang B, et al. Autoantibodies to IA-2 in IDDM: location of major antigenic determinants. *Diabetes* 46:40, 1997.
54. Ziegler AG, et al. Predicting type I diabetes. *Diabetes Care* 13:762, 1990.

Х. Отдельные вопросы клинической эндокринологии

Глава 44. АПУДомы

А. Блюминг

I. Общие сведения. Термин АПУД (аббревиатура английских слов: **A**mine — амин, **P**recursor — предшественник, **U**ptake — поглощение, утилизация, **D**ecarboxylation — декарбокислирование) был предложен H.G.E. Pearse в 1966 г. для обозначения общих свойств разнообразных нейроэндокринных клеток. Совокупность этих клеток была названа системой АПУД. Все клетки системы АПУД способны накапливать триптофан, гистидин и тирозин и превращать их путем декарбокислирования в медиаторы — серотонин, гистамин и дофамин. Кроме того, любая клетка системы АПУД потенциально способна синтезировать многие пептидные гормоны. Большая часть клеток системы АПУД происходит из нервного гребня. Многие энтодермальные и мезенхимные клетки могут приобретать свойства клеток системы АПУД под влиянием внешних стимулов.

A. Локализация клеток системы АПУД

1. Центральные и периферические нейроэндокринные органы (гипоталамус, гипофиз, периферические ганглии автономной нервной системы, мозговое вещество надпочечников, параганглии).
2. ЦНС и периферическая нервная система (глиальные клетки и нейробласты).
3. Нейроэктодермальные клетки в составе эндокринных желез энтодермального происхождения (С-клетки щитовидной железы).
4. Эндокринные железы энтодермального происхождения (паращитовидные железы, островки поджелудочной железы, одиночные эндокринные клетки в стенках протоков поджелудочной железы).
5. Слизистая ЖКТ (энтерохромоаффинные клетки).
6. Слизистая дыхательных путей (нейроэндокринные клетки легких).
7. Кожа (меланоциты).

B. Физиология и патофизиология системы АПУД

1. Медиаторы и гормоны, секретируемые клетками системы АПУД, регулируют обмен углеводов, кальция и электролитов, сосудистый и мышечный тонус, секрецию и всасывание в ЖКТ, дифференцировку и пролиферацию разных типов клеток.
2. Как правило, каждая клетка системы АПУД секретирует какой-либо один медиатор или гормон. Однако некоторые клетки одновременно секретируют и медиатор, и гормон.
3. В норме медиаторы и гормоны секретируются не постоянно, а в ответ на внешние стимулы. При опухолевой трансформации клеток секреция становится нерегулируемой.
4. При трансформации клеток спектр секретируемых веществ может изменяться самым неожиданным образом. Например, опухолевые островковые клетки *in vitro* могут сначала секретировать инсулин, затем холецистокинин или гастрин и, наконец, глюкагон. Таким образом, АПУДомы (опухоли из клеток системы АПУД) могут быть гетерогенными как в отношении клеточного состава, так и в отношении секретируемых веществ. Более того, первичная опухоль и ее метастазы могут секретировать разные медиаторы и гормоны.
5. Клинические проявления АПУДом обычно многообразны. Например, опухоли из энтерохромоаффинных клеток ЖКТ приводят к гиперплазии слизистой, гиперсекреции желудочного и панкреатического сока, усиливают перистальтику,

вызывают образование камней в желчном пузыре, фиброз брюшины и миокарда и некротические поражения кожи.

6. Трансформация клеток нередко сопровождается нарушениями процессинга гормонов. Поэтому опухолевые клетки могут секретировать прогормоны (например, некоторые инсулиномы секретируют значительные количества проинсулина). Прогормоны вызывают непредсказуемые клинические проявления. С другой стороны, прогормоны служат маркерами АПУДом.

В. Нарушения секреции медиаторов и гормонов при АПУДОмах

1. Медиаторы и пептидные гормоны, секретируемые клетками системы АПУД, перечислены в табл. 44.1. Гормонально-активные АПУДОмы секретируют избыточные количества медиаторов или гормонов и вызывают эндокринные нарушения.
2. Под влиянием избытка пептидных гормонов нарушается секреция кортикостероидов и гормонов половых желез.
3. Гормонально-неактивные АПУДОмы обычно не сопровождаются эндокринными нарушениями.
4. Встречаются гормонально-неактивные АПУДОмы, вызывающие эндокринные нарушения. Например, гормонально-неактивная аденома гипофиза может разрушить его ткань и привести к гипопитуитаризму.

Г. Классификация АПУДОм. Термин АПУДОма (APUDoma) был впервые использован I. Szijj в 1969 г. для описания медуллярного рака щитовидной железы, секретирующего АКТГ. Различают два типа АПУДОм.

1. **Ортоэндокринные.** Опухолевые клетки локализуются **на своем обычном месте** и секретируют **избыточные количества** медиаторов или гормонов, свойственных нормальным клеткам с той же локализацией. Примеры:
 - а. Инсулинома — происходит из бета-клеток островков, локализуется в поджелудочной железе, секретирует избыточные количества инсулина.
 - б. Гастронома из G-клеток — происходит из слизистой желудка или двенадцатиперстной кишки, локализуется там же, секретирует избыточные количества гастрин.

2. Параэндокринные

- а. Опухолевые клетки локализуются на своем обычном месте, но секретируют **медиаторы или гормоны, не свойственные нормальным клеткам** с той же локализацией. Примеры:
 - 1) Овсяноклеточный рак легкого — нередко секретирует АКТГ и вызывает синдром Кушинга.
 - 2) Гастронома из островковых клеток — происходит из дельта-клеток, локализуется в поджелудочной железе, но секретирует гастрин, в норме не свойственный дельта-клеткам.
- б. Опухолевые клетки секретируют «нормальные» медиаторы или гормоны, но локализуются **не на своем месте**. Примеры:
 - 1) Секреция кальцитонина аденомой паращитовидных желез, расположенной в средостении.
 - 2) Секреция катехоламинов внадпочечниковой феохромоцитомой.

II. Ортоэндокринные АПУДОмы ЖКТ и поджелудочной железы

А. Карциноиды

1. Эти АПУДОмы встречаются чаще всего. Впервые они были описаны S. Oberndorfer в 1907 г. Карциноиды развиваются в любом месте ЖКТ, включая пищевод, желудок,

двенадцатиперстную кишку, тонкую кишку, аппендикс, толстую кишку, прямую кишку, желчные протоки, поджелудочную железу и печень. Кроме того, карциноиды могут возникать в дивертикуле Меккеля, гортани, тимусе, легких, молочных железах, яичках, яичниках и мочеиспускательном канале. У больных с этими опухолями развивается **карциноидный синдром**.

2. Карциноиды секретируют главным образом **серотонин**. В меньших количествах секретируются брадикинин, 5-гидрокситриптофан, простагландины, ВИП и гистамин.

3. Классическая триада признаков карциноидного синдрома:

а. Приливы и гиперемия, обусловленные периодическими выбросами больших количеств брадикинина, 5-гидрокситриптофана и простагландинов. Иногда эти проявления удается облегчить, назначая одновременно H_1 -блокатор дифенгидрамин и H_2 -блокатор циметидин.

б. Понос вызван прежде всего избытком серотонина, в меньшей степени — избытком простагландинов и брадикинина. Для лечения используют антагонисты серотонина ципрогептадин и метисергид.

в. Поражения клапанов сердца. Чаще всего наблюдается трикуспидальная недостаточность (створки постоянно приоткрыты), реже — стеноз трехстворчатого клапана. Поражения клапанов обусловлены их фиброзом (прямое действие серотонина).

4. Другие частые проявления карциноидного синдрома:

а. Бронхоспазм из-за избытка брадикинина, гистамина и простагландинов. Его также удается устранить метисергидом.

б. Пеллагроподобные поражения кожи вызваны дефицитом триптофана. Опухоль поглощает более 50% триптофана, циркулирующего в крови. В результате нормальные клетки получают недостаточное количество триптофана для синтеза никотиновой кислоты. Для лечения пеллагроподобных поражений назначают никотиновую кислоту.

5. Проявления, вызванные избытком серотонина:

а. Стенокардия вследствие спазма коронарных артерий.

б. Эндокардиальный фиброз.

в. Артропатия.

г. Нарушение толерантности к глюкозе.

д. Артериальная гипотония.

6. Первичные карциноиды клинически проявляются всего лишь у 5—10%. Это объясняется очень быстрым разрушением серотонина в печени ($T_{1/2}$ серотонина < 1 мин). При метастазах карциноидов в печень симптомы появляются у 40—45% больных.

7. Диагностика

а. Гормонально-неактивный карциноид. Проявления карциноидного синдрома отсутствуют. Симптомы обусловлены прямым воздействием опухоли на ЖКТ и включают боль в животе, болезненность при пальпации, тошноту, недомогание, потерю веса, кишечную непроходимость, обструкцию желчных путей, желудочно-кишечное кровотечение. Диагноз устанавливают путем эндоскопии, рентгенологического исследования или КТ, а также с помощью биопсии и гистологического исследования.

б. Гормонально-активный карциноид. У больных с карциноидным синдромом измеряют суточную экскрецию метаболита серотонина — 5-

гидроксииндолуксусной кислоты. Диагноз карциноида не вызывает сомнений, если экскреция 5-гидроксииндолуксусной кислоты у больного без нарушений всасывания в кишечнике превышает 9 мг/сут, а у больного с нарушениями всасывания — 30 мг/сут.

8. Лечение. Радикальное лечение — это удаление первичной опухоли и, если возможно, метастазов в печени и пораженных лимфоузлов. Такой подход целесообразен, поскольку карциноиды и их метастазы растут медленно. Если метастазы удалить невозможно, можно назначить паллиативное лечение **октреотидом** — длительно действующим аналогом соматостатина. Имеются сообщения, что октреотид устраняет симптомы и замедляет рост карциноидов.

Б. Инсулинома. Эта опухоль состоит из инсулинсекретирующих клеток и почти всегда происходит из бета-клеток островков поджелудочной железы. Имеются сообщения об инсулиномах, возникших из энтерохромаффинных клеток кишечника. Инсулинома в поджелудочной железе обычно доброкачественная, солидная, одиночная. У детей инсулинома иногда сопровождается гиперплазией бета-клеток или незидиобластозом. Нередко инсулинома оказывается компонентом МЭН типа I (см. гл. 45, п. II.A).

1. Симптомы обусловлены гипогликемией, вызванной нерегулируемой избыточной секрецией инсулина.

2. Диагностика

а. Определяют уровень инсулина в плазме методом РИА. Наиболее информативно определение инсулина во время приступа гипогликемии. Диагноз не вызывает сомнений, если на фоне гипогликемии (при концентрации глюкозы в крови < 1,7 ммоль/л) уровень инсулина в плазме > 72 пмоль/л. Обычно уровень инсулина превышает 144 пмоль/л.

б. В редких случаях опухоль удается визуализировать с помощью КТ или МРТ. УЗИ выявляет только очень крупные солидные инсулиномы.

3. Лечение. Радикальное лечение — удаление опухоли. Если инсулинома расположена в хвосте поджелудочной железы, проводят резекцию хвоста. Если инсулинома расположена в теле или головке железы, ее вылушивают. Когда опухоль имеет злокачественный характер, дает множественные метастазы и ее нельзя удалить полностью, прибегают к медикаментозному лечению диазоксидом или октреотидом. Эти препараты подавляют секрецию инсулина и снижают тяжесть гипогликемии. Применяют также глюкокортикоиды (эти препараты обладают контринсулярным эффектом).

В. Глюкагонома. Чаще всего это злокачественная опухоль, возникшая из альфа-клеток островков поджелудочной железы. Первичная опухоль, как правило, крупная, солидная, одиночная. Хотя первичная опухоль растет медленно, к моменту ее выявления у 60—85% больных уже имеются метастазы.

1. Клиническая картина. Наиболее характерные признаки глюкагономы — поражения кожи, сахарный диабет с легким течением, анемия и потеря веса. Реже отмечаются глоссит, истончение волос, дистрофия ногтей, понос.

а. Некролитическая мигрирующая эритема — патогномоничный симптом глюкагономы. На коже появляется сыпь в виде папул с запавшим центром и четко ограниченным краем. Папулы превращаются в везикулы, затем подвергаются эрозии и образуют корки или чешуйки. На месте эрозий остаются участки гиперпигментации. Некролитическая мигрирующая эритема чаще всего локализуется на лице, нижней части живота и в местах, подвергающихся трению, — в паховой области или на бедрах. Иногда эритема осложняется присоединившейся инфекцией.

б. Сахарный диабет обусловлен контринсулярным действием глюкагона. Иногда он протекает бессимптомно и обнаруживается только при пероральном тесте на толерантность к глюкозе. Характерные особенности сахарного диабета при глюкагономе: редко возникают кетонемия и диабетический кетоацидоз, отсутствуют микроангиопатические осложнения. У большинства больных сахарный диабет поддается диете. Около 25% больных нуждаются в инсулине.

2. Диагностика

- а.** Уровень глюкагона в плазме повышен.
- б.** В некоторых случаях может быть повышен и уровень инсулина (компенсаторная реакция на избыток глюкагона).
- в.** Для визуализации опухоли применяют УЗИ, КТ, МРТ и ангиографию поджелудочной железы.

3. Лечение

- а.** Радикальное лечение — удаление опухоли. Таким способом удается излечить треть больных.
- б.** Для медикаментозного лечения применяют внутриартериальное введение стрептозоцина или полихимиотерапию (различные сочетания стрептозоцина, фторурацила, доксорубицина и дакарбазина). Химиотерапия позволяет облегчить симптомы, обусловленные метастазами в печени. Иногда удается снизить уровень глюкагона с помощью октреотида.

Г. Соматостатинома. Соматостатин секретируется дельта-клетками островков поджелудочной железы и подавляет секрецию инсулина и глюкагона. Кроме того, соматостатин подавляет секрецию СТГ в аденогипофизе. Соматостатиномы — это злокачественные опухоли, секретирующие избыточные количества соматостатина. Ортоэндокринные соматостатиномы (происходящие из дельта-клеток) встречаются в 60% случаев. 35—38% соматостатином возникает из энтерохромаффинных клеток тонкой кишки. Описаны случаи секреции соматостатина мелкоклеточным раком легкого, медулярным раком щитовидной железы и феохромоцитомой. Как правило, опухоли непанкреатического происхождения секретируют меньше соматостатина, чем панкреатические опухоли, и нередко протекают бессимптомно. У 83% больных с панкреатическими соматостатиномами к моменту их выявления уже имеются метастазы. Следует отметить, что соматостатиному до сих пор не обнаружили ни у одного больного с МЭН типа I, но обнаружили у нескольких больных с МЭН типа IIa.

1. Клиническая картина

- а. Патогномоничные проявления:** легкий сахарный диабет, стеаторея, желчнокаменная болезнь.
- б. Другие признаки:** диспепсия, понос, анемия, похудание.

2. Диагностика. Уровень соматостатина в плазме повышен на фоне снижения уровней инсулина и глюкагона. Пониженный уровень глюкагона — характерное отличие соматостатиномы от глюкагономы.

3. Лечение — удаление опухоли. Иногда удается добиться регрессии метастазов с помощью стрептозоцина.

Д. Гастронома из G-клеток. Это доброкачественная или злокачественная опухоль, происходящая из G-клеток двенадцатиперстной кишки или желудка, секретирующая избыточные количества гастрин. Секреция гастрин резко усиливается после приема пищи. Избыток гастрин стимулирует обкладочные клетки желудка, что приводит к гиперхлоргидрии и к изъязвлению слизистой тонкой кишки.

1. **Клиническая картина** определяется уровнем гастрина и изменяется от почти бессимптомной язвы двенадцатиперстной кишки до острой прободной язвы тощей кишки. Клинические проявления гастриномы из G-клеток могут быть неотличимы от проявлений гастриномы из островковых клеток (см. гл. 44, п. IV.Б). Поэтому симптомокомплекс, вызванный гастриномой из G-клеток, нередко называют **псевдосиндромом Золлингера—Эллисона**.
2. У больных с гастриномой из G-клеток **секреция гастрина не усиливается после введения секретина**. В этом заключается отличие гастриномы из G-клеток от гастриномы из островковых клеток.
3. **Лечение**
 - а. Поскольку гастриномы из G-клеток растут медленно и далеко не всегда метастазируют, рекомендуется **начинать с медикаментозного лечения**. Для подавления секреции соляной кислоты назначают ингибиторы H^+, K^+ -АТФазы, например омепразол. Используют также H_2 -блокаторы (циметидин). Для подавления секреции гастрина и роста опухоли назначают октреотид. В большинстве случаев медикаментозное лечение позволяет избежать операции.
 - б. **Хирургическое лечение** — антрэктомия. Обычно после этой операции симптомы язвенной болезни полностью исчезают. Если нет уверенности в полном удалении опухоли и в отсутствии метастазов, проводят гастрэктомию.

III. Другие ортоэндокринные АПУДомы

А. Аденогипофиз

1. **Клиническая картина** зависит от того, какой гормон аденогипофиза секретируется в избытке.
 - а. АКТГ вызывает синдром Кушинга.
 - б. МСГ вызывает гиперпигментацию.
 - в. СТГ вызывает акромегалию или гигантизм.
 - г. Пролактин вызывает галакторею.
2. **Лечение** — лучевая терапия (разрушение аденогипофиза) с последующей заместительной гормональной терапией (см. гл. 6).

Б. Щитовидная железа. Медуллярный рак щитовидной железы секретирует кальцитонин и простагландины. Повышение уровня кальцитонина клинически не проявляется, а повышение уровня простагландинов часто вызывает понос. Медуллярный рак щитовидной железы нередко является компонентом МЭН типов Па и Пб. **Лечение** — тиреоэктомия и, при необходимости, лимфаденэктомия (см. гл. 30).

В. Мозговое вещество надпочечников и симпатические ганглии

1. **Феохромоцитома.** Обычно это доброкачественная, высокодифференцированная опухоль, не дающая метастазов (см. гл. 13). Феохромоцитома может быть компонентом МЭН типов Па и Пб.
2. **Нейробластома.** Это весьма злокачественная опухоль, секретирующая катехоламины. Нейробластома поражает главным образом детей. Лечение: хирургическое вмешательство, лучевая терапия, химиотерапия. Прогноз неблагоприятный (см. гл. 14).
3. **Ганглионевромы и параганглиомы** сходны с нейробластомами, но прогноз несколько лучше.

IV. Параэндокринные АПУДомы

А. Опухоли, вызывающие синдром Кушинга

1. **Эктопический синдром Кушинга** — самый распространенный среди синдромов, обусловленных параэндокринными АПУДомы. Чаще всего встречаются:

- а. Мелкоклеточный рак легкого.
- б. Карциноиды ЖКТ или бронхов.
- в. Тимома.
- г. Опухоли из островковых клеток.
- д. Медуллярный рак щитовидной железы.
- е. Феохромоцитомы.

Иногда синдром Кушинга наблюдается у больных с первичными опухолями яичников, печени и молочной железы. Интересно, что в 1928 г., за 4 года до того, как Н. W. Cushing описал симптомокомплекс, которому было присвоено его имя, W. H. Brown наблюдал у больного раком легкого клиническую картину, характерную для повышенной активности коры надпочечников.

2. Клиническая картина

- а. Гипокалиемия вплоть до гипокалиемического алкалоза.
- б. Гипергликемия.
- в. Артериальная гипертензия.
- г. Гирсутизм.
- д. Отеки.
- е. Выраженная слабость и гипотрофия мышц.

Надо подчеркнуть, что признаки, патогномоничные для гипофизарного и экзогенного синдрома Кушинга (ожирение туловища, стрии, лунообразное лицо, жировой горбик, гиперпигментация), при эктопическом синдроме Кушинга встречаются далеко не всегда. Эти признаки, а также остеопороз более характерны для медленно растущих карциноидов, тимом и феохромоцитом.

3. Лабораторная диагностика. Эктопический синдром Кушинга характеризуется значительным повышением уровня АКТГ в плазме. Поэтому если у больного с симптомами, указанными выше, в гл. 44, пп. IV.А.2.а—е, уровень АКТГ превышает 200 пг/мл, следует заподозрить эктопический синдром Кушинга. Для подтверждения диагноза исследуют суточный ритм секреции кортизола и проводят длинную пробу с дексаметазоном (см. гл. 12, п. IV.Б).

а. Суточный ритм секреции кортизола. Измеряют уровень кортизола в сыворотке в 8:00 и в 18:00. При эктопическом синдроме Кушинга уровни кортизола обычно превышают 40 мкг/мл как в утренние, так и в вечерние часы, что свидетельствует об отсутствии суточного ритма секреции кортизола.

б. Длинная проба с дексаметазоном. Больной принимает по 2 мг дексаметазона каждые 6 ч на протяжении 2 сут. На 3-и сутки, в 8:00, измеряют уровни кортизола в сыворотке и АКТГ в плазме. У 95% больных с эктопическим синдромом Кушинга секреция кортизола и АКТГ не подавляется или подавляется незначительно (уровни гормонов снижаются менее чем на 40%).

4. Если результаты лабораторных исследований подтверждают эктопический синдром Кушинга, приступают к поискам опухоли.

5. **Лечение.** В зависимости от локализации и гистологического строения опухоли выбирают хирургическое вмешательство, лучевую терапию либо химиотерапию. Если не удалось удалить или разрушить первичную опухоль, можно назначить лекарственные средства, подавляющие секрецию кортикостероидов: аминоглутетимид, метирапон или митотан. В редких случаях требуется двусторонняя адреналэктомия.

Б. Гастронома из островковых клеток (синдром Золлингера—Эллисона). В 1955 г. R. M. Zollinger и E. H. Ellison описали двух больных с острой язвой тощей кишки

и опухолями из островковых клеток (но не из бета-клеток). Клиническая картина была обусловлена секрецией больших количеств гастрина опухолевыми клетками, поэтому опухоль была названа гастриномой. Позже было установлено, что гастрин секретруется трансформированными дельта-клетками островков поджелудочной железы. Гастриномы из островковых клеток обычно многоочаговые, в 25% случаев — доброкачественные. У 60—75% больных к моменту выявления опухоли уже имеются метастазы. Гастриномы из островковых клеток составляют около 10% всех АПУДом. У 1 из 1000 больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки ее причиной оказывается гастринома из островковых клеток. В 30—50% случаев гастринома из островковых клеток является компонентом МЭН типа I.

1. Клинические проявления гастриномы обусловлены в первую очередь гиперхлоргидрией.

а. Тяжелая язвенная болезнь, проявляющаяся сильными болями. Язвы, как правило, множественные, часто рецидивируют и нередко имеют атипичную локализацию.

б. Понос в 15—20% случаев бывает основным симптомом заболевания и может предшествовать симптомам язвенной болезни.

2. Диагностика

а. Методом РИА измеряют уровень гастрина в сыворотке натощак. При гастриноме уровень гастрина превышает 300 пг/мл.

б. Если уровень гастрина натощак находится в пределах нормы, измеряют его уровень после приема пищи или после стимуляции секретинном. У больных с гастриномой из островковых клеток уровень гастрина после приема пищи или стимуляции секретинном возрастает гораздо сильнее, чем в норме.

в. У 60—70% больных неметастазирующую опухоль не удается визуализировать с помощью УЗИ, КТ или МРТ. В таких случаях для топической диагностики применяют селективную флебографию со стимуляцией секретинном.

г. У 30—50% больных имеются симптомы МЭН типа I.

3. Лечение. Для медикаментозного лечения используют H_2 -блокаторы — циметидин, ранитидин или ингибитор H^+, K^+ -АТФазы омепразол. Гораздо лучшие результаты дает удаление опухоли. Если это невозможно, проводят антрэктомию или гастрэктомию.

В. ВИПома. Эта опухоль происходит из островковых клеток и секретирует ВИП. В норме ВИП образуется только клетками слизистой кишечника. Источником ВИП могут оказаться также мелкоклеточный рак легкого и нейробластома. ВИПома служит причиной **панкреатической холеры** (синдрома Вернера—Моррисона). В большинстве случаев ВИПомы — крупные злокачественные опухоли, локализующиеся в теле и хвосте поджелудочной железы. У 60% больных к моменту выявления опухоли имеются метастазы. Клиническая картина при ВИПоме обусловлена избытком ВИП и, в меньшей степени, — избытком простагландинов. Простагландины могут секретироваться как самой опухолью, так и другими клетками под влиянием ВИП.

1. Основные клинические проявления ВИПомы называют панкреатической холерой:

а. Водянистый жидкий стул (до 3 л/сут).

б. Гипокалиемия.

в. Метаболический ацидоз.

г. Гипо- или ахлоргидрия.

2. **Другие проявления.** У половины больных наблюдается гипергликемия, обусловленная гипокалиемией и усилением гликогенолиза в печени под влиянием ВИП. У 30% больных отмечается гиперкальциемия. У 20% больных бывают приливы.
3. **Лечение.** Предпочтительно удаление опухоли. Если опухоль неоперабельна, применяют ингибиторы синтеза простагландинов (индометацин) и октреотид.

V. Синдромы МЭН. Как ортоэндокринные, так и параэндокринные АПУДомы довольно часто встречаются в определенных сочетаниях. Заболевания, вызванные несколькими АПУДОмами, происходящими из разных эндокринных желез, относят к синдромам МЭН (см. также гл. 45). Синдромы МЭН генетически детерминированы и наследуются аутосомно-рецессивно. Эти синдромы могут быть обусловлены не только АПУДОмами, но и гиперплазией клеток системы АПУД. Разные эндокринные нарушения при МЭН могут проявляться одновременно, но чаще проявляются последовательно, с интервалом в несколько лет.

А. МЭН типа I (синдром Вермера). Этот синдром обусловлен мутацией гена супрессии опухолей на 11-й хромосоме (см. гл. 45, п. II.A.2). Компоненты синдрома:

1. **Гиперплазия паращитовидных желез,** приводящая к **гиперпаратиреозу.**

2. **Опухоли аденогипофиза**

- а. Прولاктинома (пролактин-секретирующая аденома) вызывает галакторею и аменорею.
- б. СТГ-секретирующая аденома вызывает акромегалию или гигантизм.
- в. АКТГ-секретирующая аденома секретирует АКТГ либо МСГ. В первом случае развивается синдром Кушинга, во втором — гиперпигментация.
- г. ТТГ-секретирующая аденома (встречается редко) приводит к тиреотоксикозу.
- д. ЛГ- или ФСГ-секретирующие аденомы могут вызывать феминизацию или маскулинизацию.

3. **Опухоли из островковых клеток и их клинические проявления**

- а. Гастроиннома — синдром Золлингера—Эллисона.
- б. ВИПома — панкреатическая холера.
- в. АКТГ-секретирующая негипофизарная опухоль — эктопический синдром Кушинга.
- г. ПТГ-секретирующая опухоль — гиперпаратиреоз.
- д. Инсулинома — гиперинсулинемия и гипогликемия.
- е. Глюкагонома — умеренная гипергликемия, некротическая мигрирующая эритема.
- ж. **Опухоли, секретирующие панкреатический полипептид.** Этот полипептид в норме секретируется РР-клетками островков и в физиологических концентрациях действует как антагонист холецистокинина, т. е. подавляет секрецию панкреатического сока и расслабляет гладкие мышцы желчного пузыря. У лиц с ожирением и у больных с муковисцидозом, поражающим поджелудочную железу, уровень панкреатического полипептида понижен. У больных с МЭН типа I прием пищи усиливает секрецию этого полипептида. Более того, базальная секреция панкреатического полипептида у больных с МЭН типа I также значительно усилена по сравнению с нормой. Таким образом, панкреатический полипептид является маркером опухолей из островковых клеток при МЭН типа I.

Б. МЭН типа IIa (синдром Сиппла) Этот синдром обусловлен мутациями онкогена *c-ret* на 10-й хромосоме (см. гл. 45, п. II.Г). Компоненты синдрома:

- 1. Медуллярный рак щитовидной железы** обычно поражает обе доли и образует множественные мелкие непальпируемые узлы. Гистологический диагноз устанавливают по результатам биопсии (по наличию амилоида, содержащего предшественник кальцитонина). Важнейший биохимический маркер медуллярного рака щитовидной железы — повышенный уровень кальцитонина в сыворотке. Эта опухоль может секретировать также АКТГ и простагландины.
- 2. Надпочечниковая феохромоцитома** в 70% случаев бывает двусторонней и редко — злокачественной. Феохромоцитома может возникнуть и в симпатических ганглиях любой локализации — от средостения до мочевого пузыря. Если у больного с МЭН типа IIa планируется тиреоэктомию, предварительно удаляют феохромоцитому, поскольку общая анестезия может вызвать катехоламиновый криз у больного с феохромоцитомой.
- 3. Вторичная гиперплазия паращитовидных желез** после тиреоэктомию по поводу медуллярного рака щитовидной железы приводит к повышению уровня ПТГ (поскольку после тиреоэктомию значительно увеличивается содержание кальцитонина в крови).

В. МЭН типа IIb

Этот синдром сходен с МЭН типа IIa и обусловлен близкими генетическими дефектами. Кроме медуллярного рака щитовидной железы и феохромоцитомы, МЭН типа IIb включает следующие компоненты:

- 1.** Множественные невромы слизистых полости рта, губ и языка.
- 2.** Марфаноподобная внешность.
- 3.** Прогения.
- 4.** Воронкообразная грудь.

МЭН типа IIb обычно протекает тяжелее, чем МЭН типа IIa. Гиперпаратиреоз нехарактерен.

Г. Лечение синдромов МЭН. При любых синдромах МЭН наиболее эффективно хирургическое лечение.

- 1.** При лечении АПУДом из островковых клеток хирургическое вмешательство должно быть максимально экономным. Например, если у больного МЭН типа I опухоли из островковых клеток локализируются в хвосте, теле и головке поджелудочной железы, то лечение может включать резекцию хвоста и вылушивание опухолей тела и головки, но не панкреатэктомию.
- 2.** Больным МЭН типов IIa и IIb показана двусторонняя адреналэктомию, а затем тиреоэктомию с лимфаденэктомией.

Литература

1. Bluming AZ, Berez RR. Successful treatment of unstable angina in malignant carcinoid syndrome using the long acting somatostatin analogue SMS 201 (Sandostatin). *Am J Med* 85:872, 1988.
2. Brown WH. A case of pluriglandular syndrome: Diabetes of bearded women. *Lancet* 2:1022, 1928.
3. Edney JA, et al. Glucagonoma syndrome is an under diagnosed entity. *Am J Surg* 160:625, 1990.
4. Friesen SR. The APUD syndromes. *Prog Clin Cancer* 8:75, 1982.
5. Gordon P, et al. Somatostatin and somatostatin analogue (SMS 201) in treatment of hormone secreting tumors of the pituitary and gastrointestinal tract and non-neoplastic disease of the gut. *Ann Intern Med* 110:35, 1989.
6. Larrson C, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. *Nature* 332:85, 1988.
7. Norton JA, et al. Cancer of the endocrine system. In VT Devita Jr, S Hellman, SA Rosenberg (eds), *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott, 1989. Pp. 1269.
8. Pearce HGE. Common cytochemical and ultrastructural characteristics of cells producing polypeptide hormones (the APUD series) and their relevance to thyroid and ultimobranchial C cells and calcitonin. *Proc R Soc Lond [Biol]* 170:171, 1968.
9. Ram MD. Apudomas. *Curr Surg* 38:230, 1981.
10. Sipple JH. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Am J Med* 31:163, 1961.
11. Szijj I, et al. Medullary cancer of the thyroid gland associated with hypercorticism. *Cancer* 24:167, 1969.
12. Temple WJ, et al. The APUD system and its apudomas. *Int Adv Surg Oncol* 4:255, 1981.
13. Weiss RB. Streptozotocin: A review of its pharmacology, efficacy, and toxicity. *Cancer Treat Rev* 66:427, 1982.

Глава 45. Множественная эндокринная неоплазия

А. Дэш

I. Общие сведения

А. Определение. Под этим названием объединяют группу синдромов, вызванных опухолями или гиперплазией **нескольких** эндокринных желез.

Б. Главные черты синдромов МЭН

1. Многообразные эндокринные и метаболические нарушения.
2. Симптомы обусловлены нарушениями секреции одного или нескольких гормонов.
3. Опухоли часто бывают злокачественными.
4. Большинство опухолей имеет нейроэктодермальное происхождение.
5. Нередко синдромы МЭН сопровождаются дисплазией других органов и тканей.
6. Как спорадические, так и семейные случаи МЭН обусловлены генетическими дефектами и наследуются аутосомно-доминантно.

В. Историческая справка

1. Связь между множественными эндокринными нарушениями и множественными опухолями эндокринных желез была замечена патологоанатомами еще в конце прошлого столетия. Однако современные представления о синдромах МЭН начали формироваться в 50-е годы нашего века. Сначала Р. Wermer обнаружил у нескольких больных сочетание гиперплазии паращитовидных желез, опухолей гипофиза и опухолей из островковых клеток и предложил называть этот синдром множественным эндокринным аденоматозом (современное название — МЭН типа I). Несколько позже J. H. Sipple описал синдром, включающий медуллярный рак щитовидной железы и феохромоцитому. Сегодня этот синдром принято называть МЭН типа IIa. Затем R. N. Schimke выделил разновидность этого синдрома, проявляющуюся множественными невромами и другими наследственными нарушениями (МЭН типа IIb).
2. Некоторые наследственные синдромы, традиционно считающиеся самостоятельными заболеваниями, могут быть компонентами синдромов МЭН. Например, некоторые эндокринологи рассматривают синдром Золлингера—Эллисона как компонент МЭН типа I.

Г. Генетика. Все синдромы МЭН наследуются аутосомно-доминантно и характеризуются высокой пенетрантностью. В половине случаев МЭН возникает спорадически, т. е. обусловлена вновь появившейся мутацией в половых или соматических клетках. Риск заболевания у ребенка больного со спорадической МЭН составляет 50%. В семьях с МЭН риск превышает 75%. Генеалогические, цитогенетические и молекулярно-генетические исследования выявили мутации, лежащие в основе известных типов МЭН. Эти мутации можно обнаружить путем ПЦР с последующей гибридизацией с сайт-специфичными олигонуклеотидами и рассчитать индивидуальный и семейный риск МЭН.

Д. Патогенез

1. **Гипотезы.** Опухоли, характерные для синдромов МЭН, происходят из клеток системы АПУД (см. гл. 44). Согласно теории Н. Pearse (1966 г.), все клетки системы АПУД являются производными клеток нейроэктодермы (нервного гребня). Предполагают, что синдромы МЭН обусловлены мутациями в клетках нервного гребня. Эти мутации наследуются клетками эндокринных желез и других клеток системы АПУД и приводят к их опухолевой трансформации. В пользу этой гипотезы

свидетельствует обнаружение так называемых **смешанных типов МЭН**, включающих гиперплазию одиночных клеток системы АПУД или опухоли из таких клеток. К смешанным типам МЭН относят, например, **нейрофиброматоз с признаками МЭН типов I, IIa и IIb**. Против этой гипотезы говорит тот факт, что при синдромах МЭН нередко встречаются новообразования, имеющие энтодермальное или мезенхимное происхождение. Не исключено, что мутация вызывает трансформацию клеток только в одной эндокринной железе, а сопутствующие нарушения имеют вторичный характер и вызваны гиперсекрецией гормона клетками первичной опухоли. Известно, например, что при МЭН типа I гиперсекреция инсулина клетками инсулиномы вызывает гиперплазию аденогипофиза.

2. Особенности патогенеза МЭН

- а.** Как правило, в каждой эндокринной железе имеется несколько очагов гиперплазии или опухолевого роста (поскольку любая эндокринная клетка потенциально способна к трансформации).
- б.** Вначале возникает гиперплазия, затем доброкачественная и, наконец, злокачественная опухоль. Поэтому заболевание развивается постепенно и может не проявляться до 35—40 лет.
- в.** Клиническая картина и лабораторные показатели зависят от того, на какой стадии развития опухоли выявлено заболевание.

II. Классификация. Синдромы МЭН классифицируют по основным клиническим проявлениям. Эти проявления обусловлены нарушениями секреции гормонов и зависят от того, в каких эндокринных железах имеется гиперплазия или опухоль. Нередко встречаются симптомокомплексы, не укладывающиеся в принятую классификацию. Тем не менее большинство эндокринологов считает, что эти симптомокомплексы не нужно рассматривать как новые типы МЭН. Например, не следует причислять к синдромам МЭН периферические нейрофиброматозы, болезнь Гиппеля—Линдау и синдром Мак-Кьюна—Олбрайта. В то же время необходимо учитывать эндокринные проявления этих заболеваний.

А. МЭН типа I (синдром Вермера)

1. Компоненты синдрома

- а. Гиперпаратиреоз** встречается более чем у 90% больных и обусловлен гиперплазией нескольких паращитовидных желез. Поражения почек и костей наблюдаются не всегда.
- б. Опухоли аденогипофиза** отмечаются более чем у 50% больных. Обычно эти опухоли не секретируют гормоны. Активно растущие злокачественные опухоли сдавливают и разрушают гипофиз и приводят к гипопитуитаризму. Реже встречаются аденомы, секретирующие пролактин, СТГ или АКТГ. Такие аденомы вызывают, соответственно, галакторею и аменорею, акромегалию или гипофизарный синдром Кушинга. Небольшие гормонально-неактивные опухоли обычно выявляются лишь с помощью КТ и МРТ при подозрении на МЭН типа I. Гиперплазия соматотропных клеток или СТГ-секретирующая аденома могут быть вызваны эктопической продукцией соматолиберина опухолями островковых клеток, надпочечников или злокачественными опухолями, происходящими из других клеток системы АПУД. Удаление эктопических источников соматолиберина иногда позволяет добиться полной регрессии СТГ-секретирующей аденомы.
- в. Опухоли из островковых клеток** имеются более чем у 50% больных. Обычно они множественные и происходят как из бета-клеток, так и из других островковых

клеток. Наиболее распространены инсулиномы, глюкагономы, гастриномы и ВИПома. Симптом инсулиномы — гипогликемия; симптомы глюкагономы — гипергликемия и некролитическая мигрирующая эритема. Гастриномы проявляются синдромом Золлингера—Эллисона. Больные с этим синдромом страдают язвенной болезнью и другими нарушениями ЖКТ. Проявление ВИПома — панкреатическая холера (водянистый стул, гипокалиемия, ахлоргидрия, метаболический ацидоз).

г. Опухоли надпочечников. У 40% больных имеется гиперплазия или аденома надпочечников. Гиперсекреции глюкокортикоидов обычно нет, и потому гиперплазию и аденому обнаруживают случайно либо при детальном обследовании (при КТ).

д. Заболевания щитовидной железы имеются примерно у 20% больных. Обычно это аденомы или злокачественные опухоли (кроме медулярного рака). Реже встречаются тиреотоксикоз, коллоидный зоб и хронический лимфоцитарный тиреоидит.

е. Редкие сопутствующие нарушения: рак легкого, липомы, полипоз желудка, опухоли яичек, шванномы.

2. Этиология и патогенез. Установлено, что причиной МЭН типа I служат мутации **гена супрессии опухолей (11q13)**. Этот ген кодирует белок **мэнин**, регулирующий пролиферацию клеток — производных нервного гребня. Недостаточность мэнина приводит к гиперплазии, а отсутствие мэнина — к опухолевой трансформации этих клеток. Еще одна предполагаемая причина МЭН типа I — повышенный уровень фактора роста фибробластов в сыворотке. Известно, что фактор роста фибробластов стимулирует пролиферацию клеток парашитовидных желез.

3. Диагностика и схема обследования. Заболевание чаще всего проявляется между 20 и 40 годами, но может возникнуть и до 10 лет. Первым проявлением МЭН типа I обычно бывает гиперпаратиреоз. Если обнаружен гиперпаратиреоз и есть подозрение, что он является компонентом МЭН типа I, больного повторно обследуют, чтобы выявить другие проявления синдрома. Если диагноз МЭН типа I установлен, обязательно обследуют членов семьи больного. Обследование необходимо и больным с синдромом Золлингера—Эллисона, поскольку у 50% из них имеется МЭН типа I. Иногда гипергастринемия бывает следствием гиперпаратиреоза и исчезает после паратиреоэктомии. Обследование включает:

а. Определение уровня кальция в сыворотке.

б. Определение уровня пролактина в сыворотке.

в. Определение уровня гастрина и панкреатического полипептида в сыворотке.

г. Выявление гипогликемии (например, определение уровня глюкозы в крови натощак).

д. КТ или МРТ головы для выявления бессимптомных поражений гипофиза. Визуализация поджелудочной железы малоинформативна, поскольку не позволяет выявлять опухоли из островковых клеток на ранних стадиях развития. Поэтому показаны гормонально-метаболические исследования, в том числе измерение базального уровня инсулина, глюкагона, панкреатического полипептида, соматостатина и гастрина, а также оценка секреции этих гормонов после приема пищи.

Б. МЭН типа IIa (синдром Сиппла)

1. Компоненты синдрома

- а. Медуллярный рак щитовидной железы** обнаруживается почти у всех больных. Опухоли обычно многоочаговые; их развитию предшествует гиперплазия С-клеток. Опухоли секретируют кальцитонин, реже — АКТГ или серотонин. Патофизиологическая роль усиленной секреции кальцитонина не выяснена. Показано, что повышение уровня кальцитонина не приводит к гипокальциемии. Повышенный уровень кальцитонина — важнейший маркер медуллярного рака щитовидной железы.
- б. Феохромоцитома**
- 1) Эти опухоли выявляются более чем в 70% случаев. Обычно они двусторонние, многоочаговые; расположены в надпочечниках или в параганглиях. Феохромоцитомы вызывают артериальную гипертензию. Как правило, они возникают в возрасте 20—40 лет.
 - 2) J. R. Zeller и соавт. обнаружили у 11 больных с феохромоцитомой различные опухоли из островковых клеток. Иные опухоли, характерные для синдромов МЭН, отсутствовали. Эти исследователи рекомендуют обследовать всех больных с феохромоцитомой на предмет выявления опухолей из островковых клеток. С этой целью проводят визуализацию поджелудочной железы: УЗИ, сцинтиграфию, КТ или МРТ, а также гормонально-метаболические исследования.
 - 3) Для выявления надпочечниковых и внемочечниковых феохромоцитом и их метастазов лучше всего подходит сцинтиграфия с мета-¹³¹I-бензилгуанидином или мета-¹²³I-бензилгуанидином. Иногда она позволяет выявить и медуллярный рак щитовидной железы. Для сцинтиграфии используют также ^{99m}Tc-димеркаптоянтарную кислоту.
- в. Гиперпаратиреоз**, обусловленный гиперплазией паращитовидных желез, встречается примерно у 50% больных. По-видимому, усиленная секреция кальцитонина не является причиной гиперпаратиреоза, поскольку он бывает и у больных без медуллярного рака щитовидной железы.
- 2. Варианты МЭН типа IIa.** Все варианты этого синдрома обусловлены мутациями протоонкогена *c-ret* (см. гл. 45, п. II.Г).
- а. Классическая МЭН типа IIa:** сочетание медуллярного рака щитовидной железы, феохромоцитомы и гиперплазии или опухолей паращитовидных желез. Этот вариант может быть обусловлен мутациями в половых клетках и соматическими мутациями.
- б. Семейный изолированный медуллярный рак щитовидной железы.** Этот вариант МЭН типа IIa редко включает другие опухоли. Рак щитовидной железы обусловлен множественными мутациями в половых клетках. Вариант характеризуется высокой пенетрантностью.
- в. МЭН типа IIa с первичным амилоидозом кожи.** Наблюдаются красно-коричневые высыпания (пятна или узелки) между лопатками или на голенях, сопровождающиеся мучительным зудом.
- г. МЭН типа IIa с болезнью Гиршпрунга.**
- 3. Диагностика и схема обследования.** Ближайших родственников больных МЭН типа IIa обследуют ежегодно. Обследование включает:
- а.** Определение базального уровня кальция и кальцитонина в сыворотке.
 - б.** Стимуляционные пробы с пентагастрином или кальцием. Поскольку пентагастрин и кальций стимулируют выброс кальцитонина, эти пробы позволяют выявить гиперплазию С-клеток и медуллярный рак щитовидной железы.

- в. Определение уровня катехоламинов, ванилилминдальной кислоты и метанефринов.
- г. Определение уровня АКТГ.
- д. Выявление раково-эмбрионального антигена позволяет диагностировать медуллярный рак щитовидной железы, если уровень кальцитонина не повышен.

В. МЭН типа IIb

1. Компоненты синдрома

- а. **Медуллярный рак щитовидной железы** имеется почти у всех больных. Единственное средство лечения — тиреоэктомия. Чем раньше проведена операция, тем лучше прогноз.
- б. **Феохромоцитома** встречается примерно у трети больных.
- в. **Гиперпаратиреоз** встречается менее чем у 5% больных.
- г. **Множественные невромы слизистых** находят более чем у 95% больных. Невромы особенно заметны на губах, веках и языке и придают лицу характерный вид.
- д. Другие частые проявления МЭН типа IIb: марфаноподобная внешность, прогения, воронкообразная грудь, утолщение нервов роговицы, ганглионевромы ЖКТ, мегаколон. Утолщение нервов роговицы иногда наблюдают и при МЭН типа IIa.
- е. Нарушения ЖКТ (понос, нарушения перистальтики, запоры) могут возникать в раннем детском возрасте и быть первыми признаками МЭН типа IIb.

- 2. **Диагностика и схема обследования.** МЭН типа IIb прогрессирует медленно, поэтому гормонально-метаболические нарушения развиваются достаточно поздно. Первостепенное значение для диагноза имеют клинические проявления болезни: множественные невромы, утолщение нервов роговицы, артериальная гипертензия, нарушения ЖКТ. Патогномичный признак — невромы век и языка. Ранние изменения нервов можно обнаружить при микроскопическом исследовании биоптатов кожи. Гормонально-метаболические исследования такие же, как при МЭН типа IIa. Прогноз при МЭН типа IIb хуже, чем при МЭН типа IIa, поскольку опухоли щитовидной железы и феохромоцитомы при МЭН типа IIb характеризуются более быстрым ростом и большей склонностью к метастазированию.

Г. Генетические дефекты при МЭН типов IIa и IIb

У 93—95% больных обнаруживают точечные мутации протоонкогена *c-ret* (10q11). Этот протоонкоген кодирует рецептор нейротропного фактора, регулирующего пролиферацию и дифференцировку клеток — производных нервного гребня. Мутации *c-ret* приводят к активации тирозинкиназы рецептора и к трансформации нейроэктодермальных клеток. Мутации могут затрагивать разные кодоны *c-ret*. Например, у всех больных классической МЭН типа IIa и МЭН типа IIa с первичным амилоидозом кожи имеются мутации в кодоне 634, а при сопутствующей болезни Гиршспрунга — мутации в кодонах 634, 609, 618 и 620. Расшифровка генетических дефектов, лежащих в основе синдромов МЭН, позволяет оценивать риск заболевания у родственников больных и планировать профилактические мероприятия.

III. Лечение синдромов МЭН

- А.** Выбор лечения определяется клиническими проявлениями заболевания, особенностями роста опухолей и возможными осложнениями. Например, медуллярный рак щитовидной железы почти всегда многоочаговый (независимо от того, пальпируется он или нет). Поэтому больным с медуллярным раком щитовидной железы показана тиреоэктомия.
- Б.** Опухоли из островковых клеток также многоочаговые, однако в большинстве случаев панкреатэктомия не нужна. Например, если у больного МЭН типа I опухоли из

островковых клеток локализуются в хвосте, теле и головке поджелудочной железы, то лечение может включать резекцию хвоста и вылушивание опухолей тела и головки. Одновременно проводят паратиреоэктомию с аутотрансплантацией одной из желез или ее фрагментов в подфасциальное пространство предплечья.

- В.** Если гипергастринемия обусловлена не гастриномой, а гиперпаратиреозом, она исчезает или значительно снижается после паратиреоэктомии.
- Г.** При феохромоцитоме рекомендуется двусторонняя адреналэктомия, поскольку феохромоцитома часто поражает оба надпочечника и склонна к рецидивам.
- Д.** План лечения составляют с учетом всех компонентов синдрома. Например, если одновременно имеются медуллярный рак щитовидной железы и феохромоцитома, то сначала проводят операцию на надпочечниках, чтобы предотвратить катехоламиновый криз во время операции на щитовидной железе.
- Е.** Чем раньше поставлен диагноз и чем радикальнее методы лечения, тем лучше прогноз и выше шансы излечить больного.

Литература

1. Alberts M, et al. Mixed multiple endocrine neoplasia syndromes. *JAMA* 244:1236, 1980.
2. Calender A, et al. Genetic testing in presymptomatic diagnosis of multiple endocrine neoplasia. *Horm Res* 47:199, 1997.
3. Decker RA, Wells SA, Jr. Multiple endocrine neoplasia. *Jpn J Surg* 19:645, 1989.
4. Ebrahimi SA, Sawicki MP. Tracking the MEN1 gene. *Am J Surg* 174:266, 1997.
5. Jones BA, Sison JC. Early diagnosis and thyroidectomy and multiple endocrine neoplasia type IIb. *J Pediatr* 102:219, 1983.
6. Kameron AJ, Hoffman HN. Zollinger-Elison syndrome clinical features of long-term follow-up. *Mayo Clin Proc* 49:44, 1974.
7. Pearce AGE. The APUD concept and hormone production. *J Clin Endocrinol Metab* 9:211, 1980.
8. Rieph KG, Brody SA. CT of the pituitary gland and multiple endocrine neoplasia type I syndrome. *AJNR* 4:813, 1983.
9. Schimke RN. Multiple endocrine adenomatosis syndromes. *Adv Intern Med* 21:249, 1976.
10. Schimke RN. Multiple endocrine neoplasia. How many syndromes? *Am J Med Genet* 37:375, 1990.
11. Schimke RN, et al. Syndrome of bilateral pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma and multiple neuromas. *N Engl J Med* 279:1, 1968.
12. The Second International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia Type II Syndromes. Cambridge, England, Sept 17, 1986. *Henry Ford Hosp Med J* 35:93, 1987.
13. Sipple JH. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Am J Med* 31:163, 1961.
14. The Third International Workshop on MEN Type II syndromes. Heidelberg, W. Germany, Sept 28, 1989. *Henry Ford Hosp Med J* 37:98, 1989.
15. Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med* 16:363, 1954.
16. Zeller JR, et al. Bilateral pheochromocytoma and islet cell adenoma of the pancreas. *Arch Surg* 117:826, 1982.

Глава 46. Методы визуализации и изотопные исследования в клинической эндокринологии

С.-Я. Ву

I. Изотопные методы

А. Радиоактивный йод. Его используют для оценки функции щитовидной железы, визуализации узлов и опухолей в щитовидной железе, визуализации метастазов рака щитовидной железы. Кроме того, радиоактивный йод применяют для лечения тиреотоксикоза и рака щитовидной железы.

1. ^{131}I применяют только для визуализации и лечения рака щитовидной железы, а также для лечения тиреотоксикоза. Период полураспада ^{131}I составляет 8 сут, а преимущественная энергия излучения — 0,36 МэВ.
2. ^{123}I характеризуется более коротким периодом полураспада (13,3 ч) и меньшей энергией излучения (0,16 МэВ). Лучевая нагрузка при использовании ^{123}I гораздо меньше, чем при использовании ^{131}I . Поэтому в последнее время именно ^{123}I применяется для визуализации и исследования функции щитовидной железы.

3. Исследования щитовидной железы с применением радиоактивного йода

а. Поглощение радиоактивного йода щитовидной железой (см. также гл. 27, п. II.Б.1). ^{123}I дают внутрь или вводят в/в. С помощью радиометра измеряют радиоактивность щитовидной железы в любое время между 4 и 24 ч после введения изотопа и рассчитывают поглощение в процентах от введенной дозы. Эту пробу используют в дифференциальной диагностике форм тиреотоксикоза с высоким и низким поглощением йода; ее обязательно проводят для подтверждения диагноза диффузного токсического зоба у больных с тиреотоксикозом.

б. Супрессивная проба с перхлоратом позволяет выявить нарушения окисления йодида и его присоединения к тиреоглобулину (см. также гл. 32, п. VII.Д.6). Больному дают ^{123}I внутрь; через 2—4 ч измеряют поглощение радиоактивного йода щитовидной железой и дают перхлорат калия внутрь в дозе 10 мг/кг; через 2—8 ч вновь измеряют радиоактивность железы. У здоровых людей поглощение радиоактивного йода после приема перхлората не снижается или снижается менее чем на 10% (по сравнению с поглощением до приема перхлората). При нарушении присоединения йода к тиреоглобулину (например, при хроническом лимфоцитарном тиреоидите) поглощение уменьшается на 10—30%.

4. Подготовка больного к исследованию

а. Общие правила. Необходимое условие успешной визуализации щитовидной железы, узлов в железе и метастазов рака щитовидной железы — захват изотопов йода тироцитами или опухолевыми клетками. Захват йода и его присоединение к тиреоглобулину находятся под контролем ТТГ. Поэтому к моменту исследования уровень ТТГ должен быть достаточно высоким. Перед исследованием также необходимо отменить йодсодержащие препараты (йод в составе этих препаратов препятствует включению радиоактивного йода в тироциты) и антитиреоидные средства (они блокируют присоединение йода к тиреоглобулину).

б. Если больной в течение месяца перед исследованием не получал никаких тиреоидных гормонов, антитиреоидных средств и йодсодержащих препаратов, никакой подготовки не требуется.

- в.** Если предстоит обследовать больного раком щитовидной железы, получающего супрессивные дозы левотироксина ($T_{1/2}$ составляет 6—8 сут), то препарат отменяют за 3—4 нед до исследования. Другой способ подготовки: за 4—6 нед до исследования больного переводят на лиотиронин ($T_{1/2} = 1$ сут). В течение 2—4 нед больной принимает по 25 мкг лиотиронина 2—3 раза в сутки, а за 2 нед до исследования препарат отменяют. В обоих случаях уровень ТТГ перед исследованием должен быть не менее 30 мЕ/л. Рекомендуется также определить уровень тиреоглобулина в сыворотке непосредственно перед сцинтиграфией.
- г.** Если больной с тиреотоксикозом получает пропилтиоурацил или тиамазол, то эти препараты отменяют за 2—3 сут до исследования. Антитиреоидные средства отменяют и перед лечением тиреотоксикоза ^{131}I (см. гл. 29, п. XVII.Б). Прием антитиреоидных средств возобновляют через 2—3 сут после приема лечебной дозы ^{131}I .
- д.** Если больной принимал большие количества йода (например, в виде рентгеноконтрастных средств), необходимо выждать 3—4 нед перед исследованием с радиоактивным йодом и перед назначением ^{131}I для лечения тиреотоксикоза или рака щитовидной железы.

Б. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетат ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$) захватывается щитовидной железой, но не включается в состав тиреоглобулина. Поэтому с помощью $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетата удастся получить хорошее изображение щитовидной железы даже у больных, получающих тиреоидные гормоны. Поскольку $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетат не является субстратом синтеза тиреоидных гормонов, сцинтиграммы, полученные с применением этого изотопа и с применением радиоактивного йода, могут различаться. Подготовка больного не требуется.

В. ^{201}Tl . Области применения:

1. Выявление метастазов рака щитовидной железы (обзорная сцинтиграфия).
2. Предоперационная визуализация мелких и эктопических околощитовидных желез (субтракционная сцинтиграфия с ^{201}Tl и $^{99\text{m}}\text{Tc}$). Подготовка больного не требуется.

Г. ^{131}I -холестерин (6-бета-метил- ^{131}I -норхолестерин) используют для выявления гиперплазии и опухолей коры надпочечников при синдроме Кушинга и первичном гиперальдостеронизме. Подготовка больного: чтобы предупредить захват изотопа щитовидной железой, за сутки до исследования назначают йодид калия в виде насыщенного раствора или раствора Люголя. Их принимают по 1 капле каждые 8 ч до завершения исследования. Для выявления альдостером сцинтиграфию с ^{131}I -холестерином сочетают с супрессией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы дексаметазоном. Дексаметазон назначают за 2—3 сут до введения ^{131}I -холестерина, по 2 мг внутрь каждые 6 ч до завершения исследования. Усиленное накопление изотопа в одном надпочечнике на фоне супрессии указывает на альдостерому, тогда как симметричное накопление изотопа свидетельствует скорее о двусторонней гиперплазии коры надпочечников.

Д. Мета- ^{131}I -бензилгуанидин или мета- ^{123}I -бензилгуанидин применяют для визуализации надпочечниковых и вненадпочечниковых феохромоцитом, опухолей, происходящих из нервного гребня (параганглиом), карциноидов и медуллярного рака щитовидной железы и его метастазов. Подготовка больных такая же, как при использовании ^{131}I -холестерина.

Е. **Другие виды сцинтиграфии.** Сцинтиграфию костей с успехом применяют при болезни Педжета для локализации поражений и оценки тяжести заболевания. Подготовка больного не требуется.

II. Неизотопные методы

А. МРТ — метод выбора для визуализации опухолей гипофиза (интра- и параселлярных). В качестве контрастного вещества применяют димеглюминовую соль гадопентетовой кислоты. Подготовки больного не требуется. МРТ противопоказана больным с постоянными кардиостимуляторами или металлическими протезами, а также при клаустрофобии.

Б. КТ — метод выбора для визуализации гиперплазии и опухолей надпочечников и эндокринных новообразований в брюшной полости. Иногда используют йодсодержащие контрастирующие средства. Исследование проводят натощак, чтобы предупредить скопление газов в кишечнике и аспирацию содержимого желудка в случае рвоты после приема контрастирующего средства. КТ с применением контрастирующих средств противопоказана при тяжелых заболеваниях почек, а также больным с аллергией к йодсодержащим веществам.

В. УЗИ позволяет получать отчетливые и воспроизводимые изображения щитовидной железы, паращитовидных желез и соседних структур. УЗИ используют для наведения при аспирационных биопсиях.

Г. Ангиография в последнее время уступила свое место КТ и МРТ. Однако к ней обращаются, если перед хирургическим вмешательством необходимо выяснить характер кровоснабжения крупной эндокринной опухоли.

Д. Флебография. Показания:

1. Сравнительная оценка секреторной активности парных или множественных эндокринных желез (надпочечников, паращитовидных желез).
2. Топическая диагностика односторонних новообразований надпочечников (селективная катетеризация надпочечниковых вен).
3. Дифференциальная диагностика синдрома Кушинга (селективная катетеризация нижних каменистых синусов).
4. Локализация метастазов гормонально-активных опухолей.

Основная цель флебографии — получение крови для определения уровня гормонов. Поэтому пробы обычно берут до введения рентгеноконтрастного средства.

Е. Рентгенографию используют для определения костного возраста, выявления поражений костей и метастазов опухолей, а также для определения размеров турецкого седла.

III. Диагностика эндокринных болезней. Основные методы визуализации, применяемые в эндокринологии, перечислены в табл. 46.1. Там же приведены рекомендации по выбору наиболее информативных методов.

А. Болезни аденогипофиза

1. Гормонально-активные опухоли. Обычно это **микроаденомы** (< 10 мм), секретирующие СТГ (акромегалия), АКТГ (гипофизарный синдром Кушинга) либо пролактин (вторичный гипогонадизм, аменорея и гирсутизм у женщин, импотенция у мужчин). Главные методы диагностики — детальный анализ клинических проявлений и лабораторные исследования (определение уровней гормонов, стимуляционные и супрессивные пробы). КТ и МРТ применяют прежде всего для того, чтобы исключить **макроаденомы** и новообразования гипоталамуса. Микроаденомы удастся выявить далеко не во всех случаях. МРТ предпочтительна для выяснения расположения опухоли по отношению к зрительному перекресту и соседним структурам мозга и черепа.

2. Гормонально-неактивные опухоли. Обычно это **макроаденомы**. Методы визуализации — МРТ и КТ. МРТ позволяет точнее определить границы опухоли. Распространение опухоли за пределы турецкого седла (в пещеристый синус и в кости основания черепа) лучше всего видно при КТ во фронтальной проекции.

3. Гипопитуитаризм. МРТ позволяет выявлять дефекты гипофиза, свойственные больным с гипопитуитаризмом. С помощью МРТ было доказано, что врожденный и приобретенный гипопитуитаризм характеризуются **сходными анатомическими аномалиями** гипофиза. При этом приобретенный гипопитуитаризм может быть вызван самыми разными причинами: инфарктом гипофиза, родовой травмой, инфекцией, облучением.

Б. Болезни надпочечников

1. Синдром Кушинга. При подозрении на эндогенный синдром Кушинга (см. гл. 12, п. II) обследование включает три этапа: выявление избыточной продукции кортизола, дифференциальную диагностику вариантов синдрома и установление локализации основного патологического процесса. Дифференциальный диагноз проводят между гипофизарным или эктопическим синдромом Кушинга (АКТГ-зависимые варианты) и надпочечниковым синдромом Кушинга (АКТГ-независимый вариант). Дифференциальный диагноз базируется на данных лабораторных исследований. Для выявления основного патологического процесса используют методы визуализации.

а. МРТ применяют для оценки размеров и распространенности опухолей гипофиза. КТ менее информативна.

б. КТ применяют для определения локализации и размеров поражения надпочечников (гиперплазии или опухоли). МРТ менее информативна.

в. Сцинтиграфия надпочечников с ^{131}I -холестерином

1) При гипофизарном и эктопическом синдроме Кушинга избыточная секреция АКТГ приводит к **гиперплазии коры надпочечников**, которая в 70% случаев сопровождается гиперкортизолемией. На сцинтиграмме **видны симметрично увеличенные надпочечники**; распределение метки равномерное; после супрессии дексаметазоном надпочечники не визуализируются.

2) Надпочечниковый синдром Кушинга обусловлен избыточной секрецией кортизола аденомой или гиперпластической тканью надпочечников. **При односторонней аденоме визуализируется только один надпочечник**, поскольку избыточная секреция кортизола опухолью подавляет секрецию кортизола в контралатеральном надпочечнике. **При узловой гиперплазии** (двустороннее поражение) **видны оба надпочечника**, но распределение метки неравномерное.

3) Рак надпочечников, как правило, не визуализируется.

4) Остатки надпочечников могут обнаруживаться после неполной двусторонней адреналэктомии, произведенной по поводу гипофизарного синдрома Кушинга.

5) Иногда визуализируется **добавочная ткань надпочечников**.

2. Первичный гиперальдостеронизм (см. также гл. 12, п. XII—XVII). В 60—70% случаев первичный гиперальдостеронизм обусловлен односторонней **альдостеромой** (синдром Конна), а в 30—40% случаев — двусторонней диффузной мелкоузелковой гиперплазией коры надпочечников. Очень редко причиной первичного гиперальдостеронизма оказывается альдостеронсекретирующий рак надпочечников. Диагноз первичного гиперальдостеронизма устанавливают по данным лабораторных исследований. Методы визуализации применяют, чтобы отличить опухоль от гиперплазии и выяснить, является ли поражение надпочечников односторонним или двусторонним.

- а. КТ** позволяет отличить альдостерому от гиперплазии надпочечников и выявить рак надпочечников.
- б. Флебография надпочечников** (катетеризация надпочечниковых вен) применяется для определения концентраций альдостерона в крови, оттекающей от правого и левого надпочечников, и позволяет точно установить локализацию альдостеромы. Флебография надпочечников — технически сложное вмешательство. Наиболее частое и опасное осложнение — разрыв надпочечниковых вен.
- в. Сцинтиграфия надпочечников с ^{131}I -холестерином** помогает дифференцировать причины первичного гиперальдостеронизма. Усиленное накопление изотопа в одном надпочечнике после длительной супрессии гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы дексаметазоном (0,5 мг 2 раза в сутки на протяжении 7 сут) указывает на альдостерому, тогда как симметричное накопление изотопа свидетельствует о двусторонней гиперплазии коры надпочечников.
- 3. Феохромоцитома** (см. также гл. 13). Диагноз устанавливают по клиническим проявлениям и результатам лабораторных исследований. Около 85% феохромоцитом локализируются в мозговом веществе надпочечников, 15% имеют вненадпочечниковую локализацию.
- а. КТ** выявляет 94% надпочечниковых и 82% вненадпочечниковых опухолей.
- б. Сцинтиграфию с мета- ^{131}I -бензилгуанидином** или **мета- ^{123}I -бензилгуанидином** применяют в тех случаях, когда результаты КТ сомнительны, а также при подозрении на метастазы или на рецидив первичной опухоли. В некоторых клиниках мета- ^{131}I -бензилгуанидин применяют **для лечения** неоперабельных или метастазирующих феохромоцитом.
- 4. Избыток надпочечниковых андрогенов.** Дифференциальный диагноз проводят между врожденной гиперплазией коры надпочечников, опухолью надпочечников (андростеромой), андрогенсекретирующей опухолью яичников, синдромом поликистозных яичников. Методы визуализации используют для обнаружения гиперплазии и опухолей надпочечников.
- а. КТ** позволяет выявить и различить гиперплазию и опухоль.
- б. УЗИ** позволяет увидеть объемное образование в надпочечниках. УЗИ особенно информативно при обследовании детей и худых взрослых больных.
- 5. Надпочечниковая недостаточность**
- а.** Лабораторные исследования позволяют отличить первичную надпочечниковую недостаточность (болезнь Аддисона), обусловленную заболеванием самих надпочечников, от вторичной надпочечниковой недостаточности, обусловленной заболеванием гипофиза.
- б.** Методы визуализации дают возможность установить причину первичной надпочечниковой недостаточности. Например, КТ позволяет отличить идиопатическую атрофию надпочечников (аутоиммунное поражение) от атрофии, вызванной гранулематозами, а также выявить обызвествление или опухоли надпочечников.
- 6. Рак надпочечников.** Эти злокачественные опухоли встречаются редко. Смертность от рака надпочечников составляет всего 0,2% общей смертности от злокачественных новообразований. Примерно у половины больных имеются клинические проявления гиперсекреции кортикостероидов. Дифференциальный диагноз проводят между лимфомой, аденомой, метастазами и гранулематозами. КТ не позволяет отличить рак

надпочечников от других новообразований. С помощью МРТ иногда удается различить аденому и рак надпочечников.

В. Карциномы, нейробластомы, параганглиомы. Для визуализации этих опухолей применяют КТ и МРТ. Предпочтительный метод для выявления метастазов в костях — сцинтиграфия с мета-¹³¹I-бензилгуанидином или мета-¹²³I-бензилгуанидином.

Г. Болезни щитовидной железы

1. Диффузный токсический зоб

а. Основные клинические и биохимические признаки:

- 1) Диффузное увеличение щитовидной железы.
- 2) Характерные глазные симптомы.
- 3) Уровень ТТГ в сыворотке снижен, а уровни Т₃ и Т₄ повышены.
- 4) Поглощение радиоактивного йода щитовидной железой усилено.

б. ¹²³I применяют главным образом для оценки функции щитовидной железы (см. гл. 46, п. I.A). Усиленное поглощение ¹²³I щитовидной железой на фоне повышенных уровней Т₃ и Т₄ позволяет отличить тиреотоксикоз при диффузном токсическом зобе от тиреотоксикоза, вызванного тиреоидитом или приемом йодсодержащих веществ. Сцинтиграфию щитовидной железы с ¹²³I используют в тех случаях, когда нужно отличить диффузный токсический зоб от многоузлового токсического зоба.

в. ¹³¹I используют только для лечения диффузного токсического зоба.

2. Узлы щитовидной железы

а. УЗИ. Если имеются пальпируемые узлы, УЗИ позволяет:

- 1) Уточнить характер узлов (одиночные, множественные, диффузный зоб).
- 2) Определить вид узлов (солидные, кистозные, обызвествленные).
- 3) Определить размеры узлов.

б. Сцинтиграфия с ¹²³I или ^{99m}Tc-пертехнетатом дает возможность выявить горячие и холодные узлы, т. е. оценить их функциональный статус. В большинстве клиник используют ^{99m}Tc-пертехнетат (см. гл. 46, п. I.B). Холодный узел может оказаться злокачественной опухолью, но большинство холодных узлов доброкачественны. Горячие узлы почти всегда бывают доброкачественными.

в. ¹³¹I применяют для лечения многоузлового токсического зоба.

г. КТ используют для выявления злокачественных опухолей, распространяющихся за пределы щитовидной железы, и метастазов в регионарные лимфоузлы. КТ особенно информативна при исследовании верхнего средостения и шейных лимфоузлов.

3. Тиреоидит

а. Поглощение радиоактивного йода (¹²³I) щитовидной железой исследуют, чтобы определить стадию подострого гранулематозного тиреоидита, подострого лимфоцитарного тиреоидита или подострого послеродового лимфоцитарного тиреоидита. В острой (тиреотоксической) стадии уровни Т₃ и Т₄ повышены, а поглощение радиоактивного йода щитовидной железой обычно снижено. На стадиях восстановления и выздоровления поглощение радиоактивного йода щитовидной железой усиливается и может временно превышать нормальный уровень.

б. Если у больного хроническим лимфоцитарным тиреоидитом поглощение радиоактивного йода щитовидной железой находится в пределах нормы или повышено, но антитиреоидные аутоантитела отсутствуют, следует заподозрить

нарушение присоединения йода к тиреоглобулину. В таких случаях проводят супрессивную пробу с перхлоратом (см. гл. 46, п. I.A.3.б).

в. Методы визуализации (сцинтиграфию с ^{123}I , КТ) редко используют для диагностики тиреоидита.

4. Врожденный гипотиреоз. Для выявления нарушений синтеза тиреоидных гормонов исследуют поглощение радиоактивного йода щитовидной железой и проводят супрессивную пробу с перхлоратом.

5. Рак щитовидной железы

а. Его обычно обнаруживают при обследовании по поводу узлов щитовидной железы, например при сцинтиграфии с ^{123}I или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом.

б. ^{131}I используют для выявления рецидивов и метастазов рака после его удаления, а также для разрушения ткани щитовидной железы, оставшейся после операции (см. гл. 30, п. III.Г). Разрушающее количество ^{131}I составляет 1—7,4 ГБк.

Д. Гиперпаратиреоз. Гиперпаратиреоз обычно обусловлен аденомами, реже — гиперплазией паращитовидных желез. Если лабораторный диагноз гиперпаратиреоза установлен и принято решение о хирургическом вмешательстве, требуется определить локализацию аденомы.

1. УЗИ выявляет аденому в 60—70% случаев при условии, что паращитовидные железы располагаются поблизости от щитовидной железы. При эктопическом расположении паращитовидных желез (например, в средостении) результаты УЗИ менее надежны.

2. Субтракционная сцинтиграфия с ^{201}Tl и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ позволяет визуализировать паращитовидные железы, расположенные в средостении, за трахеей или за пищеводом. **Ложноположительные результаты** могут быть обусловлены метастазами злокачественных опухолей в лимфоузлы шеи и средостения, а также сопутствующим многоузловым токсическим зобом или хроническим лимфоцитарным тиреоидитом.

3. Флебография (селективная катетеризация непарного щитовидного сплетения) с определением концентраций ПТГ. Это технически сложное и опасное вмешательство, поэтому его применяют только в тех случаях, когда локализацию аденомы не удается установить с помощью неинвазивных методов исследования.

Е. Инсулинома и глюкагонома

1. Инсулинома редко встречается у больных моложе 20 лет. Когда лабораторный диагноз инсулиномы установлен, опухоль визуализируют с помощью УЗИ, КТ или ангиографии поджелудочной железы.

2. Для визуализации глюкагономы используют эти же методы, а также флебографию (катетеризацию вен поджелудочной железы) с отбором крови.

Ж. Т₄- и Т₃-секретирующая тератома яичника. Для выявления этой опухоли (ее называют также яичниковой струмой) исследуют поглощение радиоактивного йода щитовидной железой и яичниками, проводят сцинтиграфию яичников с ^{123}I и КТ яичников.

IV. Заключение. Методы, описанные в этой главе, существенно изменили подходы к диагностике и лечению эндокринных болезней и позволили отказаться от многих сложных и опасных хирургических вмешательств.

Литература

1. Baumgartner BR, Chezmar JL. Magnetic resonance imaging of the kidneys and adrenal glands. *Semin Ultrasound CT MR* 10:43, 1989.
2. Beierwaltes WH. Clinical Applications of ^{131}I -labeled Metaiodobenzyl-guanidine. *Yearbook Nucl Med* Pp. 17, 1987.
3. Bomanji J, et al. Imaging neural crest tumors with ^{123}I -metaiodobenzylguanidine and x-ray computed tomography: A comparative study. *Clin Radiol* 39:502, 1988.
4. Brown RS, et al. An apparent cluster of congenital hypopituitarism in central Massachusetts: Magnetic resonance imaging and hormonal studies. *J Clin Endocrinol Metab* 72:12, 1991.
5. Chakeres DW, et al. Magnetic resonance imaging of pituitary and parasellar abnormalities. *Radiol Clin North Am* 27:265, 1989.
6. Geisinger MA, et al. Primary hyperaldosteronism: Comparison of CT, adrenal venography and venous sampling. *AJR* 141:203, 1983.
7. Guy RL, et al. A comparison of CT and MRI in the assessment of the pituitary and parasellar region. *Clin Radiol* 43:156, 1991.
8. Lunderquist A. Radiologic diagnosis of neuroendocrine tumors. *Acta Oncol* 28:371, 1989.
9. Moulton JS. CT of the adrenal glands. *Semin Roentgenol* 23:288, 1988.
10. Noyek AM, et al. Diagnostic imaging of the thyroid gland. In S Falk (ed), *Thyroid Disease: Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine and Radiotherapy*. New York: Raven, 1990. Pp. 79.
11. Thornhill BA, et al. Adrenal and pseudoadrenal masses: CT and US findings. *Crit Rev Diagn Imaging* 28:1, 1988.
12. Winzelberg GG. Parathyroid Imaging. *Ann Intern Med* 107:64, 1987.

Опухоли щитовидной железы

I. Общие сведения. Узлы щитовидной железы находят примерно у 4% населения США, заболеваемость раком щитовидной железы составляет 40:1 млн в год, а смертность — 6:1 млн в год. Поэтому тактику лечения (диспансерное наблюдение, супрессивная терапия левотироксином или тиреоэктомия) всегда выбирают индивидуально. Чаще всего встречается папиллярный рак щитовидной железы, который развивается медленно и характеризуется благоприятным прогнозом. Однако при некоторых опухолях щитовидной железы прогноз крайне неблагоприятный.

A. Признаки доброкачественности узла щитовидной железы

1. Многоузловой зоб.
2. Диффузный зоб.
3. Доброкачественные узлы щитовидной железы и отсутствие рака щитовидной железы в семейном анамнезе.
4. Высокий титр антитиреоидных антител (хронический лимфоцитарный тиреоидит).
5. Повышенный уровень ТТГ.
6. Кистозная структура узла.
7. Уменьшение узла при лечении левотироксином.
8. Отсутствие признаков злокачественного перерождения при аспирационной биопсии.

B. Признаки злокачественности узла щитовидной железы

1. Одиночный узел.
2. Холодный узел по данным сцинтиграфии (см. гл. 30, п. П.Б.4).
3. Облучение головы или шеи в прошлом.
4. В семейном анамнезе случаи рака щитовидной железы, МЭН типа Па (медулярный рак щитовидной железы, гиперпаратиреоз и феохромоцитомы) или кауденовской болезни.
5. Рак другой доли щитовидной железы в анамнезе.
6. Мужской пол и возраст моложе 40 лет.
7. Быстрый рост узла.
8. Плотный узел при пальпации.
9. Солидный или смешанный солидно-кистозный узел при УЗИ.
10. Пальпируемые лимфоузлы на стороне поражения.
11. Дисфагия, охриплость голоса.
12. Опухолевые клетки или клетки с косвенными признаками злокачественного перерождения при аспирационной биопсии.

B. Рак щитовидной железы возникает у 5—7% больных после облучения головы и шеи. Риск рака щитовидной железы особенно велик, когда доза облучения, поглощенная щитовидной железой, находится в пределах 0,065—30 Гр. Низкодозовая лучевая терапия также повышает риск опухолей паращитовидных, слюнных и молочных желез.

Г. У 40% больных с одиночным узлом щитовидной железы, ранее получавших низкодозовую лучевую терапию, имеется рак щитовидной железы. В 60% случаев именно этот узел является злокачественной опухолью, а в 40% она локализуется в другом участке щитовидной железы.

Д. У большинства больных с узлами щитовидной железы сохраняется эутиреоз. Для оценки функции щитовидной железы определяют уровень ТТГ в сыворотке (самый чувствительный метод). При гипотиреозе уровень ТТГ повышен, при тиреотоксикозе — снижен.

Е. Доброкачественные новообразования щитовидной железы: коллоидный узел, инволютивный узел, аденома, киста, узлы (очаги воспаления) при подостром и хроническом тиреоидите.

Ж. Злокачественные новообразования щитовидной железы: дифференцированный рак (папиллярный, папиллярно-фолликулярный и фолликулярный), рак из клеток Гюртле, медуллярный рак, недифференцированный рак, лимфосаркома, тератома, плоскоклеточный рак, а также метастазы других опухолей.

II. Обследование. При одиночных узлах и многоузловом зобе с одним растущим узлом показаны определение уровня ТТГ в сыворотке и аспирационная биопсия узла с последующим цитологическим исследованием. Злокачественные новообразования удаляют, при доброкачественных можно ограничиться диспансерным наблюдением. Если при цитологическом исследовании узла обнаружены фолликулярные структуры, показана сцинтиграфия щитовидной железы с изотопами йода или ^{99m}Tc-пертехнетатом. Если при сцинтиграфии фолликулярный узел выглядит горячим, продолжают наблюдение; если узел холодный и имеет размеры более 2 см, его надо удалить. Такой подход безопасен и дешев, но неприменим для больных, которые ранее получали лучевую терапию. У таких больных новообразования щитовидной железы множественные и поэтому при обнаружении одиночного холодного узла показана тиреоэктомия.

III. Хирургическое лечение

А. Показания

1. Растущий узел.
2. Облучение головы и шеи или лучевая терапия болезнью щитовидной железы в анамнезе.
3. Очень плотный узел.
4. Злокачественное или подозрительное новообразование при цитологическом исследовании.

Минимальный объем операции — резекция доли, в которой находится подозрительный узел (гемитиреоэктомия), и перешейка.

Б. Множественные узлы. Назначают супрессивную терапию левотироксином, 200 мкг/сут внутрь в течение 3—6 мес. Проводят аспирационную биопсию (иглой 23 G) всех подозрительных участков и узлов в пределах многоузлового зоба с последующим цитологическим исследованием. Через 3—6 мес лечения левотироксином размеры доброкачественных узлов должны уменьшиться на 50% и более. Уменьшение узлов происходит примерно у половины больных. В таких случаях супрессивную терапию продолжают. Если размеры узла не уменьшаются, проводят повторную биопсию; если узел увеличился — его удаляют. Надежный метод оценки размеров узла — УЗИ с частотой излучения 10 МГц. Кроме того, об уменьшении узла можно судить по снижению уровня тиреоглобулина в сыворотке.

В. Одиночный узел. Если цитологическое исследование свидетельствует о доброкачественности узла, внутрь назначают левотироксин, 150—200 мкг/сут. Если при сцинтиграфии выявлен теплый или горячий узел, также назначают левотироксин. Если при цитологическом исследовании выявлено злокачественное или подозрительное новообразование, необходима операция.

Г. Больные, ранее получавшие лучевую терапию. Из-за высокого риска рака щитовидной железы (примерно 40%) показано удаление любого пальпируемого узла.

Проводят тиреоэктомию, субтотальную резекцию щитовидной железы либо гемитиреоэктомию с резекцией перешейка и последующей супрессивной терапией левотироксином.

Д. Объем операции. Вопрос об объеме операции при подозрительных узлах щитовидной железы до сих пор остается спорным. При любом подозрительном новообразовании (за исключением мелких узлов, локализованных в перешейке) нужна как минимум гемитиреоэктомия с резекцией перешейка. Лишь при локализации узла в перешейке можно ограничиться экономной резекцией с последующей биопсией. При дифференцированном раке щитовидной железы, особенно если размеры опухоли превышают 1,5 см, субтотальная резекция щитовидной железы и тиреоэктомия надежнее, однако частота осложнений после таких вмешательств выше, чем после гемитиреоэктомии. Тиреоэктомия оправдана только при медуллярном раке. Кроме того, к ней прибегают при дифференцированном раке щитовидной железы, если риск осложнений (гипопаратиреоза и повреждения возвратного гортанного нерва) оценивается менее чем в 2%. Преимущества тиреоэктомии:

1. Удаление всех опухолевых клеток.
2. Возможность применения изотопов йода для уничтожения метастазов.
3. Меньшая частота рецидивов.
4. Не нужна супрессивная терапия левотироксином.
5. Исключена возможность трансформации дифференцированного рака в недифференцированный.

Если папиллярный или папиллярно-фолликулярный рак не выходит за пределы доли щитовидной железы, можно ограничиться гемитиреоэктомией с резекцией перешейка; эта операция дает хорошие отдаленные результаты. При наличии пальпируемых лимфоузлов показано футлярно-фасциальное иссечение шейных лимфоузлов с сохранением грудино-ключично-сосцевидной мышцы и внутренней яремной вены.

Е. Другие способы лечения

1. После операции всем больным с дифференцированным раком щитовидной железы внутрь назначают **тиреоидные гормоны** в дозах, достаточных для подавления секреции ТТГ: левотироксин, 150—250 мкг/сут, либо лиотиронин, 75—100 мкг/сут.
2. Для выявления остаточной опухолевой ткани и метастазов после операции применяют обзорную сцинтиграфию с изотопами йода. Для разрушения метастазов и оставшейся ткани щитовидной железы используют ^{131}I .
3. **Показания к назначению ^{131}I**
 - а. Дифференцированный рак щитовидной железы, если размер опухоли превышает 2 см.
 - б. Множественные опухоли.
 - в. Опухоль простирается до границы резекции.
 - г. Инвазивный рост опухоли.
 - д. Метастазы в регионарные лимфоузлы или отдаленные метастазы.
4. **Показания к лучевой терапии**
 - а. Инвазивный рост опухоли или метастазирующий рак щитовидной железы, клетки которого не поглощают ^{131}I .
 - б. Отдаленные метастазы.
 - в. Недифференцированный рак щитовидной железы.
 - г. Неоперабельный медуллярный рак.

5. Химиотерапию применяют при неоперабельных опухолях, рецидивах и при недифференцированном раке щитовидной железы. Наилучшие результаты дает **доксорубин**. Химиотерапию обычно сочетают с лучевой терапией.

Ж. Последующее наблюдение

1. Обследования проводят 1—2 раза в год. Обращают внимание на боль в костях, кашель, головную боль. Тщательно пальпируют шею в поисках объемных образований и увеличенных лимфоузлов.
2. Через 3 мес после тиреоэктомии больным, у которых размеры опухоли превышали 2 см, проводят обзорную сцинтиграфию с изотопами йода. Для того чтобы повысить уровень ТТГ в сыворотке, за 6 нед до исследования отменяют левотироксин и переводят больного на лиотиронин; через 4 нед отменяют лиотиронин; еще через 2 нед проводят обзорную сцинтиграфию. Возможны и другие схемы подготовки к исследованию (см. гл. 30, п. III.Г.1). Если поглощение йода отсутствует и нет других признаков рецидива, необходимость в повторных исследованиях отпадает.
3. Чтобы выяснить, получает ли больной достаточное количество тиреоидных гормонов, определяют уровень ТТГ в сыворотке.
4. Самый надежный маркер рецидивов и метастазов рака щитовидной железы — уровень тиреоглобулина в сыворотке. Если он возрастает, показана повторная обзорная сцинтиграфия. При медуллярном раке определяют базальный уровень кальцитонина в сыворотке и проводят пробы со стимуляцией пентагастрином или кальцием; кроме того, определяют раково-эмбриональный антиген.
5. Больным раком щитовидной железы показана ежегодная рентгенография грудной клетки для выявления метастазов в легких. Обзорная сцинтиграфия ненадежна, поскольку только 60% легочных метастазов поглощают йод.

3. Прогноз. При дифференцированном раке (папиллярном, папиллярно-фолликулярном, фолликулярном) прогноз благоприятный. Выделяют четыре стадии развития таких опухолей (классификация ДеГрута):

1. **Стадия 1:** опухоль не выходит за пределы щитовидной железы.
2. **Стадия 2:** поражены щитовидная железа и регионарные лимфоузлы.
3. **Стадия 3:** опухоль прорастает в окружающие ткани.
4. **Стадия 4:** отдаленные метастазы.

Прогноз зависит от стадии заболевания и от возраста больного (менее благоприятный у мужчин старше 40 лет и женщин старше 50 лет). При дифференцированном раке выживаемость в течение 15 лет составляет 80%. При медуллярном раке щитовидной железы прогноз значительно хуже; выживаемость в течение 5 лет составляет 50%. При недифференцированном раке щитовидной железы прогноз крайне неблагоприятный.

Тиреотоксикоз

IV. Общие сведения. Самые частые причины тиреотоксикоза — диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса), многоузловой токсический зоб и токсическая аденома щитовидной железы. Более редкие причины — передозировка тиреоидных гормонов; подострый гранулематозный тиреоидит; Т₄- и Т₃-секретирующая тератома яичника; пузырьный занос и хориокарцинома; ТТГ-секретирующая аденома гипофиза. При диффузном токсическом зобе кроме поражения щитовидной железы наблюдаются экзофтальм, претибиальная микседема и поражения пальцев (симптом барабанных палочек). При других формах тиреотоксикоза эти проявления отсутствуют.

А. Симптомы: нервозность, эмоциональная неуравновешенность, быстрая утомляемость, потливость, непереносимость жары, сердцебиение, частый стул, полиурия, нарушения

менструального цикла, бесплодие, резь в глазах, похудание, мышечная слабость, выпадение волос вплоть до алопеции, гинекомастия. При физикальном исследовании: кожа горячая и влажная, зоб, тахикардия, мерцательная аритмия, усиление ахиллова рефлекса.

Б. Лабораторная диагностика. Обычно повышены общий T_3 , общий T_4 , свободный T_4 , поглощение T_3 смолой, уровень тиреоглобулина, титр антитиреоидных антител и поглощение радиоактивного йода щитовидной железой. Базальный уровень ТТГ снижен; в стимуляционной пробе с тиролиберином реакция на тиролиберин отсутствует или ослаблена; в супрессивной пробе с T_3 (лиотиронин, 100 мкг/сут в течение 1 нед) уровень общего T_4 и поглощение радиоактивного йода щитовидной железой не снижаются или снижаются незначительно. Другие признаки: низкий уровень холестерина в плазме, лимфоцитоз, гиперкальциурия, изредка — гиперкальциемия.

V. Дифференциальная диагностика. Клиническую картину тиреотоксикоза иногда имитируют невроз тревоги, феохромоцитома, анемия и цирроз печени. Диагноз тиреотоксикоза подтверждается наличием зоба, тахикардией в покое, повышенным уровнем T_3 и повышенным поглощением радиоактивного йода щитовидной железой. При подостром тиреоидите, передозировке тиреоидных гормонов и T_4 - и T_3 -секретирующей тератоме яичника поглощение радиоактивного йода щитовидной железой снижено; при диффузном токсическом зобе, многоузловом токсическом зобе и токсической аденоме щитовидной железы этот показатель повышен.

VI. Лечение. Для лечения тиреотоксикоза используют антитиреоидные средства, ^{131}I или субтотальную резекцию щитовидной железы. Антитиреоидные средства эффективны при небольшом зобе и легком тиреотоксикозе; при крупном зобе требуется ^{131}I или хирургическое вмешательство. Подготовка больного к радикальному лечению обязательно включает применение антитиреоидных средств.

А. Антитиреоидные средства

1. Назначают внутрь пропилтиоурацил, по 100—150 мг каждые 6 ч, или тиамазол, по 10—30 мг каждые 8 ч.
2. Через 18 мес лечения примерно у 30% больных функция щитовидной железы нормализуется и после отмены препарата сохраняется эутиреоз. По мере восстановления функции щитовидной железы дозы антитиреоидных средств постепенно уменьшают.
3. Антитиреоидные средства иногда вызывают агранулоцитоз. Каждого больного предупреждают, что при повышении температуры и появлении боли в горле надо прекратить прием препарата и обратиться к врачу. Если число лейкоцитов падает ниже 4500 мкл^{-1} , а содержание гранулоцитов — ниже 45%, антитиреоидные средства отменяют.
4. При подготовке больных с тяжелым тиреотоксикозом к операции применяют пропранолол (по 5—40 мг внутрь 4 раза в сутки). Прием препарата продолжают и в течение нескольких суток после тиреоэктомии, так как $T_{1/2}$ для T_4 составляет 1 нед (препарат медленно выводится из организма). Пропранолол противопоказан при бронхиальной астме и сердечной недостаточности.

Б. Лечение ^{131}I

1. Этот способ лечения применяют у больных старше 45 лет с небольшим зобом, при рецидивирующем зобе и у больных с высоким риском рака щитовидной железы.
2. ^{131}I противопоказан беременным, детям (за редкими исключениями) и больным с холодным узлом в диффузно увеличенной щитовидной железе (вероятность рака щитовидной железы составляет 25%).

3. Практически у всех больных, получавших ^{131}I , в конце концов развивается гипотиреоз. Риск развития гипотиреоза в первый год после лечения зависит от дозы ^{131}I . В дальнейшем частота гипотиреоза возрастает примерно на 3% в год независимо от введенной дозы.

В. Субтотальная резекция щитовидной железы

1. Это метод выбора для молодых больных, у которых медикаментозное лечение неэффективно (в том числе для детей и беременных); для больных с крупным диффузным или узловым зобом (с высоким поглощением радиоактивного йода щитовидной железой) и для больных с деменцией и другими психическими расстройствами, которые вряд ли будут регулярно принимать антитиреоидные препараты. Субтотальная резекция щитовидной железы — наилучший метод лечения диффузного токсического зоба при условии, что операцию проводит опытный хирург.
2. В предоперационном периоде необходимо нормализовать уровень тиреоидных гормонов с помощью антитиреоидных средств. За 10 сут до операции назначают также препараты йода (насыщенный раствор йодида калия или раствор Люголя, по 3 капли 2 раза в сутки).
3. Осложнения субтотальной тиреоэктомии включают гипопаратиреоз и повреждение возвратного гортанного нерва, что приводит к охриплости голоса (в 1% случаев). Примерно у 15% больных после операции развивается гипотиреоз, а у 5% — рецидив тиреотоксикоза. Частота осложнений зависит от объема оставшейся ткани щитовидной железы.
4. Следует оставлять не более 4—8 г ткани щитовидной железы. У детей во избежание рецидива тиреотоксикоза объем оставшейся ткани должен быть еще меньше.

VII. Тиреотоксический криз

А. Это лавинообразное нарастание проявлений тиреотоксикоза из-за резкого повышения уровня T_3 и T_4 . Симптомы: высокая лихорадка, тахикардия, рвота, понос, психомоторное возбуждение, размашистый тремор, сердечная недостаточность с высоким сердечным выбросом. Провоцирующие факторы: инфекции, хирургические вмешательства, травмы.

Б. Лечение:

1. Устранение причины криза.
2. Пропранолол: под контролем ЭКГ в/в струйно медленно вводят 1—2 мг, затем переходят к инфузии со скоростью 50—100 мкг/мин (общая доза 2—10 мг). Улучшение обычно наступает через 10 мин; эффект сохраняется 3—4 ч.
3. Йодид натрия, 1—2 г в/в каждые 8 ч, блокирует высвобождение тиреоидных гормонов.
4. Пропилтиоурацил, по 300 мг внутрь каждые 6 ч. Препарат подавляет превращение T_4 в T_3 в периферических тканях, а также синтез тиреоидных гормонов.
5. Ингаляция кислорода, инфузионная терапия, транквилизаторы, охлаждающие процедуры и парацетамол (аспирин противопоказан), глюкокортикоиды (гидрокортизон, 300 мг/сут в/в).

VIII. Тяжелый экзофтальм

А. Уточняют диагноз: выясняют, действительно ли экзофтальм обусловлен диффузным токсическим зобом.

Б. Лечение

1. Назначают антитиреоидные средства для нормализации уровней T_3 и T_4 .

2. Оценивают степень смещения глазных яблок и отека конъюнктивы, проверяют остроту зрения.
3. Приподнимают изголовье кровати, назначают глазные капли с гипромеллозой, защищают глаза от света и пыли (темные очки или повязка).
4. Назначают глюкокортикоиды (преднизон, 60 мг/сут внутрь, не дольше 6 нед).
5. Другие методы лечения: облучение глазниц, латеральная блефарорафия, хирургическая декомпрессия глазницы.

IX. Тиреотоксикоз у беременных. Лечение всегда начинают с антитиреоидных средств. После достижения эутиреоза либо продолжают медикаментозное лечение, используя минимальные дозы препаратов, либо прибегают к субтотальной резекции щитовидной железы. Операцию проводят во II триместре беременности. Хирургическое вмешательство рекомендуется тем больным, которые не соблюдают предписаний врача; при резистентности к антитиреоидным средствам (для достижения эутиреоза требуются слишком большие дозы препаратов); при побочных реакциях на препараты. Лечение ^{131}I противопоказано.

Другие заболевания щитовидной железы

X. Тиреоидит (см. также гл. 29). Различают острый (бактериальный) тиреоидит, подострый (гранулематозный или лимфоцитарный) тиреоидит и хронический (лимфоцитарный или фиброзный) тиреоидит.

A. Острый тиреоидит сопровождается лихорадкой, болью и отеком железы. Диагноз устанавливают с помощью аспирационной биопсии. Лечение — дренирование щитовидной железы и антибиотики.

Б. Подострые тиреоидиты протекают бессимптомно либо сопровождаются болью, отеком железы, слабостью и общим недомоганием. Часто развивается преходящий тиреотоксикоз. Характерны повышение СОЭ, уровней гамма-глобулинов и тиреоидных гормонов в сыворотке, снижение или отсутствие поглощения радиоактивного йода щитовидной железой. Заболевание проходит самопроизвольно и не требует хирургического вмешательства. Для лечения используют аспирин, иногда глюкокортикоиды.

В. Хронический лимфоцитарный тиреоидит проявляется зобом, а у 25% больных — гипотиреозом. Иногда в щитовидной железе пальпируется одиночный узел. Жалобы на удушье, дисфагию и боль редки. Характерен высокий титр антитиреоидных антител. Хирургическое вмешательство показано при выраженных местных симптомах, появлении подозрительного одиночного узла (риск рака щитовидной железы) и при быстром увеличении размеров железы (риск лимфосаркомы).

Г. Редкая форма хронического тиреоидита — **хронический фиброзный тиреоидит** (тиреоидит Риделя). Заболевание нередко имитирует недифференцированный рак щитовидной железы, поскольку железа приобретает плотную, «деревянистую» консистенцию, а процесс распространяется на прилежащие мышцы.

XI. Пороки развития щитовидной железы. При нарушениях эмбрионального развития щитовидной железы возможно образование зоба корня языка (эктопической щитовидной железы) и щитовидно-язычной кисты (срединной кисты шеи), которые могут быть расположены в любом месте по ходу щитовидно-язычного протока, начиная от слепого отверстия языка. Щитовидно-язычную кисту нередко приходится удалять — по косметическим соображениям, при инфицировании или для постановки гистологического диагноза. В 1% случаев при гистологическом исследовании выявляют папиллярный или плоскоклеточный рак. Зоб корня языка бывает трудно гистологически отличить от метастазов рака щитовидной железы. Зоб корня языка и щитовидно-язычная киста всегда

располагаются по средней линии шеи, тогда как метастазы рака в лимфоузлы располагаются латерально.

Гиперпаратиреоз и гиперкальциемия

XII. Общие сведения. Распространенность гиперпаратиреоза составляет примерно 1:700; это самая частая причина гиперкальциемии. Остальные причины гиперкальциемии перечислены в табл. 47.1. У госпитализированных больных среди причин гиперкальциемии на первом месте стоят злокачественные новообразования; более чем у 80% больных обнаруживают крупную первичную опухоль либо метастазы в кости. Диагноз гиперпаратиреоза устанавливают по увеличению концентраций кальция и ПТГ в сыворотке либо путем исключения других причин гиперкальциемии.

XIII. Клиническая картина. Проявления гиперпаратиреоза неспецифичны и разнообразны. Многие больные подолгу лечатся от почечной колики, остеодистрофии, желудочно-кишечных нарушений, депрессии, мышечной слабости. Типичны жалобы на полидипсию, полиурию, никтурию, запоры, нарастающую утомляемость, боли в мышцах и костях. Гиперпаратиреозу часто сопутствуют артериальная гипертензия, мочекаменная болезнь, нефрокальциноз, подагра, псевдоподагра, хондрокальциноз, язвенная болезнь, панкреатит. Изредка заболевание носит семейный характер. В этом случае гиперпаратиреоз является одним из проявлений МЭН типа I (опухоль паращитовидных желез, островков поджелудочной железы и гипофиза) или МЭН типа IIa (медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитома и опухоли паращитовидных желез). У больных МЭН, как правило, отмечается гиперплазия всех четырех паращитовидных желез, тогда как у больных с приобретенным гиперпаратиреозом (85% всех случаев гиперпаратиреоза) поражена лишь одна железа (аденома).

XIV. Диагностика

А. Анамнез. Обследуя больного с гиперкальциемией, нужно учитывать все возможные причины этого состояния (см. табл. 47.1). Выясняют:

1. Как давно появились симптомы гиперкальциемии.
2. Не злоупотреблял ли больной молочными продуктами; не принимал ли чрезмерные количества витаминов D и A, антацидов, питьевой соды, диуретиков, лития.
3. Нет ли в анамнезе артериальной гипертензии, мочекаменной болезни, язвенной болезни, подагры, панкреатита; нет ли боли в костях, сердцебиения, похудания.

Если симптомы гиперкальциемии отмечаются в течение года и более, весьма вероятен гиперпаратиреоз; если же симптомы появляются внезапно и быстро нарастают, причиной скорей всего является злокачественное новообразование.

Б. Физикальное исследование мало что дает для диагностики первичного гиперпаратиреоза, но помогает исключить другие причины гиперкальциемии. У 35% больных выявляют артериальную гипертензию. У 5% больных пальпируются паращитовидные железы и отмечается лентовидная кератопатия. У больных, поступивших с гиперкальциемическим кризом, паращитовидные железы пальпируются в 40% случаев.

В. Лабораторная диагностика (см. табл. 47.2). Поскольку гиперкальциемия иногда носит перемежающийся (приступообразный) характер, кровь для исследований берут несколько раз. Обязательно определяют ПТГ, АМК, концентрации фосфата, хлорида, белка, мочевой кислоты и креатинина и активность щелочной фосфатазы в сыворотке; проводят рентгенографию грудной клетки, общий анализ мочи и измеряют концентрацию кальция в моче.

1. Низкий уровень **фосфата в сыворотке** у больного с гиперкальциемией позволяет заподозрить первичный гиперпаратиреоз. Гипофосфатемия (уровень фосфата

- < 0,8 ммоль/л) встречается у половины больных первичным гиперпаратиреозом; у другой половины уровень фосфата находится на нижней границе нормы (0,8—0,96 ммоль/л). Гипофосфатемия также встречается при тяжелой паранеопластической гиперкальциемии. Повышенный уровень фосфата в сыворотке означает иную, не связанную с патологией паращитовидных желез причину гиперкальциемии.
2. При первичном гиперпаратиреозе повышен уровень **хлорида в сыворотке**: у 40% больных > 107 мэкв/л, у остальных > 102 мэкв/л. ПТГ усиливает канальцевую секрецию бикарбоната, что приводит к гиперхлоремическому ацидозу. Если отношение хлорид/фосфат ≥ 33 , следует заподозрить первичный гиперпаратиреоз. Для паранеопластической гиперкальциемии, саркоидоза, синдрома Бернетта и гипервитаминоза D характерен метаболический алкалоз.
 3. У большинства больных первичным гиперпаратиреозом **повышен уровень ПТГ** в сыворотке. При гиперкальциемии, обусловленной другими причинами, уровень ПТГ снижен (когда измеряют ПТГ_{1–84}). При паранеопластической гиперкальциемии, как правило, повышен уровень ПТГ-подобных пептидов, а уровень самого ПТГ в сыворотке снижен. Солидные опухоли крайне редко секретируют ПТГ (за исключением рака паращитовидных желез).
 4. У 10% больных первичным гиперпаратиреозом повышена активность **щелочной фосфатазы** (признак поражения костей). При рентгенографии кистей у них обнаруживают субпериостальную резорбцию костной ткани (она особенно заметна на лучевой поверхности средней фаланги указательного пальца). Если активность щелочной фосфатазы резко повышена, а признаков субпериостальной резорбции нет, нужно искать другую причину гиперкальциемии. Для того чтобы установить источник щелочной фосфатазы, определяют активность 5'-нуклеотидазы и лейцинаминопептидазы (ферменты печени, отсутствующие в костной ткани), а также биохимические показатели функции печени.
 5. Для исключения семейной доброкачественной гиперкальциемии определяют суточную **экскрецию кальция с мочой**. Для этого заболевания характерна гипокальциурия (< 60 мг кальция в суточной порции мочи), хотя уровень ПТГ в сыворотке бывает повышенным. Гиперкальциемия не сопровождается тяжелыми последствиями, и паратиреозэктомия ее не устраняет.
 6. СОЭ при первичном гиперпаратиреозе нормальная, а в остальных случаях может быть повышена.
 7. Другие исследования: определение нефрогенного цАМФ (разности концентраций цАМФ в моче и плазме), экскреторная урография, пробы с дексаметазоном, биопсия кости, определение уровня 1,25(OH)₂D₃. Необходимость в этих исследованиях возникает редко.

XV. Лечение

А. Показания к паратиреозэктомии. Операция показана при гиперпаратиреозе, который проявляется клинически, а также всем больным, у которых концентрация Ca²⁺ в сыворотке на 0,25—0,4 ммоль/л превышает верхнюю границу нормы. Многие врачи предпочитают операцию и при бессимптомном первичном гиперпаратиреозе. Паратиреозэктомия не входит в число неотложных хирургических вмешательств; ее проводят после того, как установлен и окончательно подтвержден диагноз. Беременных с первичным гиперпаратиреозом оперируют во II триместре. При гиперкальциемическом кризе операцию начинают немедленно после подтверждения диагноза (предварительно восстанавливают объем внеклеточной жидкости и нормализуют диурез).

Б. Медикаментозное лечение гиперкальциемии. При гиперкальциемическом кризе лечение начинают с инфузионной терапии. После восстановления объема внеклеточной жидкости и устранения гипокалиемии следует установить причину гиперкальциемии и, если нет почечной недостаточности, назначить фуросемид (для усиления экскреции кальция). Во многих случаях инфузионная терапия (до 8 л/сут) и фуросемид в/в (по 100 мг 2 раза в сутки) позволяют нормализовать концентрацию кальция в крови. Независимо от причины гиперкальциемии, эффективны короткие курсы пликсамицина (25 мкг/кг/сут в/в), кальцитонина (4 ед/кг п/к каждые 12 ч), фосфата калия или фосфата натрия (в/в). При надпочечниковой недостаточности, гипервитаминозах А и D, а также при саркоидозе назначают глюкокортикоиды. Для длительного лечения назначают фосфат калия или натрия внутрь. Препараты можно принимать, пока уровень фосфата в сыворотке остается в пределах нормы (или даже несколько превышает верхнюю границу нормы) и сохраняется нормальная функция почек. Для лечения пожилых женщин иногда используют эстрогены в сочетании с фуросемидом и фосфатами. У некоторых больных весьма эффективны дифосфонаты.

В. Топическая диагностика. Даже опытному врачу удается установить локализацию опухоли паращитовидных желез в предоперационном периоде лишь у 75% больных. Для этой цели используют УЗИ с частотой излучения 10 МГц, КТ и субтракционную сцинтиграфию с ^{201}Tl и $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Все эти методы информативны при крупных опухолях, но, к сожалению, часто бессильны при гиперплазии паращитовидных желез. Поскольку опытный хирург в 95% случаев излечивает первичный гиперпаратиреоз без предварительной топической диагностики, эти исследования необязательны. Они показаны больным, которые ранее перенесли хирургическое вмешательство на паращитовидных железах или на щитовидной железе. Инвазивные методы исследования — ангиографию, субтракционную ангиографию и флебографию (селективную катетеризацию непарного щитовидного сплетения) — применяют только после безуспешной операции на паращитовидных железах. Аспирационная биопсия, проводимая под контролем УЗИ или КТ, с последующим цитологическим исследованием позволяет уточнить природу найденных объемных образований. Кроме того, в полученном при биопсии материале определяют ПТГ.

Г. Объем операции

1. Большинство хирургов прибегают к ревизии всех четырех паращитовидных желез.
 - а.** Если находят единичную аденому, что имеет место у 85% больных первичным гиперпаратиреозом, удаляют пораженную железу и исследуют остальные. Допустима биопсия одной или нескольких оставшихся паращитовидных желез и даже удаление одной здоровой железы.
 - б.** При гиперплазии всех желез (12% случаев) удаляют три железы и проводят субтотальную резекцию четвертой, наименьшей по размеру и наиболее доступной железы, оставляя примерно 50 мг ткани (вес нормальной железы). У таких больных размеры желез могут быть самыми различными.
 - в.** Если поражены не все, а несколько желез (4% случаев), пораженные железы удаляют, а остальные подвергают биопсии и маркируют.
 - г.** При МЭН типа I и при гиперплазии всех паращитовидных желез вследствие первичного или вторичного гиперпаратиреоза некоторые эндокринологи удаляют все железы и проводят немедленную аутотрансплантацию ткани одной из желез. Мы прибегаем к такой операции только при хроническом тяжелом гиперпаратиреозе, а также у грудных детей с врожденным гиперпаратиреозом.
 - д.** Беременных оперируют во II триместре беременности.

- е. Если опухоль прорастает в окружающие ткани, следует заподозрить рак паращитовидных желез. Пораженную железу удаляют вместе с окружающими тканями, включая долю щитовидной железы. Рак паращитовидных желез нужно исключить у каждого больного с тяжелой гиперкальциемией и пальпируемой паращитовидной железой.
- 2. Осложнения** паратиреоэктомии включают кровотечение, повреждение возвратного гортанного нерва, гипокальциемию, инфекции и, изредка — гипомагниемия. Они возникают менее чем у 2% больных. У больных, страдавших до операции тяжелой гиперкальциемией с выраженной остеопенией, может развиваться **синдром голодных костей** — тяжелая гипокальциемия, вызванная быстрым поглощением кальция остеобластами.
- 3. Результаты паратиреоэктомии.** В 75% случаев операция позволяет полностью или частично избавиться от артралгии, боли в костях, почечных колик, утомляемости, мышечной слабости, язвенной болезни. Нормализуются уровни кальция, фосфата и ПТГ в сыворотке, активность щелочной фосфатазы в сыворотке; снижается уровень нефрогенного цАМФ; прекращается субпериостальная резорбция костной ткани, уменьшается остеопороз, снижается экскреция кальция с мочой.

Вторичный гиперпаратиреоз

XVI. Общие сведения. Чаще всего вторичный гиперпаратиреоз развивается при ХПН, но может возникнуть при гипокальциемии любой этиологии, например при нарушении всасывания кальция в кишечнике.

А. Медикаментозная профилактика гиперпаратиреоза при ХПН

1. Назначают диету с низким содержанием фосфора и прием антацидов, связывающих фосфаты в кишечнике (карбонат кальция или гидроксид алюминия).
2. Назначают препараты кальция внутрь; если проводят диализ, повышают концентрацию кальция в диализате до 3,5 мэкв/л.
3. Кальцитриол, по 0,25—1 мкг внутрь 2 раза в сутки.

Б. Показания к хирургическому вмешательству

1. Произведение кальций × фосфат (произведение сывороточных концентраций кальция и фосфата, выраженных в мг%) > 70.
2. Прогрессирующая почечная остео дистрофия с болями в костях.
3. Мучительный зуд.
4. Обызвествление мягких тканей.
5. Концентрация кальция в сыворотке > 2,75 ммоль/л на фоне резко повышенного уровня ПТГ_{1–84}.
6. Кальцифилаксия.

XVII. Хирургическое лечение

А. Накануне операции проводят **гемодиализ** для коррекции водно-электролитных нарушений и снижения уровня калия.

Б. Объем операции. Удаляют три паращитовидные железы и проводят субтотальную резекцию четвертой, наиболее доступной железы, оставляя 50—60 мг ткани. Почти у 15% таких больных имеется пятая, эктопическая паращитовидная железа, расположенная в тимусе, который также следует удалить. Гистологическое подтверждение диагноза (выявление гиперплазии) обязательно. Менее предпочтительный способ — удаление всех желез с ауто трансплантацией части ткани. 15 кусочков одной железы, каждый размером 1 мм, помещают в мышечные карманы, формируемые на предплечье.

В. После операции у больных нередко развиваются гипокальциемия и тетания — из-за малого остатка паратиреоидной ткани и кальциевого голодания костей, которое ведет к активному поглощению кальция остеобластами. Назначают внутрь кальцитриол, по 0,25—1 мкг 2 раза в сутки, а также препараты кальция.

Г. Осложнения: кровотечение, гипопаратиреоз, повреждение возвратного гортанного нерва, инфекции и гиперкалиемия (вплоть до остановки дыхания). Все осложнения, за исключением гипокальциемии, встречаются редко.

Д. Прогноз после успешной операции благоприятный. Исчезают боли в костях и зуд, состояние больного улучшается. Нужно поддерживать положительный баланс кальция с помощью витамина D, иначе гиперпаратиреоз может рецидивировать. У некоторых больных с вторичным гиперпаратиреозом возникают боли в костях и развивается остеомалация; причиной обычно служит отложение в костях алюминия. Уровень ПТГ у таких больных повышен в значительно меньшей степени, чем при фиброзно-кистозном остите.

Надпочечники

XVIII. Общие сведения. Опухоли коры надпочечников вызывают синдром Кушинга или гиперальдостеронизм. Синдром Кушинга может быть вызван и АКТГ-секретирующей опухолью аденогипофиза. Опухоли из мозгового вещества или хромаффинных параганглиев симпатического ствола (феохромоцитомы) приводят к избытку катехоламинов. Гормонально-активные опухоли надпочечников могут секретировать как один, так и несколько гормонов. Иногда опухоли надпочечников бывают гормонально-неактивными. Многие гормонально-неактивные опухоли обнаруживают случайно, во время КТ, МРТ или УЗИ. Если опухоль не проявляется клинически, не секретировать гормоны и не превышает в диаметре 4 см, хирургическое вмешательство необязательно. Показано диспансерное наблюдение и КТ 2 раза в год. Хирургическое вмешательство — адреналэктомия — требуется при гормонально-активных (как злокачественных, так и доброкачественных), растущих, смешанных и гормонально-неактивных опухолях диаметром более 4 см.

XIX. Первичный гиперальдостеронизм. Это заболевание служит причиной 1% всех случаев артериальной гипертонии. У женщин первичный гиперальдостеронизм встречается вдвое чаще, чем у мужчин. Заболевание нужно исключить у каждого больного с артериальной гипертонией, особенно если она сопровождается мышечной слабостью, полидипсией, головными болями и гипокалиемией. При первичном гиперальдостеронизме повышенная секреция альдостерона обусловлена новообразованием надпочечников. В 75% случаев это **альдостерома** (альдостеронсекретирующая аденома надпочечников), в 25% — гиперплазия коры надпочечника и очень редко — рак надпочечников. Секреция альдостерона выходит из-под контроля ренин-ангиотензиновой системы и АКТГ; избыток альдостерона приводит к задержке натрия, потере калия и подъему АД.

Вторичный гиперальдостеронизм развивается при лечении диуретиками, почечной недостаточности, злокачественной артериальной гипертонии, сердечной недостаточности, циррозе печени, а также на фоне приема пероральных контрацептивов. В этом случае секреция альдостерона усиливается в ответ на повышение активности ренин-ангиотензиновой системы. При первичном гиперальдостеронизме АРП снижена, при вторичном — повышена.

А. Диагностика

1. Клиническая картина: артериальная гипертония, головная боль, мышечная слабость, полидипсия, полиурия, никтурия, утомляемость, парестезия. Отеков нет.

2. Лабораторная диагностика. Для первичного гиперальдостеронизма характерны гипокалиемия, протеинурия, алкалоз, нормальное или повышенное содержание натрия и пониженное содержание хлорида и магния в сыворотке. Повышенный уровень альдостерона в сыворотке и моче, повышенный уровень 18-гидрокортикостерона в сыворотке и пониженная АРП подтверждают диагноз. Если диагноз все еще неясен, проводят пробу с изотоническим раствором NaCl или ортостатическую пробу с фуросемидом (см. гл. 12, п. XV.A и приложение А, п. XVIII). Перед обследованием отменяют диуретики и назначают диету с высоким содержанием натрия. В течение 4 сут больной должен получать по 1—2 г поваренной соли с каждым приемом пищи. Если развивается гипокалиемия, определяют уровень альдостерона в моче и сыворотке. При первичном гиперальдостеронизме высокая концентрация калия в моче (более 30—40 мэкв/л) сохраняется даже на фоне гипокалиемии. Другие признаки первичного гиперальдостеронизма:

- а.** На фоне диеты с высоким содержанием натрия (2 г с каждым приемом пищи в течение 3—4 сут) уровень альдостерона в сыворотке не падает; а на фоне диеты с низким содержанием натрия 4-часовая ходьба (ортостатическая проба) не приводит к повышению АРП.
- б.** Суточная экскреция альдостерона с мочой превышает 20 мкг (на фоне нормальных концентраций натрия и калия в плазме).
- в.** Лечение спиронолактоном, по 100 мг 4 раза в сутки внутрь в течение 3 сут, устраняет гипокалиемию (у здоровых людей в таких дозах препарат не влияет на уровень калия в плазме).
- г.** Обнаружение опухоли надпочечника при КТ, скинтиграфии с ^{131}I -холестерином или при селективной катетеризации надпочечниковых вен.

Б. Дифференциальная диагностика альдостеромы и гиперплазии надпочечников

1. При альдостероме операция всегда дает положительный результат, а при гиперплазии надпочечников она, как правило, бесполезна, поэтому дифференциальный диагноз крайне важен. Проводят ортостатическую пробу (см. гл. 12, п. XV.Б.1). При гиперплазии надпочечников секреция альдостерона неавтономна и потому в положении стоя (при повышении АРП) уровень альдостерона в сыворотке возрастает так же, как в норме. Напротив, при альдостероме секреция альдостерона не регулируется ренин-ангиотензиновой системой, и в ходе ортостатической пробы содержание альдостерона в сыворотке падает.

2. Другие критерии дифференциального диагноза:

- а.** Альдостерома вызывает более тяжелые метаболические нарушения, чем гиперплазия надпочечников.
- б.** Инфузия ангиотензинамида (синтетический аналог ангиотензина II) у больных с двусторонней диффузной мелкоузелковой гиперплазией коры надпочечников вызывает гораздо больший подъем уровня альдостерона в сыворотке, чем у больных с альдостеромой.
- в.** Высокий уровень 18-гидрокортикостерона в сыворотке (> 100 нг%) позволяет заподозрить альдостерому; очень высокий уровень и его резкие колебания характерны для рака коры надпочечников. При гиперплазии надпочечников уровень 18-гидрокортикостерона обычно < 100 нг% (часто < 50 нг%).
- г.** Топическая диагностика. Альдостеромы, как правило, бывают односторонние. При гиперплазии обычно поражены оба надпочечника.

В. Лечение

1. Медикаментозное лечение. Калийсберегающие диуретики — **спиронолактон** (конкурентный блокатор рецепторов минералокортикоидов) и амилорид — нормализуют АД и устраняют гипокалиемию. Это — препараты выбора при лечении гиперплазии коры надпочечников и при подготовке больных с альдостеромой к операции. Для коррекции водно-электролитных нарушений добавляют калий в пищу (8 г KCl в сутки) и назначают низкосолевою диету.

2. Хирургическое лечение

а. Хирургическое вмешательство проводят после восстановления водно-электролитного баланса. Обычно используют поясничный внебрюшинный доступ, так как в большинстве случаев локализация опухоли известна заранее, а двусторонние и эктопические опухоли встречаются редко.

б. При гиперплазии надпочечников и двусторонняя адrenaлэктомия, и правосторонняя адrenaлэктомия в сочетании с субтотальной резекцией левого надпочечника (с сохранением 30% ткани) почти всегда бесполезны. После операции АД нормализуется лишь у немногих больных.

3. Послеоперационный период

а. Для большинства больных никакого специального лечения в послеоперационном периоде не требуется.

б. Иногда после операции отмечается преходящий гипоальдостеронизм (продолжительностью от 1 сут до 1 мес). В таких случаях требуется инфузионная терапия (0,9% NaCl), а иногда приходится назначать флудрокортизон внутрь в дозе 0,05—0,1 мг/сут.

в. После удаления одного из надпочечников глюкокортикоиды, как правило, не нужны. Однако при лихорадке и резкой слабости надо немедленно определить уровень кортизола в сыворотке и начать лечение глюкокортикоидами.

Г. Прогноз. Эффективность адrenaлэктомии можно предсказать по реакции больного на спиронолактон в предоперационном периоде. После операции АД снижается у 80% больных с альдостеромой, хотя на это иногда уходит несколько месяцев; уровень калия в крови нормализуется у всех больных. При гиперплазии надпочечников операция не позволяет полностью нормализовать АД, но гипокалиемию, как правило, исчезает.

XX. Синдром Кушинга

А. Общие сведения. Все формы этого синдрома обусловлены повышением уровня кортизола и кортикостерона в крови. Различают **эндогенный синдром Кушинга**, обусловленный повышенной секрецией глюкокортикоидов, и **экзогенный синдром Кушинга**, вызванный их длительным приемом. Причины эндогенного синдрома Кушинга (см. рис. 47.1):

1. Доброкачественная или злокачественная опухоль коры надпочечников, секретирующая кортизол (надпочечниковый синдром Кушинга).

2. Двусторонняя гиперплазия коры надпочечников, вызванная повышенной секрецией АКТГ гипофизом (гипофизарный синдром Кушинга).

3. Продукция АКТГ злокачественной опухолью (эктопический синдром Кушинга).

У женщин синдром Кушинга встречается в 5 раз чаще, чем у мужчин. Возраст большинства больных — 20—40 лет. Возможно как легкое, относительно вялое течение болезни, так и быстрое, заканчивающееся смертью. Повышенная секреция АКТГ гипофизом в 90% случаев обусловлена аденомой гипофиза и в 10% — гиперплазией гипофиза из-за избыточной секреции кортиколиберина. Среди опухолей надпочечников около 50% — доброкачественные. К доброкачественным опухолям относятся аденома надпочечников (кортикостерома) и узловатая гиперплазия коры надпочечников. Рак

надпочечников чаще встречается у детей. Опухоли надпочечников почти всегда (в 98% случаев) односторонние.

Б. Диагностика и дифференциальная диагностика

1. Клиническая картина

- а. Жалобы:** ожирение, утомляемость, головная боль, мышечная слабость, изменение характера, полиурия, нарушения менструального цикла, импотенция, кровоточивость.
- б. Осмотр и физикальное исследование:** ожирение туловища, жировой горбик на шее, полнокровное лунообразное лицо, угри, багровые стрии на животе, артериальная гипертония, вирилизация (гирсутизм, алопеция), атрофия кожи, отеки. У детей часто отмечается ожирение и задержка роста.
- в.** Бурное развитие болезни с гипокалиемическим алкалозом, артериальной гипертонией и отеками характерно для эктопического синдрома Кушинга — продукции АКТГ негипофизарным злокачественным новообразованием. Как правило, это — овсяноклеточный рак легкого или карциноид бронхов, значительно реже — опухоли поджелудочной железы, тимуса, щитовидной железы, предстательной железы и других органов.

2. Лабораторная диагностика (см. также гл. 12, п. IV)

- а. Суточный ритм секреции кортизола.** В норме максимальный уровень кортизола в сыворотке (5—30 мкг%) отмечается в 6:00—8:00, а минимальный (0—10 мкг%) — в 22:00—24:00. При гипофизарном синдроме Кушинга уровни кортизола в сыворотке и АКТГ в плазме на протяжении суток остаются постоянными. Для подтверждения диагноза и выяснения причины синдрома Кушинга проводят следующие лабораторные исследования.
- б. Короткая проба с дексаметазоном.** В 23:00 больной принимает внутрь 1 мг дексаметазона; в 8:00 на следующее утро определяют уровень кортизола в сыворотке. Если уровень кортизола не падает ниже 5 мкг% (при синдроме Кушинга он обычно снижается лишь до 12 мкг%), проводят дальнейшие исследования.
- в. Уровень свободного кортизола в моче.** Экскреция кортизола с мочой (в норме 30—100 мкг/сут) повышена практически у всех больных с синдромом Кушинга. Если экскреция кортизола превышает 250 мкг/сут, диагноз синдрома Кушинга не вызывает сомнений. Синдром Кушинга диагностируют и в тех случаях, когда экскреция кортизола превышает 120 мкг/сут, а уровень кортизола в сыворотке не снижается под действием дексаметазона.
- г.** Для выяснения причины синдрома Кушинга определяют **уровень АКТГ в плазме** и проводят **длинную пробу с дексаметазоном** (8 мг внутрь за 24 ч, после чего определяют содержание 17-ГКС в суточной моче). Нормальный или повышенный уровень АКТГ в плазме и снижение уровня 17-ГКС в суточной моче свидетельствуют о гипофизарном синдроме Кушинга. Высокая концентрация АКТГ в плазме и отсутствие снижения уровня 17-ГКС в суточной моче указывают на эктопическую продукцию АКТГ. Низкий уровень АКТГ в плазме и отсутствие снижения уровня 17-ГКС в суточной моче указывают на опухоль надпочечника.
- д. Пробы с метирапоном,** который блокирует превращение 11-дезоксикортизола в кортизол. Здоровые люди и некоторые больные с гипофизарным синдромом Кушинга реагируют на метирапон повышением секреции АКТГ, а в моче увеличивается содержание 17-ГКС. При опухолях надпочечников и эктопической продукции АКТГ эта реакция отсутствует.

е. Другие исследования. Локализацию опухоли можно установить с помощью КТ и сцинтиграфии с ^{131}I -холестерином. Отличить гипофизарный синдром Кушинга от эктопической продукции АКТГ помогает взятие крови из нижних каменистых синусов.

В. Осложнения и сопутствующие заболевания. У больных с синдромом Кушинга часто встречаются ожирение, гипогонадизм, артериальная гипертония с почечной недостаточностью, психические расстройства, грибковые инфекции, мышечная слабость.

Г. Лечение

1. Медикаментозное лечение. Временного улучшения можно добиться с помощью кетоконазола, метирапона и аминоглутетимида, которые ингибируют синтез кортикостероидов, а также противоопухолевого препарата митотана, оказывающего токсическое действие на кору надпочечников. Митотан применяют и при раке надпочечников.

2. Хирургическое лечение

а. При гипофизарном синдроме Кушинга проводят трансфеноидальную ревизию гипофиза и иссечение аденомы с помощью микрохирургической техники. Альтернативный способ — облучение гипофиза. После операции состояние быстро улучшается, но часто развивается дефицит АКТГ. Эффект облучения сказывается медленнее (почти через 18 мес), после него часто развивается гипопитуитаризм.

б. При надпочечниковом синдроме Кушинга, а иногда и при гипофизарном (неэффективность облучения или хирургического вмешательства) методом выбора становится **адреналэктомия**. Перед операцией необходимо устранить гипокалиемию и другие водно-электролитные нарушения. При сопутствующем сахарном диабете требуется особая тактика ведения (см. гл. 41, п. XII). Кроме того, перед операцией обязательно назначают кортикостероиды.

1) Операция. При кортикостероме и раке надпочечников проводят одностороннюю адреналэктомию. Если размеры опухоли менее 4 см, лучше использовать поясничный внебрюшинный доступ; в остальных случаях — передний чрезбрюшинный или боковой. При двусторонней гиперплазии надпочечников показана двусторонняя адреналэктомия.

2) Послеоперационный период. Всем больным назначают гидрокортизона натрия сукцинат (по 100 мг в/в каждые 8 ч). После двусторонней адреналэктомии нужна пожизненная заместительная терапия глюкокортикоидами (дозы глюкокортикоидов в пересчете на гидрокортизон должны составлять 20 мг утром и 10 мг вечером). После односторонней адреналэктомии суточную дозу глюкокортикоидов постепенно снижают до физиологического уровня (30 мг/сут в пересчете на гидрокортизон) в течение нескольких недель. Затем переходят к приему через день (см. гл. 12, п. XI.В). Такое лечение сводит к минимуму угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Дозу глюкокортикоидов нужно постепенно свести на нет в течение нескольких месяцев. Некоторым больным нужен также флудрокортизон (0,1 мг/сут внутрь). Осложнения операции: раневая инфекция, расхождение швов, изъязвление слизистой желудка и желудочно-кишечное кровотечение, панкреатит, тромбоэмболические осложнения.

3) Прогноз при надпочечниковом и гипофизарном синдроме Кушинга в целом благоприятный. После операций на гипофизе и его облучения развивается гипопитуитаризм; после двусторонней адреналэктомии — надпочечниковая

недостаточность. Такие больные нуждаются в пожизненной заместительной глюкокортикоидной терапии. Если двустороннюю адреналэктомию проводят при гипофизарном синдроме Кушинга, почти у 20% больных развивается **синдром Нельсона**. Он обусловлен ростом АКТГ-секретирующей аденомы гипофиза и проявляется гиперпигментацией, головными болями, экзофтальмом и слепотой. Если синдром Кушинга обусловлен раком надпочечников, прогноз крайне неблагоприятный. Лечение митотаном, начатое сразу после адреналэктомии, помогает примерно 20% больных.

XXI. Феохромоцитома. Это опухоль мозгового вещества надпочечников и хромаффинных параганглиев симпатического ствола, секретирующая катехоламины. Феохромоцитома служит причиной 0,1—0,2% всех случаев артериальной гипертензии. 10% феохромоцитом злокачественны, 10% имеют двустороннюю локализацию и 10% располагаются вне надпочечников. Феохромоцитома может быть одним из проявлений МЭН типа Па (медулярный рак щитовидной железы, гиперпаратиреоз и феохромоцитома); она нередко встречается при нейроэктодермальных заболеваниях — нейрофиброматозе, синдроме Стерджа—Вебера, болезни Гиппеля—Линдау и туберозном склерозе. При этих наследственных синдромах, а также у детей чаще встречаются множественные феохромоцитомы.

А. Диагностика

1. Клиническая картина зависит от количества и вида секретируемых опухолью катехоламинов (адреналин, норадреналин, дофамин, их предшественники).

а. Жалобы: потливость, эмоциональная неуравновешенность, тревожность, головные боли, сердцебиение, приливы, боли в груди, запоры.

б. Осмотр и физикальное исследование: артериальная гипертензия, тахикардия, бледность кожных покровов, лихорадка, пятна цвета кофе с молоком и иные признаки нейрофиброматоза, другие нейроэктодермальные заболевания, изредка — экзофтальм.

2. Лабораторная диагностика

а. Сначала определяют концентрацию метанефринов и ванилилминдальной кислоты в моче. Одна или обе пробы положительны более чем у 90% больных. Повышенный уровень свободного адреналина или свободного норадреналина в моче подтверждает диагноз. Оценивая результаты исследований, нужно помнить, что стресс повышает содержание катехоламинов до уровня, сопоставимого с тем, который бывает при феохромоцитоме (особенно при опухолях с низкой или непостоянной секреторной активностью).

б. Ложноположительные результаты при определении ванилилминдальной кислоты могут быть получены после употребления кофе, чая, шоколада, ванили, бананов, гвайфенезина, хлорпромазина и налидиксовой кислоты; при определении норадреналина и метанефринов — после приема метилдофы, некоторых средств от насморка (аэрозолей), хинидина, тетрациклина и некоторых флюоресцентных веществ.

в. Для феохромоцитомы характерны гипогликемия и глюкозурия.

г. Провокационные пробы опасны и редко бывают необходимыми. Если диагноз все еще неясен, проводят пробу с глюкагоном.

д. Лучший метод топической диагностики при локализации феохромоцитомы в надпочечниках — КТ, а при вненадпочечниковой локализации — скintiграфия с мета-¹³¹I-бензилгуанидином или мета-¹²³I-бензилгуанидином.

3. Локализация. Опухоли, секретирующие норадреналин, могут иметь эктопическую локализацию. Если же не менее 20% общего количества секретируемых

катехоламинов приходится на адреналин, то опухоль локализуется в надпочечниках или в аортальном поясничном параганглии. Для злокачественных феохромоцитом, в отличие от доброкачественных, характерна секреция **предшественников катехоламинов**.

- 4. Дифференциальная диагностика.** Исключают другие формы артериальной гипертензии, тиреотоксикоз, карциноидный синдром, маниакальный приступ и внутричерепные объемные образования, сопровождающиеся психическими нарушениями.

Б. Лечение

1. Медикаментозное лечение

- а.** Альфа-адреноблокатор феноксибензамин назначают по 10—40 мг внутрь 4 раза в сутки, начиная с небольшой дозы (1—3 мг/кг/сут, максимальная доза — 300 мг/сут).
- б.** Для быстрого снижения АД применяют фентоламин: вводят 1—2,5 мг в/в, затем переходят на инфузию со скоростью 1 мг/мин. Препарат можно принимать и внутрь, по 50 мг 4—6 раз в сутки, но лучше использовать феноксибензамин. Феноксибензамин действует дольше и обладает меньшими побочными эффектами.
- в.** Нитропруссид натрия — препарат выбора для нормализации АД во время операции. Раньше для этой цели применяли фентоламин. Нитропруссид натрия обладает еще более кратковременным действием, чем фентоламин, и не оказывает инотропного эффекта на сердце. Применяют в/в инфузию 0,01% раствора (50 мг нитропрусида в 250 мл 5% глюкозы).
- г.** Восстановление ОЦК (инфузионная терапия) в ходе лечения феноксибензамин.
- д.** Бета-адреноблокатор пропранолол, по 5—40 мг внутрь каждые 6 ч, применяют для устранения тахикардии и лечения аритмий. Препарат назначают только после начала лечения феноксибензамин.

2. Хирургическое лечение

- а.** Чтобы избежать артериальной гипотонии после удаления опухоли, необходимо в предоперационном периоде восстановить ОЦК и провести лечение феноксибензамин в течение 10—14 сут.
- б.** В ходе операции непрерывно регистрируют ЦВД, АД и ЭКГ.
- в.** Рекомендуются передний чрезбрюшинный доступ, поскольку феохромоцитомы часто бывают множественными и, кроме того, возможна вненадпочечниковая локализация.
- г. Осложнения:** аритмии, артериальная гипотония, кровотечение, последствия артериальной гипертензии (инсульт, почечная недостаточность, инфаркт миокарда).
- В. Прогноз.** Если опухоль доброкачественная, операция дает прекрасные результаты; послеоперационная летальность ниже 5%; АД нормализуется у 95% больных с артериальной гипертензией с кризовым течением и у 65% больных со стойкой артериальной гипертензией. При злокачественных феохромоцитомах прогноз неблагоприятный. Применяют феноксибензамин, метирозин, лучевую терапию, а также уничтожение оставшихся опухолевых клеток с помощью мета-¹³¹I-бензилгуанидина.

Вирилизация и феминизация

XXII. Общие сведения. Вирилизация и феминизация могут быть обусловлены врожденной гиперплазией коры надпочечников, аденомой и раком надпочечников, опухолями яичников

и яичек, заболеваниями гипоталамо-гипофизарной системы, лечением андрогенами, прогестагенами и эстрогенами. Среди «надпочечниковых» причин вирилизации самая частая — врожденная гиперплазия коры надпочечников. Под этим названием объединяется несколько семейных заболеваний с аутосомно-рецессивным наследованием, обусловленных недостаточностью одного из ферментов синтеза кортикостероидов. Известны 6 вариантов врожденной гиперплазии коры надпочечников. Заболевание может проявиться в любом возрасте, но чаще всего оно имеет место уже при рождении. Для лечения псевдогермафродитизма при врожденной гиперплазии коры надпочечников применяют не адреналэктомию, а заместительную терапию кортикостероидами и пластические операции на наружных половых органах. Постнатальная вирилизация, обусловленная избытком надпочечниковых андрогенов, как правило, является следствием аденомы или рака надпочечника.

А. Диагностика и дифференциальная диагностика

1. Клиническая картина

а. Проявления **вирилизации** у новорожденных девочек объединяются термином **псевдогермафродитизм** и включают гипертрофию клитора и частичное или полное сращение губно-мошоночных складок. Без лечения ускоряются рост и созревание скелета, увеличивается мышечная масса, отмечается раннее лобковое оволосение (часто уже на втором году жизни), появляются угри, снижается тембр голоса. У новорожденных мальчиков увеличены половой член и мошонка. При постнатальной вирилизации у женщин отмечаются гирсутизм, гипертрофия клитора, алопеция, мужеподобная внешность, атрофия молочных желез, олигоменорея или аменорея.

б. **Феминизирующие** (эстрогенсекретирующие) опухоли у мужчин встречаются редко. Эстрогенсекретирующие опухоли яичек обычно удается пальпировать; они бывают болезненными и сопровождаются гинекомастией, угрями и иногда — артериальной гипертонией. Эстрогенсекретирующие опухоли могут приводить к атрофии яичек и полового члена.

2. Дифференциальная диагностика синдромов, обусловленных избытком андрогенов и сопровождающихся вирилизацией.

а. Патология яичников (синдром поликистозных яичников, гипертекоз, андрогенсекретирующие опухоли, в том числе гранулезоклеточные опухоли, лейдигома, эктопическая ткань надпочечников в яичниках, дисгерминома).

б. Патология надпочечников (гиперплазия коры надпочечников, аденома и рак надпочечников).

в. Патология гипоталамо-гипофизарной системы (акромегалия, синдром Морганьи).

г. Патология плаценты (при беременности, пузырном заносе, хориокарциноме).

д. Другие причины (лечение андрогенами и прогестагенами, опухоли тимуса, истинный гермафродитизм).

3. Лабораторная диагностика

а. При псевдогермафродитизме цитогенетическое исследование позволяет подтвердить женский пол ребенка.

б. Изменения уровней гормонов в крови и моче при врожденной гиперплазии коры надпочечников зависят от того, какой этап синтеза кортикостероидов нарушен. Чаще всего встречается недостаточность **21-гидроксилазы**, что ведет к повышению уровня 17-гидроксипрогестерона в сыворотке. При недостаточности **11бета-гидроксилазы** возрастает уровень 11-дезоксикортизола в сыворотке. В обоих случаях в моче повышается содержание 17-кетостероидов, прегнантриола и тестостерона. При недостаточности **17альфа-гидроксилазы** в моче снижаются

уровни 17-кетостероидов и альдостерона и возрастает содержание кортикостерона и дезоксикортикостерона.

- в. Длинная проба с дексаметазоном.** Если дексаметазон (2—4 мг/сут в 4 приема на протяжении 7 сут) снижает уровень 17-кетостероидов до нормы, скорее всего имеет место врожденная гиперплазия коры надпочечников, а не вирилизирующая опухоль надпочечников.
- г.** Если вирилизация не сопровождается резким повышением уровня 17-кетостероидов, нужно определить содержание свободного тестостерона в сыворотке (верхняя граница нормы — 0,06 нмоль/л). Для вирилизирующих опухолей надпочечников характерен высокий базальный уровень тестостерона и его снижение более чем на 50% в ходе пробы с дексаметазоном. Нечувствительные к дексаметазону опухоли надпочечников встречаются очень редко. При патологии яичников уровень тестостерона не снижается под действием дексаметазона.
- д.** Для топической диагностики вирилизирующих и феминизирующих опухолей, которые обычно имеют крупные размеры, используют физикальное исследование, кульдоскопию, КТ и скинтиграфию с ¹³¹I-холестерином.

Б. Лечение

- 1. Врожденная гиперплазия коры надпочечников.** Новорожденным назначают гидрокортизон, по 10—25 мг/сут внутрь или по 10—25 мг в/м 1 раз в 3 сут. Детям старшего возраста препарат назначают по 25—100 мг/сут внутрь. Дозу подбирают так, чтобы поддерживать нормальную скорость роста и нормальный уровень 17-кетостероидов в моче.
 - 2. Опухоли.** Показано хирургическое вмешательство. Вирилизирующие и феминизирующие опухоли надпочечников обычно односторонние. Используют передний чрезбрюшинный или боковой доступ. Ведение больного в предоперационном и послеоперационном периоде — такое же, как при адреналэктомии при синдроме Кушинга.
- В. Прогноз.** Если врожденную гиперплазию коры надпочечников распознают сразу после рождения и начинают лечение гидрокортизоном, метаболические нарушения исчезают, а вирилизация не прогрессирует. Пластические операции на наружных половых органах рекомендуется проводить в неонатальном периоде. Если причина вирилизации — опухоль надпочечника, после ее удаления заболевание также не прогрессирует, но проявления вирилизации, особенно низкий тембр голоса, иногда сохраняются. При раке надпочечников прогноз неблагоприятный.

Литература

1. Cady B, Rossi R (ed), Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands (3rd ed). Philadelphia: Saunders, 1991.
2. Clark O. Endocrine Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. St. Louis: Mosby, 1985.
3. Clark O, Weber C (eds), Endocrine Surgery. Surg Clin North Am, 67:197, 1987. Philadelphia: Saunders.
4. Friesen S, Thompson N (eds), Surgical Endocrinology: Clinical Syndromes (2nd ed). Philadelphia: Lippincott, 1990.
5. Greenspan F (ed), Thyroid diseases. Med Clin North Am 75:1, 1991.
6. Greer M. The thyroid gland. In Comprehensive Endocrinology. New York: Raven, 1990.
7. Kaplan M (ed). Thyroid carcinoma. Endocrinol Metab Clin North Am, 19:469, 1990.
8. Kaye T, Crapo L. The Cushing syndrome: An update on diagnostic tests. Ann Intern Med 112:434, 1990.
9. Marcus R (ed). Hypercalcemia. Endocrinol Metab Clin North Am, 18:601, 1989.
10. Van Heerden JA (ed), Common Problems in Endocrine Surgery. Chicago: Year Book, 1989.

Глава 48. Поражения кожи при эндокринных болезнях

Э. Лаки

Многие эндокринные заболевания сопровождаются поражением кожи. Если это поражение вызвано **исходным гормонально-метаболическим дефектом** (например, дефицитом гормона), оно проявляется уже на ранних стадиях заболевания и служит важным диагностическим признаком. Поражение кожи, обусловленное вторичными метаболическими нарушениями, развивается как **осложнение основного заболевания**. Наконец, поражение кожи может быть **осложнением лечения** основного заболевания (например, инъекции инсулина вызывают липоатрофию у больных инсулинозависимым сахарным диабетом).

I. Щитовидная железа

A. Тиреотоксикоз

- 1. Кожа** при тиреотоксикозе горячая, гладкая, бархатистая и влажная от пота. Лицо и ладони красные. В тяжелых случаях развивается гиперпигментация.
- 2. Волосы и ногти.** Волосы становятся тонкими, мягкими и жирными. Нередко бывает диффузная алопеция. Характерен онихолиз — отделение ногтя от ногтевого ложа, который начинается с безымянного пальца (ноготь Пламмера).
- 3. Локальные слизистые отеки** развиваются из-за отложения в коже кислых гликозаминогликанов, в частности гиалуроновой кислоты. Очаги поражения имеют вид желтых или красновато-бурых бляшек; типичная локализация — передняя поверхность голеней (**претибиальная микседема**). Кожа напоминает кожуру апельсина, покрыта грубыми волосами; устья волосяных фолликулов расширены. Бляшки холодные на ощупь, безболезненные; при надавливании на них ямки не остаются. Возможен зуд. Претибиальная микседема — характерный признак диффузного токсического зоба. Она может наблюдаться даже у леченных больных с гипо- или эутиреозом. Для больных с претибиальной микседемой характерен высокий титр тиреостимулирующих аутоантител.
- 4. Изменения дистальных отделов конечностей.** Диффузный токсический зоб иногда сопровождается **гипертрофической остеоартропатией** — деформацией длинных трубчатых костей и дистальных фаланг за счет периостального остеогенеза. Кожа кистей и стоп утолщается, пальцы рук приобретают сходство с барабанными палочками, ногти напоминают часовые стекла. При рентгенографии обнаруживают спиккулы — оссификации по ходу сосудов, идущие из надкостницы в кость. Эти изменения обычно сочетаются с претибиальной микседемой.

B. Гипотиреоз

- 1. Врожденный гипотиреоз.** Характерна сухая, холодная, бледная кожа с желтоватым оттенком. Изменения обусловлены снижением кровотока, анемией, отложением в коже гликозаминогликанов, затаившейся физиологической желтухой и каротинемией. Потоотделение снижено. Из-за нарушений терморегуляции и гипотермии у ребенка постоянно сохраняется мраморность кожи — сетчатый рисунок, образованный просвечивающими сосудами. Картину дополняют пупочная грыжа, укорочение проксимальных отделов конечностей, широкий приплюснутый нос и высунутый язык.
- 2. Приобретенный гипотиреоз.** Клиническая картина во многом похожа на врожденный гипотиреоз. И у взрослых больных, и у детей сухость и шелушение кожи выражены сильнее — как при ксеродермии. Потоотделение нарушено из-за

атрофии протоков мерокриновых потовых желез. Из-за отложения в коже кислых гликозаминогликанов развивается слизистый отек — **микседема**. При гипотиреозе микседема имеет генерализованный характер (в отличие от локальных слизистых отеков при тиреотоксикозе). Кожа становится одутловатой, тестообразной, бледной, отечной; на ней не остается ямок после надавливания. Изменения особенно выражены на лице и веках.

3. **Волосы.** На волосистой части головы — диффузная алопеция. Оставшиеся волосы жесткие и сухие. Характерно выпадение наружной трети бровей. Оволосение лобка и подмышечных впадин скудное. У детей на руках, ногах и спине иногда наблюдается гипертрихоз, который при лечении исчезает.

II. Надпочечники

А. Первичная надпочечниковая недостаточность (болезнь Аддисона)

1. Постепенно развивается генерализованная гиперпигментация, которую часто принимают за сохранившийся с лета загар. Кожа приобретает равномерный бронзовый цвет, темнеют околососковые кружки, кожа наружных половых органов, родимые пятна, складки на ладонях и стопах, а также недавние рубцы. На твердом небе и на деснах появляются сине-черные гиперпигментированные пятна. Полагают, что гиперпигментация обусловлена избыточной секрецией МСГ.
2. **Волосы** на лобке и в подмышечных впадинах редуют. На **ногтях** могут появиться темные гиперпигментированные полосы.
3. Первичная надпочечниковая недостаточность нередко сочетается с **витилиго**.

Б. Синдром Кушинга. Эндогенный синдром Кушинга

включает 3 варианта заболевания: гипофизарный синдром Кушинга (болезнь Кушинга), надпочечниковый синдром Кушинга (опухоли надпочечников и узловая гиперплазия коры надпочечников) и эктопический синдром Кушинга. Гипофизарный и надпочечниковый синдромы сопровождаются избыточной продукцией не только глюкокортикоидов, но и андрогенов. При **экзогенном синдроме Кушинга** (результат лечения глюкокортикоидами) избытка андрогенов нет.

1. **Внешний вид.** Полнокровное лунообразное лицо, багровый румянец, телеангиэктазии и усиленный рост пушковых волос, особенно на висках и щеках. Для поздних стадий болезни характерны атрофия кожи и кровоточивость.
2. **Стрии** возникают в местах растяжения кожи в результате атрофии дермы и эпидермиса. Кровеносные сосуды, просвечивающие сквозь истонченную кожу, придают стриям характерный багровый цвет. У некоторых больных наблюдается гиперпигментация стрий вследствие отложения меланина.
3. Из-за избытка кортикостероидов на лице, плечах, груди и спине появляются **угри**. Высыпания монотипные, находятся на одной и той же стадии развития. Обычно это перифолликулярные ороговевающие папулы, хотя впоследствии они могут превратиться в пустулы. Комедоны встречаются редко.
4. Перераспределение **подкожного жира**: отложение жира на щеках, в надлопаточной области (жировой горбик), на ягодицах и животе.
5. При гипофизарном и эктопическом синдроме Кушинга возможна **гиперпигментация** — такая же, как при первичной надпочечниковой недостаточности.
6. Надпочечниковые андрогены (главным образом, дегидроэпиандростерона сульфат) сами по себе обладают слабой андрогенной активностью, но в периферических тканях превращаются в тестостерон и дигидротестостерон. Поэтому избыток надпочечниковых андрогенов приводит к появлению **обыкновенных угрей**. У женщин, кроме того, развивается **гирсутизм и андрогенетическая алопеция**.

7. Вторичные инфекции

- а. Отрубевидный лишай** — грибковая инфекция кожи, вызванная *Pityrosporum ovale* (устаревшее название — *Malassezia furfur*). Представляет собой овальные шелушащиеся пятна и бляшки на плечах, груди или спине, которые могут быть как гиперпигментированными, так и гипопигментированными.
- б. Кандидоз** кожи и слизистых: стоматит (молочница), вагинит, онихомикоз, паронихия, заеда, кандидоз кожных складок и межпальцевых промежутков.
- в.** Больные восприимчивы к бактериальным инфекциям кожи — импетиго, фурункулезу, абсцессам. Самый частый возбудитель — *Staphylococcus aureus*.

В. Врожденная гиперплазия коры надпочечников. При некоторых формах наблюдается повышение уровня андрогенов при нормальном содержании глюкокортикоидов.

- 1. У новорожденных** даже при тяжелых формах врожденной гиперплазии коры надпочечников отмечаются лишь незначительные изменения кожи, главным образом — гиперпигментация наружных половых органов. Причина — избыточная секреция АКТГ, МСГ или обоих гормонов, в свою очередь обусловленная дефицитом кортизола.
- 2. У детей старшего возраста** из-за избытка андрогенов наблюдаются раннее лобковое и подмышечное оволосение и обыкновенные угри.
- 3. У взрослых** обычно выявляют неклассические формы врожденной гиперплазии коры надпочечников (см. гл. 15, п. IV). Болеют преимущественно женщины; характерны **угри, андрогенетическая алопеция и гирсутизм**. По этим признакам нередко распознают заболевание. Гирсутизм — это избыточный рост волос на верхней губе, подбородке, околососковых кружках, белой линии живота и внутренней поверхности бедер под влиянием андрогенов. Андрогенетическая алопеция у женщин сводится к интенсивному выпадению волос на темени; волосы на лбу, висках и затылке страдают значительно меньше. Поскольку цикл развития волоса укорачивается и повышается процент волос, находящихся в стадии телогена, волосы становятся тоньше и короче. Для диагноза измеряют базальные и стимулированные АКТГ уровни гормонов, которые являются субстратами для дефектных ферментов. Например, при недостаточности 21-гидроксилазы будет повышен уровень 17-гидроксипрогестерона, при недостаточности 11β-гидроксилазы — уровень 11-дезоксикортизола, при недостаточности 3β-гидроксистероиддегидрогеназы — уровень 17-гидроксипрегненолона.

III. Яичники

- А.** При повышенной продукции андрогенов яичниками, как и при избытке надпочечниковых андрогенов, наблюдаются угри, алопеция и гирсутизм. Самая частая причина — **синдром поликистозных яичников**, опухоли яичников встречаются гораздо реже.
- Б.** При **синдроме Тернера** (моносомия по X-хромосоме) встречаются множественные пигментные невусы, двойной ряд ресниц, низкая W-образная линия роста волос на затылке, укорочение четвертых (а часто и пятых) метатарзальных и метатарзальных костей с гипоплазией или аплазией ногтей, деформация ногтей на ногах и руках.

IV. Сахарный диабет

А. Поражения кожи, обусловленные метаболическими нарушениями

- 1. Диабетическая дерматопатия** — округлые, атрофические, красновато-коричневые пятна диаметром до 1 см на передней поверхности голени. Заболевание начинается с папулезных высыпаний. По-видимому, ведущую роль в патогенезе

играет микроангиопатия; при биопсии выявляют утолщение базальной мембраны капилляров.

2. **Липоидный некробиоз.** На передней поверхности голени появляются желтоватые восковидные бляшки с четкими границами, достигающие в размерах нескольких сантиметров. Поверхность бляшек лоснящаяся, сквозь атрофированный эпидермис видны расширенные и извитые сосуды дермы. По периферии бляшки окружены возвышающимся красноватым валиком. Возможно изъязвление. Гистологическая картина напоминает кольцевидную гранулему и ревматоидные узелки: некробиоз соединительной ткани, воспалительный инфильтрат вокруг кровеносных сосудов, пролиферация эндотелия. Сахарный диабет — частая, но не единственная причина липоидного некробиоза.
 3. **Кольцевидная гранулема.** Множественные мелкие папулы, красновато-розовые или не отличающиеся по цвету от окружающей кожи, располагаясь кольцами и полукольцами, образуют бляшки диаметром 1—5 см. Кольцевидная гранулема встречается не только у больных сахарным диабетом, однако при сахарном диабете высыпания всегда генерализованные.
 4. **Диабетический пузырь (bullosis diabetorum).** Напряженные пузыри возникают внезапно, без предшествующего воспаления, и достигают больших размеров. Излюбленная локализация — конечности. Гистологически выявляют субэпидермальные или внутридермальные полости, акантолиз отсутствует. Возможно изъязвление.
 5. **Эруптивные ксантомы** представляют собой множественные красновато-желтые папулы. Они появляются у больных с тяжелым сахарным диабетом и выраженной гипертриглицеридемией. В отличие от ксантом, наблюдающихся при семейной гиперхолестеринемии, ксантомы при сахарном диабете окружены розовой или красной каймой. Гистологически — это скопления ксантомных клеток — макрофагов, нагруженных липидами. Эруптивные ксантомы иногда возникают как реакция на травму (феномен Кебнера) и в этом случае располагаются линейно. После устранения дислипидемии эруптивные ксантомы исчезают.
 6. **Склередема (склередема взрослых Бушке)** — редкое осложнение тяжелого инсулинозависимого сахарного диабета. Склередема проявляется стойким отеком кожи и подкожной клетчатки, не оставляющим ямок при надавливании. Границы очагов поражения не выражены. Локализация — лицо, шея и верхняя часть туловища. При биопсии выявляют утолщение дермы с отеком и расщеплением коллагеновых волокон, отложение кислых гликозаминогликанов между пучками коллагена.
 7. **Витилиго** нередко выявляется у больных инсулинозависимым сахарным диабетом.
- Б. Постинъекционные липодистрофии.** Обычно в местах инъекций инсулина развивается **липоатрофия**. Она характеризуется полным отсутствием подкожной клетчатки. Причины постинъекционной липоатрофии — кислый pH препаратов инсулина и местные иммунные реакции на компоненты препаратов. Гораздо реже на месте инъекций возникает **липогипертрофия**, обусловленная усилением липогенеза. Чтобы предупредить постинъекционную липодистрофию, нужно часто менять места инъекций и использовать только препараты человеческого инсулина либо высокоочищенные препараты свиного инсулина. И те, и другие не должны содержать фенол и крезол.
- В. Инфекции**
1. **Кандидоз** кожи и слизистых: стоматит (молочница), вагинит, онихомикоз, паронихия, заеда, кандидоз кожных складок и межпальцевых промежутков.

2. Бактериальные инфекции кожи, особенно **стафилококковые** — фолликулит, фурункулез, абсцессы — часто возникают у больных с тяжелым сахарным диабетом, особенно у больных инсулинозависимым сахарным диабетом.
3. Редко, но все же встречаются тяжелые инфекции, вызываемые условно-патогенными грибами родов *Mucor* и *Rhizopus* (мукороз). **Назоцеребральный мукороз** может быстро привести к смерти.

Г. Поражения кожи при синдромах, включающих сахарный диабет

1. **Врожденная генерализованная липодистрофия** (синдром Сейпа—Лоуренса, липоатрофический диабет). Этот синдром наследуется аутосомно-рецессивно и характеризуется инсулинорезистентностью, гипергликемией, гипертриглицеридемией и усиленным обменом веществ. Синдром проявляется сразу после рождения или на первом году жизни. Внешние признаки: атрофия жировой клетчатки по всему телу, лицо как бы обтянуто кожей, гипертрихоз, гиперпигментация (*acanthosis nigricans*), спланхномегалия, гипертрофия мышц. Такие же проявления могут быть и при приобретенной генерализованной липодистрофии.
2. **Синдром инсулинорезистентности и *acanthosis nigricans* типа А** встречается у молодых женщин и сопровождается дисфункцией яичников (избыточной продукцией андрогенов и недостаточной продукцией эстрогенов). Проявление этого синдрома — гирсутизм.
3. **Синдром инсулинорезистентности и *acanthosis nigricans* типа Б** обусловлен антителами к рецепторам инсулина и проявляется гиперпигментацией.
4. **Гемохроматоз** — аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, при котором в организме накапливается железо. Главное звено патогенеза — усиление всасывания железа в кишечнике. Характерны цирроз печени, поражение сердца (изменения на ЭКГ), сахарный диабет и выраженная гиперпигментация вследствие отложения меланина в базальном слое эпидермиса.

V. Аутоиммунный полигландулярный синдром. Это различные сочетания аутоиммунных эндокринных заболеваний — гипопаратиреоза, первичной надпочечниковой недостаточности, первичного гипогонадизма, инсулинозависимого сахарного диабета и хронического лимфоцитарного тиреоидита (см. также гл. 49). При аутоиммунном полигландулярном синдроме нередко встречаются **хронический генерализованный гранулематозный кандидоз** (кандидоз кожи и слизистых), **витилиго** (появление депигментированных пятен обусловлено отсутствием меланоцитов) и **гнездная алопеция** (круглые или овальные очаги облысения). Гнездная алопеция нередко прогрессирует: развиваются **тотальная алопеция** (полное выпадение волос на волосистой части головы и на лице) и **универсальная алопеция**, при которой все тело лишается волос.

VI. Витамин-D-резистентный рахит. Семейные формы заболевания могут сопровождаться **алопецией**.

VII. МЭН типа IIb

Один из компонентов синдрома — **множественные невромы слизистых**. Больные имеют марфаноподобную внешность, выдающийся вперед подбородок и пухлые губы. Другие компоненты синдрома — медуллярный рак щитовидной железы и феохромоцитомы (см. гл. 45).

VIII. Глюкагонома — злокачественная опухоль, происходящая из альфа-клеток островков поджелудочной железы. У больных с глюкагономой на коже появляются шелушащиеся ярко-красные бляшки. Из-за склонности к разрастанию эти высыпания получили название **некротической мигрирующей эритемы**. По мере роста очагов кожа в центре

очищается и они приобретают кольцевидные очертания. Высыпания исчезают после удаления опухоли.

IX. Acanthosis nigricans

Это ворсинчато-бородавчатые разрастания и гиперпигментация кожи подмышечных впадин и других крупных складок. Встречается при многих эндокринных заболеваниях, в том числе при гипофизарном синдроме Кушинга, опухолях гипофиза, акромегалии, первичной надпочечниковой недостаточности и синдроме поликистозных яичников (см. также гл. 2, п. III.A и гл. 49, п. II.B). В большинстве случаев acanthosis nigricans обусловлен инсулинорезистентностью и сопутствующей гиперинсулинемией: инсулин стимулирует пролиферацию клеток кожи, действуя через рецепторы ИФР.

Литература

1. Balsan S, et al. Rickets and alopecia with resistance to 1,25-dihydroxy vitamin D: Two different clinical courses with two different cellular defects. *J Clin Endocrinol Metab* 57:803, 1983.
2. Bauer MF, et al. Pigmented pretibial patches: A cutaneous manifestation of diabetes mellitus. *Arch Dermatol* 93:282, 1966.
3. Binnick AN, et al. Glucagonoma syndrome: Report of two cases and literature review. *Arch Dermatol* 113:749, 1977.
4. Braverman IM. *Skin Signs of Systemic Disease* (2nd ed). Philadelphia: Saunders, 1981.
5. Brown J, Winkelmann RK. acanthosis nigricans: A study of 90 cases. *Medicine* 47:33, 1968.
6. Demis DJ, et al. *Clinical Dermatology* (10th ed). Philadelphia: Harper & Row, 1983.
7. Hatch R, et al. Hirsutism: Implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 140:815, 1981.
8. Kahn CR, et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. *N Engl J Med* 294:739, 1974.
9. Khairi MRA, et al. Mucosal neuroma, pheochromocytoma, and medullary thyroid carcinoma: Multiple endocrine neoplasia type 3. *Medicine* 54:89, 1975.
10. Lucky AW. Congenital Hypothyroidism. In J Demis, R Dobson, J McGuire (eds), *Clinical Dermatology*. Philadelphia: Harper & Row, 1982. Units 12—32.
11. Lucky AW. Thyroid Acropachy. In J Demis, R Dobson, J McGuire (eds), *Clinical Dermatology*. Philadelphia: Harper & Row, 1982. Units 12—30.
12. Lucky AW, Masters R. Cutaneous Mucinoses. In J Demis, R Dobson, J McGuire (eds), *Clinical Dermatology*. Philadelphia: Harper & Row, 1982. Units 12—31.
13. Muller S, Winkelmann RK. Necrobiosis lipoidica diabetorum: A clinical and pathological investigation of 171 cases. *Arch Dermatol* 93:272, 1966.

Глава 49. Аутоиммунные полигландулярные синдромы

Д. Айзенбарт

I. Общие сведения

А. Определение. Это заболевания, характеризующиеся аутоиммунным поражением нескольких эндокринных желез и других органов.

Б. Этиология

1. Все аутоиммунные полигландулярные синдромы генетически детерминированы. Об этом в первую очередь свидетельствует семейный характер этих заболеваний. Например, аутоиммунный полигландулярный синдром типа I поражает большинство братьев и сестер в одном поколении, а типа II — несколько поколений одной семьи.
2. Выявлены гены, определяющие предрасположенность к отдельным компонентам аутоиммунного полигландулярного синдрома. К ним относятся прежде всего гены HLA. Например, у больных аутоиммунным полигландулярным синдромом типа II часто выявляются аллели HLA-DR3, -DR5 и -B8, характерные для аутоиммунных поражений щитовидной железы, а также аллели HLA-DR4 и HLA-DQB1*0302, характерные для поражения бета-клеток.
3. Предполагают, что существуют гены, мутации которых лежат в основе развития аутоиммунного полигландулярного синдрома в целом. Такие гены могут локализоваться как в области HLA, так и в других областях генома. Показано, что при аутоиммунном полигландулярном синдроме типа II часто встречаются аллели HLA-DR3 и HLA-DQB1*0201, причем частоты этих аллелей не зависят от того, какие заболевания входят в состав синдрома. Недавно на 21-й хромосоме был найден ген AIRE, регулирующий аутоиммунитет (21q22.3). Мутации этого гена обнаружены у многих больных аутоиммунным полигландулярным синдромом типа I.
4. Пока не выяснено, почему разные аутоиммунные полигландулярные синдромы включают разные составляющие.

В. Патогенез. Генетические дефекты обуславливают не сами аутоиммунные полигландулярные синдромы или их компоненты, а предрасположенность к ним. Для проявления этих дефектов требуется воздействие негенетических пусковых факторов. В большинстве случаев многообразные нарушения проявляются не одновременно, а последовательно; иногда с интервалом в несколько лет. Например, первым симптомом аутоиммунного полигландулярного синдрома типа I обычно бывает генерализованный гранулематозный кандидоз (кандидоз кожи и слизистых), а надпочечниковая недостаточность проявляется позже.

Г. Прогнозирование и профилактика

1. Если в семье имеются случаи аутоиммунного полигландулярного синдрома, можно рассчитать риск у родственников больных.
2. Обнаружив у больного одно из заболеваний — компонентов аутоиммунного полигландулярного синдрома, следует заподозрить наличие других скрытых заболеваний.
3. Выявляя генетические и иммунологические маркеры предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям — компонентам аутоиммунного полигландулярного синдрома, можно обнаруживать эти заболевания на доклинической стадии и проводить их профилактику.

II. Классификация (в порядке убывания распространенности)

А. Аутоиммунный полигландулярный синдром типа II (синдром Шмидта). В 1926 г. М. В. Schmidt описал двух больных с хроническим тиреоидитом и первичной надпочечниковой недостаточностью (болезнью Аддисона). В дальнейшем были обнаружены другие компоненты синдрома. В настоящее время принято различать следующие компоненты аутоиммунного полигландулярного синдрома типа II:

1. Обязательные

- а. Первичная надпочечниковая недостаточность (у всех больных).
- б. Поражения щитовидной железы (у всех больных)
 - 1) Хронический лимфоцитарный тиреоидит (у 95—97% больных).
 - 2) Диффузный токсический зоб (у 3—5% больных).

2. Частые

- а. Инсулинозависимый сахарный диабет (у 40—50% больных).
- б. Первичный гипогонадизм (у 20—30% больных).
- в. Миастения (у 20—30% больных).
- г. Витилиго (у 15—25% больных).

3. Другие

- а. Целиакия.
- б. Аутоиммунный гастрит.
- в. Алопеция.
- г. Синдром мышечной скованности (см. гл. 49, п. П.Ж).
- д. Серозиты.
- е. Тимома.

Клиническим проявлением хронического лимфоцитарного тиреоидита обычно бывает гипотиреоз. На ранних стадиях заболевания гипотиреоз может быть скрытым. Диффузный токсический зоб проявляется тиреотоксикозом. У 50—70% больных аутоиммунным полигландулярным синдромом типа II выявляются антитиреоидные аутоантитела, у 10—20% — аутоантитела к островковым клеткам, у 8—15% — аутоантитела к различным антигенам коры надпочечников. Аутоиммунный полигландулярный синдром типа II обычно поражает людей в возрасте 20—40 лет. Генетическим маркером предрасположенности к аутоиммунному полигландулярному синдрому типа II является гаплотип HLA-DR3, HLA-DQB1*0201.

Риск развития отдельных компонентов аутоиммунного полигландулярного синдрома типа II (в первую очередь — аутоиммунных поражений щитовидной железы) повышен при других синдромах, связанных с HLA-B8 и HLA-DR3, таких, как синдром Шегрена, изолированный дефицит IgA, дерматомиозит, хронический активный гепатит, герпетиформный дерматит.

Б. Аутоиммунный полигландулярный синдром типа I

- 1. Основные компоненты синдрома:** хронический генерализованный гранулематозный кандидоз (кандидоз кожи и слизистых), гипопаратиреоз, первичная надпочечниковая недостаточность. Диагноз устанавливают при наличии любых двух заболеваний.
- 2. Другие компоненты:** первичный гипотиреоз, хронический активный гепатит, синдром нарушенного всасывания, первичный гипогонадизм (первичная надпочечниковая недостаточность), витилиго, аутоиммунный гастрит, алопеция.
- 3.** В отличие от типа II, аутоиммунный полигландулярный синдром типа I обычно возникает уже в грудном возрасте. Первым проявлением его чаще всего бывает кандидоз.

4. Аллели HLA не детерминируют предрасположенность к аутоиммунному полигландулярному синдрому типа I. У некоторых больных имеются мутации гена AIRE на 21-й хромосоме (см. гл. 49, п. I.Б.3).

В. Синдром инсулинорезистентности и acanthosis nigricans типа Б. Этот синдром характеризуется выраженной инсулинорезистентностью либо приступами тяжелой гипогликемии. У всех больных в сыворотке присутствуют аутоантитела к рецепторам инсулина. По этому признаку синдром инсулинорезистентности и acanthosis nigricans типа Б отличают от синдрома инсулинорезистентности и acanthosis nigricans типа А, обусловленного внутриклеточными нарушениями передачи сигнала инсулина. При синдроме инсулинорезистентности и acanthosis nigricans типа Б сродство рецепторов на моноцитах к инсулину сильно снижено. Примерно у трети больных отмечаются и другие аутоиммунные расстройства. Проявления acanthosis nigricans: кожа гиперпигментирована, бархатистая на ощупь. Эти изменения сильнее всего выражены в подмышечных впадинах или кожных складках. Тяжелая гипогликемия обусловлена, вероятно, инсулиноподобным действием аутоантител к рецепторам инсулина.

Г. Синдром POEMS (аббревиатура английских слов: **P**olyneuropathy — полинейропатия, **O**rganomegaly — спланхномегалия, **p**oly**E**ndocrinopathy — полиэндокринопатия, **M**yeloma proteins — моноклональная гаммапатия, **S**kin lesions — поражения кожи). Компоненты синдрома:

1. Тяжелая прогрессирующая сенсомоторная полинейропатия.
2. Эндокринные нарушения.
 - а. Первичный гипогонадизм (у 70% больных).
 - б. Аменорея у женщин, импотенция и гинекомастия у мужчин.
 - в. Гиперпролактинемия.
 - г. Инсулинонезависимый сахарный диабет (у 50% больных).
3. Миеломная болезнь. Скопления плазматических клеток вызывают склеротические поражения костей. Кроме того, плазматические клетки образуют моноклональные IgG и IgA. После лучевой терапии костных поражений часто наступает временная ремиссия других проявлений синдрома, в том числе инсулинонезависимого сахарного диабета.
4. Поражения кожи: гиперпигментация, утолщение дермы, гирсутизм, потливость.

Д. Тимомы. Многие аутоиммунные заболевания, в том числе миастения, апластическая анемия, диффузный токсический зоб, инсулинозависимый сахарный диабет и первичная надпочечниковая недостаточность нередко сопровождаются тимоматами.

Е. Синдромы, обусловленные аутоантителами к ионам и гормонам

1. Эти редкие синдромы обычно не имеют клинических проявлений и характеризуются прежде всего нарушением лабораторных показателей (концентраций ионов). Попытки нормализовать эти показатели могут неожиданно привести к тяжелым последствиям. Например, у многих больных миеломной болезнью появляются аутоантитела к Ca^{2+} , прочно связывающие эти ионы. У таких больных уровень общего кальция значительно повышен, а уровень свободного кальция остается нормальным. Лечение, направленное на снижение уровня общего кальция, может привести к тетании.
2. Вероятно, существуют аутоантитела и к другим ионам.
3. Аутоантитела к тиреоидным гормонам повышают уровни общего T_4 и общего T_3 и затрудняют оценку функции щитовидной железы. С другой стороны, связывание T_4 и T_3 с аутоантителами может снижать их активность и приводить к гипотиреозу.

4. У некоторых больных с аутоиммунными эндокринными заболеваниями появляются поликлональные аутоантитела к эндогенному инсулину. При миеломной болезни образуются моноклональные аутоантитела к инсулину. Диссоциация комплексов инсулин—аутоантитело через несколько часов после приема пищи может вызвать приступ гипогликемии. Большинство таких случаев описано в Японии, что косвенно свидетельствует о генетической детерминированности этого синдрома.

Ж. Синдром мышечной скованности (stiff-man syndrome). Описано около 200 больных с этим неврологическим синдромом. Он характеризуется прогрессирующей ригидностью скелетных мышц и болезненными мышечными спазмами, иногда — опистотонусом. Другие компоненты синдрома — инсулинозависимый сахарный диабет (у 25—30% больных), эпилепсия (у 10—15%). Важнейшая черта синдрома мышечной скованности — наличие в сыворотке у большинства больных аутоантител к изоформе глутаматдекарбоксилазы с молекулярной массой 65 000, характерных для инсулинозависимого сахарного диабета (см. гл. 43, п. II.Г).

III. Обследование

А. При подозрении на аутоиммунный полигландулярный синдром типа II руководствуются следующими правилами:

1. Соотношение частот отдельных компонентов аутоиммунного полигландулярного синдрома типа II в семьях с этим синдромом такое же, как среди населения, но риск каждого компонента в 10—100 раз выше.
2. Если у родственника больного аутоиммунным полигландулярным синдромом типа II выявлено изолированное аутоиммунное эндокринное заболевание (например, первичная надпочечниковая недостаточность), следует искать другие, скрытые компоненты синдрома. Если в местности, где проживает больной, повышена распространенность инсулинозависимого сахарного диабета, надо исключить его и у больного.
3. Скрытые эндокринные заболевания имеются у 1 из 6 родственников больного аутоиммунным полигландулярным синдромом типа II. Наиболее вероятен гипотиреоз. Поэтому у больных и их родственников нужно оценивать функцию щитовидной железы каждые 5 лет (а при наличии жалоб и симптомов даже чаще).
4. Чтобы выявить больных и родственников с наибольшим риском заболевания, можно типировать аллели HLA и определять органоспецифические аутоантитела, но самым дешевым способом обследования пока остается внимательное изучение анамнеза и физикальное исследование, направленное на выявление признаков заболеваний, входящих в состав синдрома.
5. Мы разработали простую памятку для родственников больных. Она помогает своевременно выявлять скрытые заболевания (см. табл. 49.1).
6. Чтобы оценить риск инсулинозависимого сахарного диабета, обычно определяют аутоантитела к островковым клеткам. Эти аутоантитела появляются в сыворотке задолго до клинического проявления инсулинозависимого сахарного диабета (см. гл. 43, п. II.Г.1). Надо учитывать, что аутоантитела к островковым клеткам у родственников больных аутоиммунным полигландулярным синдромом типа II отличаются от аналогичных аутоантител у больных инсулинозависимым сахарным диабетом без сопутствующих аутоиммунных заболеваний.
 - а. У родственников больных инсулинозависимым сахарным диабетом без сопутствующих аутоиммунных заболеваний обычно выявляются **нерестриктированные** аутоантитела, т. е. аутоантитела, реагирующие со **многими антигенами** островковых клеток. Кроме того, нерестриктированные

аутоантитела невидоспецифичны, т. е. **распознают антигены островковых клеток человека и животных разных видов.**

б. У родственников больных аутоиммунным полигландулярным синдромом типа II чаще имеются **рестриктурированные** аутоантитела, реагирующие с **отдельными антигенами** островковых клеток. Рестриктурированные аутоантитела **видоспецифичны** (см. рис. 49.1).

в. Предполагают, что аутоантитела к островковым клеткам у родственников больных аутоиммунным полигландулярным синдромом типа II представлены главным образом аутоантителами к изоформе глутаматдекарбоксилазы с молекулярной массой 65 000.

г. Наличие аутоантител к глутаматдекарбоксилазе у родственников больных аутоиммунным полигландулярным синдромом типа II **далеко не всегда** свидетельствует об аутоиммунной реакции против бета-клеток. Появление таких аутоантител может быть обусловлено, например, аутоиммунной реакцией против ГАМКергических нейронов, содержащих большие количества глутаматдекарбоксилазы (как при синдроме мышечной скованности). Нередко выявление аутоантител к глутаматдекарбоксилазе у родственников больных аутоиммунным полигландулярным синдромом типа II приводит к неправильному диагнозу скрытого инсулинозависимого сахарного диабета.

7. Диагноз скрытого инсулинозависимого сахарного диабета (доклинического периода инсулинозависимого сахарного диабета) у родственников больных аутоиммунным полигландулярным синдромом типа II не вызывает сомнений, если обнаружено несколько типов аутоантител к антигенам бета-клеток и нарушена секреция инсулина при в/в тесте на толерантность к глюкозе (см. гл. 43, п. II.Д). Напомним, что нарушения секреторной реакции бета-клеток на в/в введение глюкозы проявляются гораздо раньше, чем нарушения секреторной реакции на прием глюкозы внутрь.

Б. Первым проявлением аутоиммунного полигландулярного синдрома типа I часто бывает генерализованный гранулематозный кандидоз (кандидоз кожи и слизистых). Кандидоз отмечается почти у всех больных моложе 20 лет. Кандидоз, впервые появляющийся у взрослых больных, нередко бывает обусловлен тимомой или иммунодефицитом (например, СПИДом). У ближайших родственников больного аутоиммунным полигландулярным синдромом типа I риск заболеваний, входящих в состав синдрома, весьма высок. Поэтому необходимы регулярные обследования для выявления гипокальциемии, дефицита кортизола и изменений активности печеночных ферментов.

В. Аутоантитела к рецепторам инсулина могут вызывать выраженную гиперинсулинемию, инсулинорезистентность либо приступы гипогликемии натощак. Аутоантитела к рецепторам инсулина определяют в специализированных лабораториях.

Г. Рентгенография позволяет выявить склеротические поражения костей у больных с синдромом ROEMS и назначить лучевую терапию.

Д. Больным с апластической анемией или миастенией и сопутствующим аутоиммунным эндокринным заболеванием показана КТ грудной клетки для выявления тимомы. Тимэктомия позволяет добиться временной ремиссии заболевания.

Е. Если при обследовании оказалось, что общее содержание каких-либо гормонов или ионов значительно превышает норму, но клинические проявления избытка этих веществ отсутствуют, следует заподозрить наличие соответствующих аутоантител. Чтобы установить диагноз, определяют уровни свободных гормонов или ионов и направляют пробы сыворотки в специализированные лаборатории для выявления аутоантител.

Отличить аутоантитела к эндогенному инсулину от антител, образующихся в ответ на экзогенный инсулин, очень трудно; для этого требуются сложные методики.

IV. Лечение

- А.** Чтобы предупредить гипoadреналовый криз у больных с нелеченной первичной надпочечниковой недостаточностью и гипотиреозом, **стероиды назначают до начала заместительной терапии левотироксином**. Считается, что левотироксин ускоряет метаболизм остаточного кортизола и тем самым усугубляет надпочечниковую недостаточность. Главная задача ведения больных аутоиммунным полигланулярным синдромом типа I и II и их родственников — выявление доклинических стадий гипотиреоза, надпочечниковой недостаточности и аутоиммунного гастрита.
- Б.** Течение заболеваний, обусловленных аутоантителами к рецепторам инсулина, непредсказуемо. У одних больных наблюдаются ремиссии, у других возникают приступы тяжелой гипогликемии, третьим не помогает даже в/в инфузия больших доз инсулина. В некоторых случаях неплохие результаты дает плазмаферез. Другие методы иммунотерапии разработаны недостаточно.
- В.** Лечение при синдроме ROEMS должно быть направлено в первую очередь на устранение плазмоцитомы. Лучевая терапия позволяет добиться регрессии опухоли и обеспечить длительную ремиссию. Инсулинонезависимый сахарный диабет поддается лечению малыми дозами инсулина (п/к инъекции).
- Г.** Удаление тимомы, проведенное опытным хирургом, обеспечивает, по крайней мере, временную ремиссию у больных с тяжелыми нарушениями аутоиммунитета.
- Д.** При синдромах, обусловленных аутоантителами к гормонам или ионам, необходимость в заместительной терапии часто отсутствует, поскольку концентрации свободных гормонов или ионов остаются нормальными.
- Е.** В настоящее время проводятся программы первичной профилактики инсулинозависимого сахарного диабета (см. гл. 43, п. II). Первичная профилактика включает мероприятия, проводимые **в доклиническом периоде инсулинозависимого сахарного диабета**. По нашему мнению, самый простой способ первичной профилактики — это прием малых доз инсулина внутрь либо введение малых доз инсулина п/к. В экспериментах на животных с генетически детерминированным сахарным диабетом показано, что такое лечение предотвращает аутоиммунный инсулит. Важнейшие этапы первичной профилактики инсулинозависимого сахарного диабета — это выявление лиц в доклиническом периоде болезни и прогнозирование ее развития путем определения аутоантител к различным антигенам островковых клеток. При прогнозировании инсулинозависимого сахарного диабета у больных с аутоиммунными полигланулярными синдромами и их родственников необходимо учитывать особенности аутоантител при этих синдромах.

Литература

1. Ahonen P, et al. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med* 322:1830, 1990.
2. Annesley TM, et al. Artfactual hypercalcemia in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 57:572, 1982.
3. Bardwick PA, et al. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly endocrinopathy, M protein and skin changes: The POEMS syndrome. *Medicine* 59:311, 1980.
4. Combs RM. Malignant thymoma, hypothyroidism and immune disorder. *South Med J* 61:337, 1968.
5. Eisenbarth GS, Jackson R. The immunoendocrinopathy syndromes. In D Foster, P Wilson (eds), *Williams Textbook of Endocrinology* (8th ed). Philadelphia: Saunders, 1991.
6. Genovese S, et al. Distinct cytoplasmic islet cell antibodies with different risks for type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 35:385, 1992.
7. Gianani R, et al. Prognostically significant heterogeneity of cytoplasmic islet cell antibodies in relatives of patients with type I diabetes. *Diabetes* 41:347, 1992.
8. Goldman J, et al. Characterization of circulating insulin and proinsulin-binding antibodies in autoimmune hypoglycemia. *J Clin Invest* 63:1050, 1979.
9. Kahn CR, Harrison LC. Insulin receptor autoantibodies. In PJ Randle, DF Steiner, WJ Whelan (eds), *Carbohydrate Metabolism and Its Disorders* (vol III). London: Academic, 1981. Pp. 279.
10. Keller RJ, et al. Insulin prophylaxis in individuals at high risk of type I diabetes. *Lancet* 341:927, 1993.
11. Moroz LA, et al. Thyroid disease with monoclonal (immunoglobulin G) antibody to triiodothyronine and thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 56:1009, 1983.
12. Nagamine K, et al. Positional cloning of the APECED gene. *Nat Genet*, 174:393, 1997.
13. Neufeld N, et al. Two types of autoimmune Addison's disease associated with difference polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. *Medicine* 60:355, 1981.
14. Pugliese A, et al. Genetics of susceptibility and resistance to insulin-dependent diabetes in stiff-man syndrome. *Lancet* 344:1027, 1994.

Глава 50. Лечение гормонально-зависимых опухолей

Э. Скали, А. Комару-Скали

Рак предстательной железы

I. Общие сведения. Рак предстательной железы — самое распространенное злокачественное новообразование у мужчин. В США ежегодно регистрируют 122 000 новых случаев; каждый год умирает 32 000 больных. Среди причин смерти от онкологических заболеваний у мужчин старше 55 лет рак предстательной железы занимает второе место (на первом месте — рак легкого). Примерно в 70% случаев рак предстательной железы является **андрогензависимым**.

II. Клиническая классификация. Ранее применяли классификацию Whitmore—Jewett. Сегодня чаще пользуются международной классификацией злокачественных новообразований (системой TNM). Обе классификации приведены в см. табл. 50.1. В последнее время, благодаря обнаружению серологических и метаболических маркеров рака предстательной железы, появилась возможность более точно определять стадии развития опухоли.

III. Обследование

A. Пальцевое ректальное исследование — самый простой и дешевый метод раннего выявления рака предстательной железы. Чувствительность этого метода — 80%, специфичность — 50%. При раке предстательной железы пальпируется плотное образование с неровной поверхностью; при аденоме предстательная железа увеличена, гладкая; при хроническом простатите болезненная, дряблая, имеет неоднородную консистенцию. Пальцевое ректальное исследование позволяет обнаружить рак предстательной железы на более поздних стадиях, чем T1c. Поэтому у 80% больных с пальпируемой опухолью имеются метастазы.

Б. Биохимические маркеры рака предстательной железы

1. Специфический простатический антиген обнаруживается в сыворотке у 95% больных раком предстательной железы. Он появляется в сыворотке задолго до клинических проявлений опухоли (на стадиях T1b—T1c). Специфический простатический антиген может выявляться и при аденоме предстательной железы, и даже при обострении простатита, однако в этих случаях его титр гораздо ниже, чем при раке. Таким образом, высокий титр специфического простатического антигена позволяет диагностировать первичный рак предстательной железы. При низких титрах показана аспирационная биопсия предстательной железы. Титр возрастает пропорционально росту опухоли и резко увеличивается при метастазировании.

2. Кислая фосфатаза — менее чувствительный маркер. Выявление этого маркера **не позволяет** диагностировать рак предстательной железы. Уровень кислой фосфатазы увеличивается при распространении опухоли за пределы капсулы железы и при метастазировании. Кислая фосфатаза может появляться в сыворотке и при аденоме предстательной железы.

3. Для оценки результатов лечения и для выявления рецидивов измеряют уровень специфического простатического антигена.

В. Ректальное УЗИ в сочетании с определением специфического простатического антигена — более чувствительный метод, чем пальцевое ректальное исследование.

Г. Аспирационная биопсия предстательной железы показана в следующих случаях:

1. При пальцевом ректальном исследовании обнаружена опухоль.

2. В сыворотке обнаружен специфический простатический антиген.
3. Обнаружено новообразование предстательной железы при УЗИ.
4. Острая задержка мочи.

Д. КТ и МРТ могут быть использованы для выявления метастазов в тазовых лимфоузлах. Для оценки размеров и распространенности первичной опухоли лучше использовать пальцевое ректальное исследование в сочетании с УЗИ.

Е. Тазовая лимфаденэктомия. Самый надежный способ обнаружения метастазов — иссечение лимфоузлов таза. Таким путем можно точно определить стадию заболевания.

Ж. Сцинтиграфия костей с ^{99m}Tc или ^{68}Ga — чувствительный метод выявления отдаленных метастазов. Однако этот метод неспецифичен и должен сочетаться с рентгенографией.

IV. Лечение

А. Хирургическое лечение. На стадиях T1b—T2c рекомендуется радикальная простатэктомия по Р. С. Walsh. После этой операции потенция сохраняется у 50—80% больных.

Б. Лучевая терапия — альтернативный способ лечения на стадиях T1b—T2c. Ее применяют и для лечения первичной опухоли на стадиях T3a—T3c.

В. Двусторонняя орхиэктомия применяется на стадиях T3—M1 с целью полной блокады андрогенов.

Г. Гормональная терапия

1. Основной принцип гормональной терапии на стадиях T3—M1 — торможение или полная блокада секреции андрогенов, от которых зависит рост опухоли. Способы гормональной терапии:

- а. Эстрогены (например, диэтилстильбэстрол внутрь, 1—3 мг/сут).
- б. Антиандрогены (ципротерона ацетат, нилутамид, флутамид).
- в. Прогестагены (мегестрола ацетат).
- г. Аналоги гонадолиберина.

Торможение или прекращение секреции андрогенов в яичках дает очень хорошие результаты, особенно на ранних этапах лечения. Однако хирургическая кастрация связана с тяжелыми переживаниями, а эстрогены оказывают сильное токсическое действие на печень, молочные железы и сердечно-сосудистую систему. Клинические исследования показали, что среди больных, получавших по 5 мг/сут диэтилстильбэстрола, значительно повысилась смертность от сердечно-сосудистых заболеваний.

2. Аналоги гонадолиберина

а. Механизм действия. В норме гонадолиберин секретируется в гипоталамусе не непрерывно, а импульсно. Импульсное воздействие гонадолиберина активирует гонадотропные клетки аденогипофиза и стимулирует секрецию ЛГ и ФСГ. Напротив, непрерывное воздействие гонадолиберина приводит к десенситизации его рецепторов на гонадотропных клетках и к подавлению секреции ЛГ и ФСГ. Аналоги гонадолиберина влияют на гонадотропные клетки так же, как природный гормон, но активность их в 50—100 раз выше, а действие более продолжительное. При длительном применении аналоги гонадолиберина угнетают гонадотропные клетки аденогипофиза и клетки Лейдига. Кроме того, аналоги гонадолиберина **нетоксичны.**

б. Препараты

1) Трипторелин. Структура: (пиро)Глу-Гис-Трп-Сер-Тир-D-Трп-Лей-Арг-Про-Гли-NH₂ (D-Трп-6-гонадолиберин).

2) Бусерелин. Структура: (пиро)Глу-Гис-Трп-Сер-Тир-D-Сер(Bu¹)-Лей-Арг-Про-этиламид.

3) Лейпрорелина ацетат. Структура: D-Лей-6-Дез-Глу-10-гонадолиберин-этиламид.

4) Гозерелин. Структура: (пиро)Глу-Гис-Трп-Сер-Тир-Сер(Bu¹)-Лей-Арг-Про-АзоГли-NH₂.

в. Схемы лечения. Первоначально эти препараты вводили п/к или в/м в дозах от 100 мкг/сут до 20 мг/сут или интраназально 2—3 раза в сутки. Позднее разработали препараты пролонгированного действия. Лечение пролонгированными препаратами дает лучшие результаты и удобнее для больного, чем ежедневные инъекции. Существуют две лекарственные формы пролонгированных препаратов:

1) Микрокапсулы из полимеров, распадающихся в организме, таких, как поли(D,L-лактид-ко-гликолид). Суспензию, содержащую такие микрокапсулы, вводят в/м 1 раз в месяц.

2) Макрокапсулы, которые имплантируют п/к путем инъекции.

г. Побочные эффекты длительного лечения аналогами гонадолиберина обусловлены дефицитом андрогенов и включают импотенцию, утрату полового влечения и приливы. Имеются единичные сообщения о временном обострении заболевания в первую неделю после начала лечения. Ни разу не были отмечены гинекомастия или тромбоэмболия. Больные прекрасно переносят аналоги гонадолиберина. Если им предоставляют выбор между орхиэктомией и назначением аналогов гонадолиберина, более 70% предпочитают медикаментозное лечение.

д. Химиотерапия. Для паллиативного лечения метастазирующего рака предстательной железы при безуспешности гормональной терапии, а также при опухолях, резистентных к гормонам, применяют циклофосфамид в комбинации с доксорубицином и цисплатином.

е. Другие способы лечения. Иногда применяют аналоги гонадолиберина в комбинации с антиандрогенами нилутамидом или флутамидом. Такое лечение полностью блокирует секрецию андрогенов, однако не доказано, что оно более эффективно, чем лечение только аналогами гонадолиберина. Тем не менее в первые 2—3 нед лечения аналогами гонадолиберина рекомендуется добавлять антиандрогены, чтобы предотвратить бурное метастазирование. Предполагают, что вспышка метастазирования в начале лечения аналогами гонадолиберина обусловлена временным повышением уровня тестостерона.

ж. Оценка эффективности лечения аналогами гонадолиберина. Критерии оценки субъективных и объективных улучшений были разработаны на основании результатов Национальной американской программы по раку предстательной железы.

1. Субъективные улучшения: ослабление или исчезновение боли в костях через 4—8 нед после начала лечения, повышение трудоспособности, улучшение аппетита, прибавка в весе.

2. Объективные улучшения:

а. Восстановление проходимости мочевых путей и снижение остаточного объема мочи.

б. Уменьшение предстательной железы по данным УЗИ или КТ.

в. Уменьшение числа и степени поражений костей по данным сцинтиграфии; снижение уровня или исчезновение специфического простатического антигена и кислой фосфатазы.

3. Гормональные реакции

- а. Уровень тестостерона в первые дни после начала лечения обычно повышается, а через неделю начинает снижаться. На 3-й неделе уровень тестостерона резко падает, а через 4—6 нед становится таким же, как у больных после орхиэктомии.
 - б. При длительном лечении аналогами гонадолиберина существенно снижаются также уровни ЛГ и ФСГ.
3. Данные Национальной американской программы по раку предстательной железы показывают, что лечение этой опухоли на стадиях T3—M1 аналогами гонадолиберина вызывает объективное улучшение или даже полную ремиссию. Вместе с тем известно, что все способы паллиативного лечения, направленного на блокаду андрогенов (орхиэктомия, эстрогены, антиандрогены, прогестагены, аналоги гонадолиберина), в большинстве случаев позволяют добиться лишь **временной ремиссии**. Рецидив обычно наступает через 1,5—3 года. В поисках средств, замедляющих или предупреждающих рецидивы, ведутся интенсивные экспериментальные исследования. В частности, испытывают комбинации аналогов гонадолиберина с аналогами соматостатина и синтетические пептиды — **антагонисты гонадолиберина**.

Рак молочной железы

V. **Общие сведения.** Примерно 30% злокачественных новообразований молочной железы у женщин **эстрогензависимы**. Эффективность гормональной терапии зависит от количества рецепторов эстрогенов и прогестерона в опухолевых клетках: чем больше рецепторов, тем успешнее лечение. Эксперименты на грызунах показали, что аналоги и антагонисты гонадолиберина угнетают секрецию ЛГ, ФСГ и эстрогенов и могут применяться для лечения эстрогензависимого рака молочной железы.

VI. Клинические исследования

- А. В 1979 г. были начаты первые клинические испытания аналогов гонадолиберина. В испытаниях участвовали больные в пре- и постменопаузе с раком молочной железы на стадиях T2N1M0—T3N0M0. Использовали трипторелин, бусерелин, лейпрорелина ацетат и гозерелин. Все аналоги вызвали объективное улучшение у большинства больных в пременопаузе с рецептор-положительными опухолями и у некоторых больных в постменопаузе. В последнем случае механизмы терапевтического эффекта аналогов гонадолиберина не совсем ясны. Вероятно, они могут действовать непосредственно на опухолевые клетки. Показано, что аналоги гонадолиберина тормозят рост клеток рака молочной железы *in vitro* и что на культивируемых клетках и на клетках первичных опухолей присутствуют рецепторы гонадолиберина. Тем не менее аналоги гонадолиберина рекомендуется назначать прежде всего больным в пременопаузе. У таких больных можно добиться подавления секреции яичниковых эстрогенов.
- Б. Лучшие результаты дает применение пролонгированных форм трипторелина, лейпрорелина ацетата, бусерелина и гозерелина (см. гл. 50, п. IV.Г.2.в). Пролонгированные препараты вводят в/м или п/к 1 раз в месяц. Они обеспечивают более выраженное снижение уровня гонадотропных гормонов и эстрогенов, чем обычные аналоги гонадолиберина. Окончательное суждение об эффективности пролонгированных препаратов пока не составлено, поскольку не накоплены данные о частоте и длительности ремиссий. М. R. Williams и соавт. наблюдали ремиссию рака молочной железы после лечения обычным гозерелином у **31%** больных в пременопаузе. Регрессии подвергались преимущественно хорошо дифференцированные, медленно растущие рецептор-положительные опухоли (53%). Позднее М. Kaufmann и соавт. сообщили, что пролонгированная форма гозерелина вызывает ремиссию у **53%** больных

в пременопаузе. R. J. Santen и соавт. провели анализ данных многих исследований и заключили, что объективное улучшение после лечения аналогами гонадолиберина наблюдается у **41%** случайно выбранных больных в пременопаузе и у **51%** больных в пременопаузе с рецептор-положительными опухолями.

В. Таким образом, аналоги гонадолиберина показаны больным с эстрогензависимыми рецептор-положительными опухолями. Предполагают, что **антагонисты гонадолиберина** будут более эффективны, чем его аналоги.

Рак яичников

Рост этой опухоли зависит от гонадотропных гормонов. Экспериментальные и клинические исследования показывают, что подавление секреции ЛГ и ФСГ аналогами гонадолиберина тормозит рост рака яичников. Н. Parma и соавт. сообщили, что длительное лечение пролонгированной формой трипторелина позволяет добиться объективного улучшения и частичной ремиссии примерно у 30% больных с раком яичников на стадиях 3—4. Поскольку трипторелин нетоксичен, его назначают при непереносимости или безуспешности химиотерапии.

Рак поджелудочной железы

Прогноз при раке экзокринного отдела поджелудочной железы крайне неблагоприятный. Рак поджелудочной железы может быть чувствительным не только к факторам роста, но и к половым гормонам. В 1984 г. в опытах на животных мы установили, что трипторелин и соматостатин тормозят рост рака поджелудочной железы. Основываясь на этих результатах, мы применили трипторелин для лечения больных с неоперабельным раком поджелудочной железы 3-й и 4-й стадий. У некоторых больных отмечалось объективное улучшение, регрессия опухоли; повысилась выживаемость. Однако трипторелин нельзя считать препаратом выбора для лечения рака поджелудочной железы. Предварительные клинические испытания **аналога соматостатина RC-160** показали, что этот препарат вызывает объективное улучшение у больных с раком поджелудочной железы III и IV стадий, позволяет значительно снизить дозы анальгетиков, а в отдельных случаях приводит к регрессии опухоли и к увеличению продолжительности жизни больных.

Литература

1. American Joint Committee on Cancer. In OH Beahrs, MH Myers (eds), Manual for Staging of Cancer. Philadelphia: Lippincott, 1983.
2. Boring CC, et al. Cancer statistics, 1991. CA 41:19, 1991.
3. Catalona WJ, Avioli LV. Diagnosis, staging, and surgical treatment of prostatic carcinoma. Arch Intern Med 147:361, 1987.
4. Chadwick DJ, et al. Pilot study of screening for prostate cancer in general practice. Lancet 338:613, 1991.
5. Cooner WH, et al. Clinical application of transrectal ultrasonography and prostate specific antigen in the search for prostate cancer. J Urol 139:758, 1988.
6. Crawford ED. Hormonal therapy of prostatic carcinoma: Defining the challenge. Cancer 66:1035, 1990.
7. Crawford ED, et al. Leuprolide with and without flutamide in advanced prostate cancer. Cancer 66:1039, 1990.
8. Fekete M, et al. Characteristics and distribution of receptors for [D-Trp⁶]-luteinizing hormone-releasing hormone, somatostatin, epidermal growth factor, and sex steroids in 500 biopsy samples of human breast cancer. J Clin Lab Anal 3:137, 1989.
9. Geller J, Albert JD. Comparison of various hormonal therapies for prostatic carcinoma. Semin Oncol 10(suppl 4):34, 1983.
10. Gittes RF. Carcinoma of the prostate. N Engl J Med 324:236, 1991.
11. Gonzalez-Barcena D, et al. Influence of D-Trp-6-LH-RH on the survival time in patients with advanced pancreatic cancer. Biomed Pharmacother 43:313, 1989.
12. Gonzalez-Barcena D, et al. Response to D-Trp-6-LH-RH in advanced adenocarcinoma of pancreas. Lancet 2:154, 1986.
13. Harvey HA, et al. LH-RH analogs for human mammary carcinoma. In BH Vickery et al. (eds), LHRH and its Analogs: Contraceptive and Therapeutic Applications. Boston: Kluwer Academic, 1984. P. 329.
14. Hricak H. Noninvasive imaging for staging of prostate cancer: Magnetic resonance imaging, computed tomography, and ultrasound. In NCI monographs (no. 7). Washington, DC: Government Printing Office, 1988:31. (NIH publication no. 88).
15. Iversen P, et al. A phase III trial of Zoladex and Flutamide versus orchiectomy in the treatment of patients with advanced carcinoma of the prostate. Cancer 66:1058, 1990.
16. Kaufmann M, et al. The German zoladex trial group: Goserelin, a depot gonadotropin releasing hormone agonist in the treatment of premenopausal patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 7:1113, 1989.
17. Keuppens F, et al. Zoladex and flutamide versus bilateral orchiectomy. A randomized phase III EORTC 30853 study. Cancer 66:1045, 1990.
18. Klijn JGM, et al. LHRH agonist treatment in clinical and experimental human breast cancer. J Steroid Biochem 23:867, 1985.
19. Kuhn JM, et al. Prevention of the transient adverse effects of a gonadotropin-releasing hormone analogue (buserelin) in metastatic prostatic carcinoma by administration of an antiandrogen (nilutamide). N Engl J Med 321:413, 1984.
20. Nicholson RI, et al. Review of the endocrine actions of LHRH analogs in premenopausal women in breast cancer. Horm Res 32:198, 1989.
21. Parmar H, et al. Randomized controlled study of orchidectomy vs. long-acting D-Trp-6-LH-RH microcapsules in advanced prostatic carcinoma. Lancet ii:1201, 1985.

22. Parmar H, et al. Response to [D-Trp⁶]-LHRH (Decapeptyl) microcapsules in advanced ovarian cancer. *BMJ* 296:1229, 1988.
23. Perez CA, et al. Carcinoma of the Prostate. In VT DeVita, Jr, S Hellman, SA Rosenberg. *Cancer Principles and Practice of Oncology* (3rd ed). Philadelphia: Lippincott, 1989. Pp. 1023.
24. Plowman PN, et al. Remission of postmenopausal breast cancer during treatment with the luteinizing hormone releasing hormone agonist ICI 118630. *Br J Cancer* 54:903, 1986.
25. Poston GJ, et al. Phase one study on the use, and tolerance of somatostatin analogue RC-160 in the treatment of patients with advanced exocrine pancreatic cancer. *Pancreatic Society Meeting*, November 16, 1990. *Gut* 32:A342-A344, 1991.
26. Redding TW, Schally AV. Inhibition of growth of pancreatic carcinomas in animal models by analogs of hypothalamic hormones. *Proc Natl Acad Sci USA* 81:248, 1984.
27. Santeen RJ, et al. Endocrine treatment of breast cancer in women. *Endocr Rev*, 11:221, 1990.
28. Scardino PT, et al. Staging of prostate cancer: Value of ultrasonography. *Urol Clin North Am* 16:713, 1989.
29. Schally AV, et al. Analogs of LHRH: The present and the future. In VH Vickery, B Lunenfeld (eds), *Basic Aspects: GnRH Analogues in Cancer and in Human Reproduction*. Boston: Kluwer Academic, 1989. Vol 1. P. 5.
30. Schally AV. Antitumor effects of analogs of LH-RH and Somatostatin: Experimental and clinical studies. *J Steroid Biochem* 37:1061, 1990.
31. Schally AV, et al. Antitumor effects of analogs of hypothalamic hormones in endocrine dependent cancers. *Proc Soc Exp Biol Med* 175:259, 1984.
32. Schally AV, et al. Potential use of luteinizing hormone-releasing hormones in the treatment of hormone-sensitive neoplasms. *Cancer Treat Rev* 68:281, 1984.
33. Schroeder FH, et al. Metastatic cancer of the prostate managed with buserelin versus buserelin plus cyproterone acetate. *J Urol* 137:912, 1987.
34. Sharifi R, Soloway M. Leuprolide study group: Clinical study of leuprolide depot formulation in the treatment of advanced prostate cancer. *J Urol* 143:68, 1990.
35. Sogani PC, et al. Experience with flutamide in patients with advanced prostatic cancer without prior endocrine therapy. *Cancer* 54:744, 1984.
36. Stamey TA, et al. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II: Radical prostatectomy patients. *J Urol* 141:1076, 1989.
37. Szende B, et al. Growth inhibition of MXT mammary carcinoma by enhancing programmed cell death (apoptosis) with analogs of LH-RH and somatostatin. *Breast Cancer Res Treat* 14:307, 1989.
38. Szende B, et al. Growth inhibition of mouse MXT mammary tumor by the luteinizing hormone-releasing hormone antagonist SB-75. *J Natl Cancer Inst* 82:513, 1990.
39. Tolis G, et al. Tumor growth inhibition in patients with prostatic carcinoma treated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists. *Proc Natl Acad Sci USA* 79:1658, 1982.
40. Walker KJ, et al. Preliminary endocrinological evaluation of a sustained-release formulation of the LH-Releasing hormone agonist D-Ser(Bu¹)⁶Azgly¹⁰LH-RH in premenopausal women with advanced breast cancer. *J Endocrinol* 111:349, 1986.
41. Walsh PC, et al. Potency following radical prostatectomy with wide unilateral excision of the neurovascular bundle. *J Urol* 138:823, 1987.
42. Williams MR, et al. The use of an LH-RH agonist (ICI 118630, Zoladex) in advanced premenopausal breast cancer. *Br J Cancer* 53:629, 1986.

Приложения

Приложение А. Исследование функции эндокринных желез с помощью стимуляционных и супрессивных проб

Н. Штерн, Д. Гриффин

Аденогипофиз

I. Оценка секреции СТГ

А. Проба с леводофой

1. Принцип. Леводофа стимулирует секрецию соматолиберина и подавляет секрецию соматостатина, поэтому в норме после приема леводофы уровень СТГ повышается. При гипофункции соматолиберинсекретирующих нейронов гипоталамуса или соматотропных клеток аденогипофиза уровень СТГ не повышается либо повышается незначительно.

2. Методика

- а. Пробу проводят утром натощак.
- б. В вену устанавливают иглу-бабочку или катетер; берут кровь для определения базального уровня СТГ.
- в. Дают 500 мг леводофы внутрь.
- г. Через 30, 60, 90 и 120 мин после приема леводофы берут кровь.
- д. Определяют концентрацию СТГ в сыворотке.

3. Оценка результатов

- а. Прирост концентрации СТГ ≥ 5 нг/мл либо концентрация СТГ ≥ 10 нг/мл в любой пробе: **дефицит СТГ исключен.**
- б. Прирост концентрации СТГ < 5 нг/мл и максимальная концентрация СТГ < 5 нг/мл: **дефицит СТГ вероятен.**
- в. Максимальная концентрация СТГ в пределах 5—9,9 нг/мл: **спорный результат.**
- г. Секреторная реакция на леводофу снижена при гипотиреозе, надпочечниковом синдроме Кушинга, гипергликемии, ожирении и депрессии и подавляется пиридоксином, метилдофой, хлорпромазином и нейролептиками. Примерно у 15% здоровых людей секреция СТГ не усиливается в ответ на леводофу.
- д. Для подтверждения дефицита СТГ требуется провести еще одну стимуляционную пробу **с другим** стимулятором секреции СТГ (см. ниже).

4. Меры предосторожности. Изредка отмечают тошнота, рвота, головокружение, головная боль. Поэтому обследуемый во время и после пробы должен лежать. Больным с ИБС леводофу назначают с осторожностью.

Б. Проба с аргинином

1. Принцип. Аргинин подавляет секрецию соматостатина, поэтому в норме после введения аргинина уровень СТГ повышается. При дисфункции соматотропных клеток аденогипофиза уровень СТГ не повышается или повышается незначительно.

2. Методика

- а. Пробу проводят утром натощак.
- б. Устанавливают инфузионную систему; берут кровь для определения базального уровня СТГ.
- в. Вводят аргинина гидрохлорид в/в, 0,5 г/кг (но не более 30 г) в течение 30 мин.

г. Через 30, 60, 90, 120 и 150 мин после начала инфузии аргинина берут кровь.

д. Определяют концентрацию СТГ в сыворотке.

3. Оценка результатов

а. Прирост концентрации СТГ ≥ 5 нг/мл либо концентрация СТГ ≥ 10 нг/мл в любой пробе: **дефицит СТГ исключен.**

б. Прирост концентрации СТГ < 5 нг/мл и максимальная концентрация СТГ < 5 нг/мл: **дефицит СТГ вероятен.**

в. Максимальная концентрация СТГ в пределах 5—9,9 нг/мл: **спорный результат.**

г. У 25—35% здоровых людей секреция СТГ не усиливается в ответ на аргинин. Секреторная реакция снижена также при гипотиреозе и ожирении.

д. У женщин детородного возраста реакция на аргинин выражена сильнее, чем у женщин в постменопаузе, мужчин и детей препубертатного возраста. Чтобы усилить секреторную реакцию, за 2—3 сут до пробы назначают конъюгированные эстрогены. Доза для взрослых составляет 2,5 мг 2 раза в сутки, для детей — 1,25 мг 2 раза в сутки.

4. **Меры предосторожности.** Аргинин стимулирует секрецию инсулина и может вызвать гипогликемию в конце или после завершения пробы. При хронических заболеваниях печени и почек аргинин назначают с осторожностью.

В. Проба с глюкозой

1. **Принцип.** Гипергликемия подавляет секрецию соматолиберина, поэтому в норме после приема глюкозы уровень СТГ — одного из контринсулярных гормонов — снижается. Это один из механизмов поддержания толерантности к глюкозе. При автономной гиперфункции соматотропных клеток уровень СТГ при гипергликемии не снижается, а толерантность к глюкозе нарушена.

2. Методика

а. Пробу проводят утром натощак. Перед пробой и во время пробы больной должен как можно меньше двигаться.

б. В вену устанавливают иглу-бабочку или катетер; берут кровь для определения базального уровня СТГ.

в. Дают глюкозу внутрь в дозе 1,75 г/кг, но не более 100 г.

г. Через 30, 60, 120 и 180 мин после приема глюкозы берут кровь.

д. Определяют концентрации СТГ и глюкозы в сыворотке.

3. Оценка результатов

а. **Норма:** через 30—120 мин после приема глюкозы концентрация СТГ падает до 0—2 нг/мл. На более поздних сроках обычно наблюдается рикошетный подъем уровня СТГ до 7 нг/мл и более.

б. **Автономная гиперфункция соматотропных клеток:** секреция СТГ не подавляется, подавляется не полностью либо наблюдается парадоксальный подъем уровня СТГ на ранних сроках после приема глюкозы. Например, у больных с **акромегалией** уровни СТГ во время пробы находятся в пределах 5—10 нг/мл. Кроме того, обнаруживается нарушение толерантности к глюкозе: ее уровень на 120-й или 180-й минуте превышает 7,8 ммоль/л.

в. Секреция СТГ усиливается при стрессе, гипогликемии, после физической нагрузки и хирургических вмешательств. Во всех этих случаях может быть получен ложноположительный результат.

г. Секреция СТГ снижается при инфаркте гипофиза и на фоне лечения акромегалии бромкриптином. В этих случаях может быть получен ложноотрицательный результат.

- д. Проба дает ложноотрицательный результат и при умеренной гиперфункции соматотропных клеток.

II. Оценка секреции СТГ и АКТГ

А. Гипогликемическая проба с инсулином

1. Принцип. Инсулин вызывает быстрое снижение уровня глюкозы в крови. Нейроны гипоталамуса реагируют на гипогликемию и выбрасывают в воротную систему гипофиза соматолиберин и кортиколиберин. Соматолиберин стимулирует секрецию контринсулярного гормона — СТГ. Кортиколиберин вызывает быстрый выброс АКТГ, который усиливает секрецию другого контринсулярного гормона — кортизола — в коре надпочечников. Таким образом, с помощью гипогликемической пробы можно оценить секрецию СТГ, секреторный резерв АКТГ и состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в целом.

2. Методика

- а.** Пробу проводят **только в стационаре**, в утренние часы. В течение 8—12 ч перед пробой не дают ни есть, ни пить.
- б.** Устанавливают инфузионную систему; наготове надо иметь тест-полоски или глюкометр для определения глюкозы в крови, а также 50% раствор глюкозы.
- в.** Берут кровь для определения базальных уровней СТГ, кортизола и глюкозы.
- г.** Вводят инсулин короткого действия, 0,1 ед/кг в/в струйно. При сопутствующих заболеваниях, сопровождающихся инсулинорезистентностью (ожирение, инсулинонезависимый сахарный диабет, гипофизарный синдром Кушинга, акромегалия), дозу инсулина увеличивают до 0,15—0,2 ед/кг. Если есть подозрение на гипопитуитаризм, дозу уменьшают до 0,05 ед/кг.
- д.** Берут кровь через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 мин после введения инсулина.

3. Оценка результатов

- а.** Чтобы произошел выброс СТГ, уровень глюкозы должен упасть как минимум в 2 раза (до 2,2 ммоль/л и ниже). Уровень СТГ обычно достигает максимума через 40—90 мин после введения инсулина.
- б.** Концентрация СТГ ≥ 10 нг/мл в любой пробе: **дефицит СТГ исключен.**
- в.** Максимальная концентрация СТГ < 5 нг/мл: **дефицит СТГ вероятен.**
- г.** Максимальная концентрация СТГ в пределах 5—9,9 нг/мл: **спорный результат.**
- д.** Для правильной оценки секреции АКТГ и кортизола достаточно, чтобы уровень глюкозы был ниже 3,3 ммоль/л.
- е.** Функция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы считается нормальной, если концентрация кортизола в любой пробе в 2 раза превышает базальную, прирост концентрации кортизола превышает 8 мкг% либо максимальная концентрация кортизола превышает 18 мкг%.
- ж.** Недостаточный прирост либо пониженные максимальные уровни кортизола заставляют заподозрить первичную или вторичную надпочечниковую недостаточность.
- з.** Гипогликемическая проба с инсулином особенно информативна при оценке состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у больных, получавших глюкокортикоидную терапию.

4. Меры предосторожности. После введения инсулина **непрерывно наблюдают за обследуемым.** При появлении симптомов тяжелой гипогликемии (помрачение сознания, судороги) пробу немедленно прерывают в/в введением глюкозы. Симптомы легкой гипогликемии (возбуждение, потливость, тахикардия) не являются показанием к прерыванию пробы.

Б. Гипогликемическая проба с аргинином и инсулином

- 1. Принцип.** Эта проба сходна с предыдущей, но перед инфузией инсулина вводят аргинин. Аргинин подавляет секрецию соматостатина, поэтому стимулирующий эффект инсулина усиливается.
- 2. Методика**
 - а.** Пробу проводят как описано выше (см. приложение А, п. II.A.2), но начинают с инфузии аргинина.
 - б.** Вводят аргинина гидрохлорид в/в, 0,5 г/кг (но не более 30 г) в течение 30 мин.
 - в.** Через 30 мин после окончания инфузии аргинина вводят инсулин короткого действия, 0,1 ед/кг в/в струйно.
 - г.** Кровь для определения уровней СТГ, кортизола и глюкозы берут до введения аргинина и через 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120 и 150 мин после введения аргинина.
- 3. Оценка результатов** — см. приложение А, п. II.A.3. Некоторые эндокринологи считают, что проба с аргинином и инсулином позволяет установить окончательный диагноз дефицита СТГ без каких-либо дополнительных исследований.
- 4. Меры предосторожности** — см. приложение А, п. II.A.4.

III. Оценка секреции ТТГ: проба с тиролиберин

А. Принцип. Тиролиберин стимулирует выброс ТТГ из тиреотропных клеток аденогипофиза, поэтому в норме после введения тиролиберина уровень ТТГ повышается. Пробу с тиролиберин применяют для оценки секреторного резерва ТТГ и степени подавления секреции ТТГ (при тиреотоксикозе), а также для выявления гипопитуитаризма.

Б. Методика

- 1.** В вену устанавливают иглу-бабочку или катетер; берут кровь для определения базального уровня ТТГ.
- 2.** Вводят протирелин (синтетический аналог тиролиберина) в/в струйно в дозе 400—500 мкг.
- 3.** Через 30 и 60 мин после введения протирелина берут кровь.
- 4.** Определяют концентрацию ТТГ в сыворотке.

В. Оценка результатов

- 1. В норме** у взрослых прирост концентрации ТТГ ≥ 5 мЕ/л (у мужчин старше 40 лет ≥ 2 мЕ/л). Концентрация ТТГ достигает максимума через 20—40 мин после введения протирелина и превышает 15 мЕ/л у мужчин и 25 мЕ/л у женщин.
- 2. При первичном гипотиреозе** секреторная реакция аденогипофиза на тиролиберин не нарушена и пропорциональна базальной концентрации ТТГ: чем выше базальный уровень ТТГ, тем выше уровень ТТГ после стимуляции тиролиберин. Поэтому при клинических признаках гипотиреоза и высоком базальном уровне ТТГ пробу не проводят. Усиленная реакция на тиролиберин подтверждает диагноз легкого или умеренного гипотиреоза в тех случаях, когда базальная концентрация ТТГ близка к верхней границе нормы или слегка повышена.
- 3. При вторичном гипотиреозе, обусловленном гипопитуитаризмом или изолированным дефицитом ТТГ,** секреторная реакция на тиролиберин отсутствует или сильно снижена. Если прирост концентрации ТТГ нормальный, но концентрация ТТГ достигает максимума не через 30 мин, а через 60 мин и позже, можно заподозрить вторичный гипотиреоз гипоталамической природы.
- 4. При автономной гиперфункции щитовидной железы** секреторная реакция на тиролиберин отсутствует или сильно снижена. Этот признак не патогномоничен для тиреотоксикоза и наблюдается как при умеренной гиперфункции щитовидной

железы, так и при эутиреоидном диффузном токсическом зобе, эутиреоидном многоузловом зобе и аденомах щитовидной железы.

5. Реакция на тиролиберин снижена или запаздывает на фоне супрессивной терапии левотироксином. Поэтому проба с тиролиберином может быть использована для оценки эффективности медикаментозного лечения рака щитовидной железы.
6. Реакция на тиролиберин снижена или отсутствует после лечения тиреотоксикоза антитиреоидными средствами.
7. Как правило, у больных первичным гипотиреозом в течение нескольких недель после отмены заместительной терапии тиреоидными гормонами реакция на тиролиберин снижена или отсутствует.
8. Реакция на тиролиберин снижена у больных с депрессией, ХПН, вторичным гипогонадизмом, а также после приема глюкокортикоидов, леводофы, пероральных контрацептивов, аспирина и ципрогептадина.
9. В последнее время пробу с тиролиберином применяют редко, поскольку появились высокочувствительные методы определения ТТГ.

Г. Побочные эффекты. Во время пробы могут возникнуть тошнота, жар, приливы, легкая головная боль и позывы на мочеиспускание; иногда значительно повышается АД.

IV. Оценка секреции пролактина: проба с тиролиберином

А. Принцип. Тиролиберин стимулирует выброс пролактина из лактотропных клеток аденогипофиза, поэтому в норме после введения тиролиберина уровень пролактина повышается.

Б. Методика

1. В вену устанавливают иглу-бабочку или катетер; берут кровь для определения базального уровня пролактина.
2. Вводят протирелин (синтетический аналог тиролиберина) в/в в дозе 100 мкг струйно. Если планируется оценить секрецию ТТГ, дозу протирелина увеличивают до 400—500 мкг.
3. Через 15 и 30 мин после введения протирелина берут кровь.
4. Определяют концентрацию пролактина в сыворотке.

В. Оценка результатов

1. **Норма:** через 15—20 мин после введения протирелина концентрация пролактина повышается в 3 раза и более; максимальная концентрация обычно превышает 12 нг/мл (по данным отдельных лабораторий — 20 нг/мл).
2. Сниженная базальная концентрация пролактина и сниженная или отсутствующая секреторная реакция на тиролиберин указывают на недостаточный резерв пролактина. Такие показатели характерны для идиопатического гипопитуитаризма, повреждения гипофиза, изолированного дефицита гонадотропных гормонов и изолированного дефицита пролактина.
3. Проба с тиролиберином позволяет отличить изолированный дефицит гонадотропных гормонов от конституциональной задержки полового развития, поскольку в последнем случае секреторная реакция на протирелин не нарушена.
4. При заболеваниях гипоталамуса реакция на тиролиберин обычно сохраняется, но может запаздывать.
5. Реакция на тиролиберин снижена или отсутствует при тиреотоксикозе, ХПН, а также после приема дофамина, леводофы, бромкриптина, глюкокортикоидов и тиреоидных гормонов.
6. Сниженная или запаздывающая реакция на тиролиберин наблюдается при пролактиноме, идиопатической и преходящей гиперпролактинемии и при

гиперпролактинемии, вызванной лекарственными средствами. Поэтому пробу с тиролиберинном не применяют для дифференциального диагноза гиперпролактинемии.

Г. Побочные эффекты. Во время пробы могут возникнуть тошнота, жар, приливы, легкая головная боль и позывы на мочеиспускание; иногда повышается АД.

V. Оценка секреции ЛГ и ФСГ

А. Проба с кломифеном

1. Принцип. Кломифен — это конкурентный блокатор рецепторов эстрогенов. В норме после приема кломифена прекращается тормозящее действие половых гормонов на гипоталамус. В результате усиливается секреция гонадолиберина и повышаются уровни ЛГ и ФСГ.

2. Методика

а. Женщины

- 1) В разные дни берут кровь для определения базальных концентраций ЛГ и ФСГ.
- 2) Кломифена цитрат назначают с 5-го дня менструального цикла (женщинам с аменореей — с любого дня) внутрь в дозе 100 мг/сут в течение 5 сут.
- 3) На 5, 7, 10 и 13-е сутки после начала приема кломифена берут кровь.
- 4) Определяют концентрации ЛГ и ФСГ в сыворотке.

б. Мужчины

- 1) В разные дни берут кровь для определения базальных концентраций ЛГ и ФСГ.
- 2) Кломифена цитрат назначают внутрь в дозе 100 мг/сут в течение 1—4 нед.
- 3) Кровь берут через неделю после начала приема кломифена, а затем 2 раза в неделю.
- 4) Определяют концентрации ЛГ и ФСГ в сыворотке.

3. Оценка результатов

а. Норма

- 1) **Женщины:** концентрации ЛГ и ФСГ обычно возрастают в 2 раза на 5-е сутки после начала приема кломифена.
- 2) **Мужчины:** концентрация ЛГ возрастает в 2 раза на 7-е сутки после начала приема кломифена и обычно продолжает увеличиваться в более поздние сроки. Уровень ФСГ повышается не так значительно, как уровень ЛГ.

б. Отсутствие реакции на кломифен подтверждает дефицит ЛГ и ФСГ, но не позволяет дифференцировать патологию гипоталамуса и гипофиза.

в. Если реакция на кломифен отсутствует, а реакция на гонадолиберин нормальная (см. приложение А, п. V.Б), дефицит ЛГ и ФСГ обусловлен патологией гипоталамуса.

г. Проба с кломифеном не позволяет дифференцировать конституциональную задержку полового развития и изолированный дефицит гонадотропных гормонов, так как в препубертатном периоде в норме реакция на кломифен отсутствует.

д. Нормальная реакция на кломифен у детей пубертатного возраста с задержкой полового развития свидетельствует о том, что половое развитие в скором времени должно начаться.

е. Реакция на кломифен снижена при нервной анорексии и гиперпролактинемии.

4. Меры предосторожности. Кломифен индуцирует овуляцию, поэтому женщин (особенно с аменореей) предупреждают о том, что они могут забеременеть. Кломифен может вызвать вздутие живота, тошноту, рвоту, приливы, головную боль, нарушения зрения, ломкость и выпадение волос. Все эти побочные эффекты

исчезают после отмены препарата. У мужчин побочные эффекты обычно не отмечаются.

Б. Проба с гонадолиберин

1. Принцип. Гонадолиберин стимулирует секрецию ЛГ и ФСГ. В исследовании используют синтетический аналог гонадолиберина — гонадорелин.

2. Методика

а. У женщин пробу желательно проводить в ранней фолликулярной фазе менструального цикла (в 1—7-й день).

б. В вену устанавливают иглу-бабочку или катетер. Поскольку секреция ЛГ и ФСГ имеет импульсный характер, кровь для определения базальных концентраций этих гормонов берут перед началом пробы дважды: за 15 мин до введения и непосредственно перед введением гонадорелина. Базальные концентрации рассчитывают как средние значения двух измерений.

в. Гонадорелин в дозе 100 мкг вводят быстро п/к либо в/в струйно. Через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 мин после введения гонадорелина берут кровь.

г. Определяют концентрации ЛГ и ФСГ в сыворотке.

3. Оценка результатов

а. Норма. Как правило, усиление секреции ЛГ более выражено и происходит раньше, чем усиление секреции ФСГ. У взрослых концентрация ЛГ увеличивается более чем в 2 раза и достигает максимума в интервале 15—45 мин после введения гонадорелина. Концентрация ФСГ обычно возрастает в 1,5—2 раза, а иногда не изменяется. У женщин степень усиления секреции ЛГ (но не ФСГ) сильно зависит от фазы менструального цикла: максимальная секреторная реакция на гонадорелин наблюдается в лютеиновой фазе.

б. Проба позволяет выявить дефицит ЛГ и ФСГ и нарушения секреторной реакции на гонадолиберин.

в. Проба не позволяет отличить патологию гипофиза от патологии гипоталамуса, поскольку снижение или отсутствие секреторной реакции наблюдаются как при заболеваниях гипофиза, так и при хроническом дефиците гонадолиберина.

г. У некоторых больных с установленной патологией гипофиза или гипоталамуса наблюдается нормальная секреторная реакция. Это означает, что гонадотропные клетки аденогипофиза сохраняют способность к **стимулированной** секреции ЛГ и ФСГ.

д. Проба не позволяет оценить секрецию ЛГ и ФСГ у детей препубертатного возраста, поскольку гипоталамо-гипофизарно-гонадная система у них еще не созрела. В препубертатном возрасте базальные уровни ЛГ и ФСГ низкие, а реакция гонадотропных клеток на гонадолиберин практически отсутствует.

е. Значительное усиление секреции ЛГ в ответ на гонадолиберин наблюдается у мужчин при первичном гипогонадизме.

4. Побочные эффекты. Иногда во время пробы возникает сильная жажда.

VI. Одновременная оценка секреции нескольких гормонов аденогипофиза.

Нередко возникает необходимость исследовать секрецию **нескольких** гормонов аденогипофиза. Такие исследования обычно проводят отдельно, с интервалами от нескольких дней до нескольких недель. Поэтому они обременительны для больных и персонала и требуют больших затрат. Многочисленные опыты на здоровых добровольцах показали, что одновременные исследования секреции нескольких гормонов безопасны, воспроизводимы и дают такие же результаты, как отдельные пробы. Кроме того, одновременные комбинированные исследования причиняют меньше неудобств больным и

сравнительно недороги. Однако несмотря на явные преимущества комбинированные исследования до настоящего времени редко применяются в клинике.

А. Комбинированная проба с инсулином, тиролиберинем и гонадолиберинем

1. Принцип. Инсулин вызывает гипогликемию, которая стимулирует выброс СТГ и АКТГ (см. приложение А, п. II.A.1). Тиролиберин непосредственно стимулирует секрецию ТТГ и пролактина, а гонадолиберин стимулируют секрецию ЛГ и ФСГ.

2. Методика

а. Пробу проводят только в стационаре, утром натощак.

б. Устанавливают инфузионную систему; проходимость катетера поддерживают медленной инфузией 0,9% NaCl либо заполняют катетер раствором гепарина с концентрацией 100 ед/мл.

в. Берут кровь для определения базальных уровней гормонов.

г. Через инфузионную систему последовательно, струйно вводят инсулин короткого действия (0,15 ед/кг), протирелин (400 мкг) и гонадорелин (100 мкг). Препараты вводят **разными** шприцами. Интервалы между введением препаратов должны быть как можно короче.

д. Через 30, 60, 90, 120 и 150 мин после введения инсулина берут кровь.

е. Определяют концентрации СТГ, ТТГ, ЛГ, ФСГ, пролактина, АКТГ и кортизола в сыворотке.

3. Оценка результатов. Критерии такие же, как при оценке секреции отдельных гормонов.

4. Меры предосторожности такие же, как при проведении гипогликемической пробы (см. приложение А, п. II.A.4).

Б. Комбинированная проба с метирапоном, тиролиберинем, леводофой и гонадолиберинем

1. Принцип. Метирапон ингибирует превращение 11-дезоксикортизола в кортизол. В результате уровень 11-дезоксикортизола в сыворотке повышается, а уровень кортизола снижается. Дефицит кортизола стимулирует секрецию АКТГ. Леводофа стимулирует секрецию СТГ, тиролиберин — секрецию ТТГ, а гонадолиберин — секрецию ЛГ и ФСГ. Эта проба не позволяет оценить секрецию пролактина, так как леводофа блокирует секреторную активность лактотропных клеток.

2. Методика

а. Обследуемого госпитализируют.

б. В 24:00 дают метирапон внутрь: 2 г при весе < 70 кг; 2,5 г при весе 70—90 кг; 3 г при весе > 90 кг.

в. В 8:00 в вену устанавливают иглу-бабочку или катетер. Берут кровь для определения концентраций кортизола и 11-дезоксикортизола и базальных уровней гормонов аденогипофиза.

г. Вводят 400 мкг протирелина в/в струйно, затем дают 500 мг леводофы внутрь, затем вводят 100 мкг гонадорелина в/в струйно. Протирелин и гонадолиберин вводят разными шприцами.

д. Через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 мин после инфузии протирелина берут кровь.

е. Определяют концентрации ТТГ, ЛГ и ФСГ в сыворотке.

3. Оценка результатов

а. В норме после введения метирапона концентрация 11-дезоксикортизола в сыворотке должна превышать 7,5 мкг% (на фоне концентрации кортизола < 5 мкг%). Концентрация 11-дезоксикортизола < 5 мкг% свидетельствует о первичной или вторичной надпочечниковой недостаточности.

б. Критерии оценки секреции гормонов аденогипофиза такие же, как для отдельных проб (см. выше).

4. **Меры предосторожности.** Метирапон может вызвать тошноту и рвоту. В большинстве случаев это побочный эффект самого метирапона, а не проявление гипоадреналового криза. Чтобы предупредить тошноту и рвоту, метирапон принимают с едой или запивают молоком.

VII. Осложнения при исследованиях функции аденогипофиза

А. Минимальные побочные эффекты стимуляторов секреции гипофизарных гормонов описаны для каждой из проб (см. выше).

Б. Опасные осложнения

1. **Тяжелая гипогликемия** (пробы с инсулином, инсулином и аргинином, комбинированные пробы с инсулином).
2. **Гипоадреналовый криз** при комбинированной пробе с метирапоном (см. приложение А, п. XIV.А.3).
3. **Кровоизлияние в гипофиз.** Это очень редкое осложнение. По данным литературы, за всю историю применения стимуляционных проб кровоизлияние в гипофиз произошло только у 28 больных с макроаденомами гипофиза, в том числе в 1 случае — во время комбинированной пробы с инсулином, тиролиберином и гонадолиберином.

Нейрогипофиз

VIII. Дифференциальный диагноз несахарного диабета

А. Проба с лишением жидкости

1. **Принцип.** Дегидратация повышает осмоляльность плазмы. Осмоляльность > 295 мосмоль/кг служит мощным стимулом секреции АДГ. О повышении осмоляльности плазмы косвенно судят по повышению осмоляльности мочи.
2. **Методика**
 - а. Исследование проводят только в стационаре. Непрерывно наблюдают за больным (во-первых, контролируют его состояние, во-вторых, следят, чтобы он не потреблял жидкость).
 - б. В 6:00 больного взвешивают и прекращают прием жидкости.
 - в. Ежечасо берут мочу, измеряют ее осмоляльность и взвешивают больного. Дегидратация, достаточная для стимуляции секреции АДГ, наступает через 4—18 ч после начала пробы (обычно через 6—9 ч).
 - г. Когда разность осмоляльности мочи в двух последовательных пробах станет меньше 30 мосмоль/кг или когда больной потеряет 5% веса, берут кровь для определения осмоляльности плазмы и еще раз взвешивают больного.
 - д. В этот же момент вводят АДГ п/к. Обычно используют синтетические аналоги АДГ: аргипрессин в дозе 5 ед либо десмопрессина ацетат в дозе 1 мкг.
 - е. Через 30 и 60 мин после введения АДГ берут мочу и кровь, определяют осмоляльность мочи и плазмы.

3. Оценка результатов

- а. **Норма.** Осмоляльность мочи достигает 800—1400 мосмоль/кг и не возрастает (либо возрастает менее чем на 9%) после введения АДГ. Максимальная осмоляльность мочи превышает осмоляльность плазмы как перед введением, так и после введения АДГ.
- б. **Нервная полидипсия.** У больных с нервной полидипсией (которую называют также первичной полидипсией или дипсогенным несахарным диабетом) нередко

имеется тяжелая перегрузка объемом. Поэтому проходит 16 ч и более, прежде чем активируется секреция АДГ и моча начинает концентрироваться. Если, несмотря на явную дегидратацию, осмоляльность мочи не достигает 300 мосмоль/кг (т. е. не превышает осмоляльность плазмы), дипсогенный несахарный диабет можно исключить.

в. Центральный несахарный диабет (тяжелый дефицит АДГ). Максимальная осмоляльность мочи ниже, чем осмоляльность плазмы, но после введения АДГ осмоляльность мочи увеличивается более чем на 50%.

г. Нефрогенный несахарный диабет. Как и при центральном несахарном диабете, максимальная осмоляльность мочи ниже, чем осмоляльность плазмы, но после введения АДГ осмоляльность мочи увеличивается не более чем на 45%.

д. Частичный центральный несахарный диабет (частичный дефицит АДГ). У таких больных способность к концентрированию мочи частично сохраняется, поэтому максимальная осмоляльность мочи превышает осмоляльность плазмы, но после введения АДГ достоверно возрастает (более чем на 9%).

е. При тяжелых заболеваниях максимальная осмоляльность мочи может быть низкой (450—800 мосмоль/кг), но реакция на АДГ остается нормальной.

ж. Если осмоляльность мочи и осмоляльность плазмы не увеличиваются, а вес тела не уменьшается в соответствии с объемом выделенной мочи, следует заподозрить, что больной тайком пьет воду.

4. Меры предосторожности. У больных центральным и нефрогенным несахарным диабетом во время исследования может развиваться тяжелая дегидратация со значительной потерей веса. Поэтому исследование прекращают, если вес уменьшится более чем на 5%. У некоторых больных симптомы тяжелой дегидратации появляются при потере всего 3—5% жидкости. В таких случаях исследование прерывают и проводят регидратационную терапию.

Эндокринный отдел поджелудочной железы

IX. Диагностика сахарного диабета

А. Общие сведения. В 1998 г. Американская диабетическая ассоциация предложила следующие критерии диагноза сахарного диабета:

1. Концентрация глюкозы в случайно взятой пробе плазмы $\geq 11,1$ ммоль/л в сочетании с классическими симптомами сахарного диабета (полидипсией, полиурией, потерей веса),

или

2. Концентрация глюкозы в плазме натощак $\geq 7,0$ ммоль/л,

или

3. При проведении перорального теста на толерантность к глюкозе концентрация глюкозы в плазме $\geq 11,1$ ммоль/л через 2 ч после приема 75 г глюкозы внутрь.

Американская диабетическая ассоциация **не рекомендует** назначать тест всем лицам с подозрением на сахарный диабет. Его проводят только в сомнительных случаях, например при характерной клинической картине сахарного диабета и концентрации глюкозы в плазме натощак в пределах 6,1—6,69 ммоль/л.

Б. Классический двухчасовой пероральный тест на толерантность к глюкозе

1. Методика

а. Пробу можно проводить в амбулаторных условиях.

б. Если у обследуемого повышена температура или выявлено инфекционное заболевание, пробу не проводят.

- в. В течение 3 сут перед пробой обследуемый должен получать по 150—200 г/сут углеводов; потребление воды не ограничивается.
- г. Пробу проводят утром натощак. Последний прием пищи допускается не позже чем за 10 ч до начала пробы (но продолжительность голодания не должна превышать 16 ч).
- д. Во время пробы обследуемый должен сидеть или лежать. Разрешается пить воду, но запрещается пить кофе и курить.
- е. В вену устанавливают иглу-бабочку или катетер и дают обследуемому глюкозу внутрь в виде раствора. Доза для взрослых: 75 г глюкозы в 250—300 мл воды. Доза для детей: 1,75 г/кг, но не более 75 г.
- ж. Перед приемом глюкозы и через 30, 60, 90 и 120 мин после приема берут кровь и измеряют концентрацию глюкозы в плазме. Рекомендуется заморозить часть плазмы из каждой пробы для определения концентрации инсулина или С-пептида.

2. Оценка результатов — см. табл. А.1.

3. Меры предосторожности

- а. Иногда отмечаются тошнота, рвота, головокружение, сердцебиение.
- б. Считается, что одномоментный прием большого количества глюкозы вызывает перегрузку бета-клеток и может провоцировать инсулинозависимый сахарный диабет у лиц из группы риска. Данные, подтверждающие это мнение, в литературе отсутствуют. Тем не менее многие детские эндокринологи с осторожностью назначают пероральный тест на толерантность к глюкозе детям и подросткам и стараются, чтобы интервал между повторными пробами был не менее месяца.

В. Упрощенный двухчасовой пероральный тест на толерантность к глюкозе.

Этот вариант пробы был предложен экспертами ВОЗ в 1985 г., а в 1998 г. был рекомендован Американской диабетической ассоциацией для применения в США.

1. Методика

- а. Проводят в амбулаторных условиях.
- б. Если у обследуемого повышена температура или выявлено инфекционное заболевание, пробу не проводят.
- в. В течение 3 сут перед пробой обследуемый должен получать по 150—200 г/сут углеводов; потребление воды не ограничивается.
- г. Пробу проводят утром натощак. Последний прием пищи допускается не позже чем за 10 ч до начала пробы (но общая продолжительность голодания не должна превышать 16 ч).
- д. Обследуемому дают глюкозу внутрь в виде раствора. Доза для взрослых: 75 г глюкозы в 250—300 мл воды. Доза для детей: 1,75 г/кг, но не более 75 г.
- е. Перед приемом глюкозы и через 2 ч после приема берут кровь из вены и измеряют концентрацию глюкозы в плазме.

2. Оценка результатов — см. табл. А.2.

3. Меры предосторожности — см. приложение А, п. IX.Б.3.

Х. Диагностика диабета беременных. Американская диабетическая ассоциация рекомендует обследовать всех беременных между 24-й и 28-й неделями беременности. При подозрении на скрытый сахарный диабет, а также у женщин с высоким риском сахарного диабета обследование проводят сразу после установления беременности. Показанием для обследования служит также уровень глюкозы в плазме натощак $\geq 5,83$ ммоль/л (в капиллярной крови $\geq 5,0$ ммоль/л). Обследование проводят в два этапа. На первом этапе выявляют нарушение толерантности к глюкозе с помощью часового перорального теста на

толерантность к глюкозе; на втором этапе подтверждают диагноз с помощью трехчасового теста.

А. Часовой пероральный тест на толерантность к глюкозе с 50 г глюкозы

1. Методика. Пробу проводят в любое время (необязательно натощак). Беременной дают 50 г глюкозы внутрь в виде раствора. Через 1 ч берут кровь из вены и определяют концентрацию глюкозы в плазме.

2. Оценка результатов

- а.** Концентрация глюкозы $< 7,8$ ммоль/л: нарушения толерантности к глюкозе нет; при наличии факторов риска сахарного диабета повторить пробу через 4 нед; в отсутствие факторов риска дальнейшее обследование не нужно.
- б.** Концентрация глюкозы в пределах $7,8—10,54$ ммоль/л: показан трехчасовой тест.
- в.** Концентрация глюкозы $\geq 10,55$ ммоль/л: предварительный диагноз — диабет беременных; показан трехчасовой тест.

Б. Трехчасовой пероральный тест на толерантность к глюкозе со 100 г глюкозы

1. Методика

- а.** Пробу проводят утром натощак (последний прием пищи за 12 ч до обследования).
- б.** В вену устанавливают иглу-бабочку или катетер. Дают 100 г глюкозы внутрь в виде раствора. Перед приемом глюкозы и через 1, 2 и 3 ч после приема берут кровь из вены и определяют концентрацию глюкозы в плазме.

2. Оценка результатов. Если в любых двух пробах концентрация глюкозы превышает норму (см. табл. А.3), диагноз диабета беременных не вызывает сомнений.

XI. Диагностика инсулиномы

А. Проба с голоданием

1. Принцип. Голодание — физиологический способ подавления секреции инсулина. У здоровых людей при голодании снижаются уровни как глюкозы, так и инсулина. Чем дольше длится голодание, тем сильнее подавляется секреция инсулина. Поэтому отношение концентрация инсулина в сыворотке (пмоль/л)/концентрация глюкозы в плазме (ммоль/л) уменьшается. У больных с инсулиномой секреция инсулина при голодании не подавляется или даже усиливается, поэтому отношение инсулин/глюкоза возрастает.

2. Методика

- а.** Больного **обязательно госпитализируют.**
- б.** Голодание начинается с 20:00—24:00. Во время пробы можно пить воду, чай без сахара и напитки с заменителями сахара. Физическая активность не ограничивается.
- в.** Через 8 ч голодания в вену устанавливают иглу-бабочку или катетер и берут кровь для определения концентраций глюкозы в плазме и инсулина в сыворотке. Далее кровь берут каждые 4—8 ч. При появлении симптомов гипогликемии берут внеочередную пробу крови.
- г.** Исследование продолжается 12—72 ч.

3. Оценка результатов

а. Норма

- 1)** При длительном голодании концентрация глюкозы в плазме падает до $1,7$ ммоль/л и ниже у женщин и до $2,7$ ммоль/л и ниже у мужчин.

- 2) Здоровые люди способны переносить голодание в течение 24—72 ч без симптомов гипогликемии.
- 3) Снижение уровня глюкозы приводит к подавлению секреции инсулина, поэтому концентрация инсулина в сыворотке падает до 28 пмоль/л и ниже.
- 4) При длительном голодании у здоровых людей отношение концентрации инсулина в сыворотке (пмоль/л)/концентрация глюкозы в плазме (ммоль/л) ≤ 37 .

б. Инсулинома

- 1) Примерно у 70% больных симптомы гипогликемии появляются в 1-е сутки голодания, у 25% — на 2-е сутки, у 5% — на 3-и сутки.
- 2) Концентрация инсулина в сыворотке не соответствует низкому уровню глюкозы и обычно превышает 72 пмоль/л.
- 3) Диагноз инсулиномы не вызывает сомнений, если в любой пробе отношение концентрации инсулина в сыворотке (пмоль/л)/концентрация глюкозы в плазме (ммоль/л) > 37 .

4. Меры предосторожности. Длительное голодание может вызвать тяжелую гипогликемию, особенно у больных с инсулиномой. Поэтому обследуемые нуждаются в непрерывном наблюдении. **При появлении любых симптомов гипогликемии исследование немедленно прерывают** в/в введением 50% раствора глюкозы.

Б. Проба с толбутамидом

1. Принцип. Толбутамид блокирует АТФ-зависимые калиевые каналы в мембранах бета-клеток и тем самым стимулирует секрецию инсулина. На фоне гипогликемии секреторная реакция нормальных бета-клеток на толбутамид снижается, а реакция опухолевых бета-клеток остается неизменной.

2. Методика

- а.** В течение 3 сут перед исследованием больной должен получать по 300 г/сут углеводов.
- б.** Пробу проводят **только в стационаре**, утром натощак.
- в.** Устанавливают венозный катетер; наготове надо иметь 50% раствор глюкозы.
- г.** Берут кровь для определения концентрации глюкозы в плазме и инсулина в сыворотке. **Если концентрация глюкозы ниже 2,7 ммоль/л, исследование отменяют.**
- д.** Вводят толбутамид в/в в дозе 1 г. Через 30, 60, 90, 120 и 180 мин берут кровь для определения концентрации глюкозы в плазме и инсулина в сыворотке.

3. Оценка результатов

- а. Норма:** после введения толбутамида появляются симптомы гипогликемии. Через 60—120 мин уровень глюкозы в плазме нормализуется, а к 180-й минуте симптомы гипогликемии исчезают.
- б. Инсулинома:** уровень глюкозы в плазме остается сниженным, а уровень инсулина в сыворотке — повышенным после 120-й минуты. Симптомы гипогликемии могут сохраняться до 180-й минуты. Если концентрация глюкозы в плазме $< 3,06$ ммоль/л, а концентрация инсулина в сыворотке > 144 пмоль/л на любом из сроков после 90-й минуты (на 120-й, 150-й или 180-й минуте), диагноз инсулиномы не вызывает сомнений. Если концентрация глюкозы в плазме после 90-й минуты превышает 3,06 ммоль/л, рассчитывают следующий эмпирический показатель: концентрация глюкозы в плазме на 150-й минуте (ммоль/л) $\times 18$ —

(концентрация инсулина в сыворотке на 150-й минуте, пмоль/л) / 14,35. Этот показатель в норме $\geq 42,5$, а у больных с инсулиномой $< 42,5$.

- в.** Ложноположительный результат может быть получен у больных с циррозом печени и у лиц после длительного голодания.
- г.** Очень высокие уровни инсулина на фоне нормальных уровней глюкозы наблюдаются у лиц с ожирением.

4. Противопоказания и меры предосторожности

- а.** Пробу с толбутамидом не проводят в следующих случаях:
 - 1)** Если концентрация глюкозы перед введением толбутамида $< 2,7$ ммоль/л.
 - 2)** Если длительность голодания перед введением толбутамида > 12 ч.
 - 3)** Если обследуемый только что перенес пробу с голоданием (см. приложение А, п. XI.A).
 - 4)** При аллергии к сульфаниламочевинам и другим препаратам, содержащим сульфонамидную группу.
- б.** Больным с надпочечниковой недостаточностью не позже чем за 60 мин до введения толбутамида вводят обычную дозу глюкокортикоидов.
- в.** Толбутамид может вызвать тяжелую гипогликемию у больных с циррозом печени и у лиц после длительного голодания.
- г.** При тяжелой гипогликемии исследование немедленно прерывают в/в введением 50% раствора глюкозы.

В. Проба с глюкагоном

- 1. Принцип.** Глюкагон стимулирует выброс инсулина из бета-клеток и одновременно усиливает гликогенолиз и глюконеогенез в печени.
- 2. Методика**
 - а.** Пробу проводят **только в стационаре**, утром натощак.
 - б.** Устанавливают венозный катетер, берут кровь для определения концентрации глюкозы в плазме и инсулина в сыворотке.
 - в.** Вводят глюкагон в/в струйно в дозе 1 мг.
 - г.** Через 3, 6, 15, 20, 30 и 60 мин берут кровь для определения концентрации глюкозы в плазме и инсулина в сыворотке.

3. Оценка результатов

- а. Норма:** через 3—15 мин после введения глюкагона концентрация инсулина в сыворотке возрастает до 500 пмоль/л. Это возрастание вызвано как непосредственным стимулирующим воздействием глюкагона на бета-клетки, так и усилением продукции глюкозы в печени. Через 30—60 мин после введения глюкагона концентрация глюкозы в плазме становится ниже исходной, а концентрация инсулина в плазме нормализуется. Симптомы гипогликемии отсутствуют.
- б. Инсулинома**
 - 1)** У некоторых больных через 30—60 мин после введения глюкагона концентрация глюкозы в плазме становится намного ниже исходной и появляются симптомы гипогликемии.
 - 2)** У 70—80% больных концентрация инсулина в сыворотке через 3—30 мин после введения глюкагона превышает 930 пмоль/л.
- в.** Чтобы определить максимальную концентрацию инсулина, иногда приходится брать кровь каждые 5 мин в интервале от 6-й до 30-й минуты исследования.

г. Ложноположительные результаты могут быть получены у больных, принимающих толбутамид или аминофиллин, а также у больных с ожирением.

д. Ложноотрицательные результаты могут быть получены у больных, принимающих гидрохлортиазид, диазоксид или фенитоин.

4. Меры предосторожности. У больных с инсулиномой может развиваться тяжелая гипогликемия, поэтому надо иметь наготове 50% раствор глюкозы.

Г. Супрессивная проба с инсулином

1. Принцип. Экзогенный инсулин подавляет секрецию эндогенного инсулина и С-пептида нормальными бета-клетками, но не влияет на секреторную активность опухолевых бета-клеток. Проба позволяет отличить инсулиному от лекарственной гипогликемии, а также выявить инсулиному у больных сахарным диабетом.

2. Методика

а. Пробу проводят **только в стационаре.**

б. Пробу можно проводить как натощак, так и после еды.

в. Устанавливают инфузионную систему, берут кровь для определения концентрации глюкозы в плазме и базальной концентрации С-пептида в сыворотке. **Если концентрация глюкозы ниже 2,7 ммоль/л, исследование отменяют.**

г. Проводят в/в инфузию инсулина короткого действия в дозе 0,1 ед/кг с постоянной скоростью в течение 60 мин.

д. Через 10, 20, 30, 40, 50, 60 и 90 мин после начала инфузии берут кровь и определяют концентрацию глюкозы в плазме и С-пептида в сыворотке.

3. Оценка результатов

а. Результаты считаются информативными, если хотя бы в одной пробе концентрация глюкозы в плазме $\leq 2,2$ ммоль/л.

б. В норме и при лекарственной гипогликемии концентрация С-пептида в сыворотке $\leq 0,4$ нмоль/л.

в. При инсулиноме концентрация С-пептида в сыворотке $> 0,4$ нмоль/л.

г. Иногда используют другой критерий оценки:

1) Концентрация С-пептида в сыворотке снизилась более чем на 50%: инсулиному можно исключить.

2) Концентрация С-пептида в сыворотке не изменилась или снизилась менее чем на 50%: инсулиному можно заподозрить.

4. Меры предосторожности. Инсулин может вызвать гипогликемию, поэтому за больным непрерывно наблюдают. При симптомах тяжелой гипогликемии (помрачение сознания, судороги) пробу немедленно прерывают в/в введением 50% раствора глюкозы.

Кора надпочечников

XII. Пробы с дексаметазоном. Эти пробы применяют для выявления синдрома Кушинга и дифференциальной диагностики его форм. Принцип всех проб одинаков: синтетический глюкокортикоид дексаметазон по принципу отрицательной обратной связи тормозит секрецию АКТГ в аденогипофизе. В результате подавляется продукция кортизола в надпочечниках, снижается уровень кортизола в плазме и уменьшается экскреция метаболитов кортизола.

А. Короткая проба с дексаметазоном. Эту пробу используют для подтверждения гиперкортизолемии при подозрении на синдром Кушинга.

1. Методика

- а. Желательно госпитализировать больного за сутки до начала пробы.
- б. Между 23:00 и 24:00 больной принимает внутрь 1 мг дексаметазона. Чтобы помочь больному заснуть, можно назначить небарбитуратное снотворное или транквилизатор.
- в. В 8:00 натощак берут кровь и определяют концентрацию кортизола в сыворотке.

2. Оценка результатов

- а. **Норма:** концентрация кортизола в сыворотке < 5 мкг%.
- б. **Гиперкортизолемиа:** концентрация кортизола в сыворотке > 10 мкг%.
- в. При концентрациях кортизола в интервале от 5 до 10 мкг% необходимо повторить пробу или провести другие исследования (см. приложение А, п. XII.Б).
- г. Причины **ложноположительных** результатов: недавняя госпитализация, депрессия, бессонница или беспокойный сон, стресс, алкоголизм или прием больших количеств алкоголя, ожирение, тиреотоксикоз, акромегалия, беременность, прием пероральных контрацептивов, фенитоина, барбитуратов.
- д. Причины **ложноотрицательных** результатов: прием противосудорожных средств и других препаратов, ускоряющих метаболизм дексаметазона.

Б. Длинная проба с дексаметазоном. Это основная проба в дифференциальной диагностике синдрома Кушинга.

1. Методика

- а. **Схема исследования** представлена в табл. А.4. Обязательно регистрируют объем мочи за каждые сутки. Для контроля полноты сбора мочи определяют концентрацию креатинина в каждой порции.
- б. Если длинной пробе с дексаметазоном предшествовала короткая проба (см. приложение А, п. XII.А), этап с приемом низкой дозы препарата (3-и и 4-е сутки) можно исключить и сразу перейти к приему высокой дозы.
- в. Можно ограничиться определением концентрации кортизола в сыворотке только в 16:00.
- г. При подозрении на аденому надпочечников рекомендуется на 2-е сутки исследования в 8:00 определить концентрацию дегидроэпиандростерона сульфата в сыворотке.

2. Оценка результатов

а. Низкая доза дексаметазона (2 мг/сут)

- 1) **Норма:** на 4-е сутки исследования в суточной моче содержание свободного кортизола < 20 мкг/сут, а содержание 17-ГКС < 4 мг/сут (или $< 2,5$ мг/г креатинина). Концентрация кортизола в сыворотке в 16:00 < 5 мкг%.
- 2) **Синдром Кушинга:** уровни свободного кортизола и 17-ГКС не снижаются.

б. Высокая доза дексаметазона (8 мг/сут)

- 1) **Норма:** на 6-е сутки исследования в суточной моче содержание свободного кортизола < 20 мкг/сут, а содержание 17-ГКС < 4 мг/сут. Концентрация кортизола в сыворотке в 16:00 < 5 мкг%.
- 2) **Надпочечниковый синдром Кушинга** (аденома или рак надпочечников) и **эктопический синдром Кушинга:** уровни свободного кортизола и 17-ГКС в суточной моче на 6-е сутки не снижаются. Концентрация кортизола в сыворотке в 16:00 > 10 мкг%. Очень высокий уровень 17-ГКС в суточной моче характерен для рака надпочечников. Напротив, при эктопическом синдроме Кушинга, обусловленном АКТГ-секретирующим раком легкого, уровень 17-

ГКС в моче снижается (поскольку дексаметазон подавляет секрецию АКТГ клетками этой опухоли).

3) Гипофизарный синдром Кушинга (АКТГ-секретирующая аденома гипофиза): у 70—85% больных уровни свободного кортизола и 17-ГКС в суточной моче снижаются на 6-е сутки более чем в 2 раза по сравнению с исходным. Концентрация кортизола в сыворотке в 16:00 < 10 мкг%. Если есть подозрение на гипофизарный синдром Кушинга, но уровни свободного кортизола и 17-ГКС в суточной моче не снижаются, рекомендуется провести повторное исследование с приемом высоких доз дексаметазона в течение 3 сут.

в. Ложноположительные результаты (особенно на этапе с низкими дозами дексаметазона) могут быть получены у больных с депрессией, а также на фоне стресса, физической перегрузки и приема фенитоина или барбитуратов.

г. Концентрация дегидроэпиандростерона сульфата в сыворотке < 0,4 мкг/мл в 8:00 на 2-е сутки исследования указывает на аденому надпочечников. Однако концентрация этого метаболита может быть низкой и в норме (в препубертатном периоде, в постменопаузе), а также после хирургического вмешательства на надпочечниках и на фоне лечения глюкокортикоидами. Поэтому измерять концентрацию дегидроэпиандростерона сульфата имеет смысл только в том случае, когда концентрация кортизола в сыворотке не снижается после приема дексаметазона.

XIII. Пробы с АКТГ. Эти пробы применяют для выявления и дифференциальной диагностики надпочечниковой недостаточности. Используют синтетический аналог АКТГ тетракозактид — мощный и быстродействующий стимулятор синтеза кортикостероидов. Реакцию на АКТГ оценивают по уровню кортизола и альдостерона в сыворотке или по уровню 17-ГКС в моче.

А. Короткая проба с АКТГ

1. Методика

- а.** Пробу можно проводить в стационаре или амбулаторно; время суток и прием пищи не влияют на результаты.
- б.** В вену устанавливают иглу-бабочку или катетер. Берут кровь для определения базальных концентраций кортизола и альдостерона в сыворотке и АКТГ в плазме. Определение альдостерона и АКТГ помогает отличить первичную надпочечниковую недостаточность от вторичной.
- в.** В/в или в/м вводят 0,25 мг тетракозактида. Для в/в введения тетракозактид растворяют в 2—5 мл 0,9% NaCl; продолжительность инфузии — 2 мин.
- г.** Через 30 и 60 мин после введения тетракозактида берут кровь для определения концентраций кортизола и альдостерона в сыворотке.

2. Оценка результатов

- а. Норма:** в любое время после введения тетракозактида концентрация кортизола в сыворотке на 10 мкг% превышает базальную концентрацию, а через 60 мин превышает 18 мкг%. Если базальная концентрация кортизола была больше 20 мкг%, результаты пробы недостоверны.
- б. Первичная надпочечниковая недостаточность:** реакция на тетракозактид отсутствует или снижена.
- в. Вторичная надпочечниковая недостаточность:** у большинства больных реакция на тетракозактид отсутствует или снижена, но иногда наблюдается нормальная реакция.

г. **Чтобы различить первичную и вторичную надпочечниковую недостаточность**, нужно измерить базальный и стимулированный уровень альдостерона в сыворотке и базальный уровень АКТГ в плазме. При первичной надпочечниковой недостаточности базальный уровень альдостерона ниже нормы и не повышается после введения тетракозактида. При вторичной надпочечниковой недостаточности базальный уровень альдостерона снижен или в пределах нормы, но через 30 мин после введения тетракозактида повышается по крайней мере на 4 нг%. Базальный уровень АКТГ при первичной надпочечниковой недостаточности превышает 250 пг/мл, а при вторичной надпочечниковой недостаточности снижен или в пределах нормы (обычно < 50 пг/мл). Если нет возможности измерить уровень АКТГ, для дифференциального диагноза надпочечниковой недостаточности проводят длинную пробу с АКТГ (см. приложение А, п. XIII.Б).

Б. Длинная проба с АКТГ

1. Методика

- а. Обследуемого госпитализируют за 16—24 ч до начала пробы.
- б. **Схема исследования** представлена в табл. А.5. Обязательно регистрируют объем каждой порции суточной мочи. Для контроля полноты сбора мочи определяют концентрацию креатинина в каждой порции.
- в. Сбор мочи начинают в 8:00 в 1-е сутки исследования.
- г. Доза тетракозактида: 0,25 мг. Инфузионный раствор: 0,25 мг тетракозактида в 500 мл 0,9% NaCl. Инфузию начинают в 8:00; продолжительность инфузии — 8 ч.

2. Оценка результатов

- а. **Норма:** на 2-е — 3-и сутки уровни 17-ГКС в суточной моче и кортизола в сыворотке возрастают в 2—3 раза по сравнению с исходными показателями.
- б. **Первичная надпочечниковая недостаточность:** уровни 17-ГКС в суточной моче и кортизола в сыворотке не возрастают даже на 4-е сутки.
- в. **Вторичная надпочечниковая недостаточность:** постепенное ступенчатое повышение уровней 17-ГКС в суточной моче и кортизола в сыворотке. На 4-е сутки уровни 17-ГКС и кортизола достигают нормальных значений.

3. **Меры предосторожности.** Длительная инфузия АКТГ истощает секреторный резерв кортизола и может вызвать гипoadреналовый криз у больных с первичной надпочечниковой недостаточностью. Поэтому при подозрении на первичную надпочечниковую недостаточность с 1-х по 4-е сутки исследования назначают дексаметазон в дозе 1,5 мг/сут. Это не влияет на результаты пробы.

XIV. Пробы с метирапоном. Метирапон — ингибитор 11β-гидроксилазы — блокирует превращение 11-дезоксикортизола в кортизол. После приема метирапона концентрация 11-дезоксикортизола в сыворотке повышается, а концентрация кортизола снижается. Дефицит кортизола стимулирует секрецию АКТГ. Выброс АКТГ приводит к дальнейшему повышению концентрации 11-дезоксикортизола. Такая реакция на метирапон развивается только в том случае, когда все звенья гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы функционируют нормально. Таким образом, пробы с метирапоном позволяют оценить функциональную целостность этой системы.

Пробы с метирапоном применяют для подтверждения диагноза надпочечниковой недостаточности, в дифференциальной диагностике первичной и вторичной надпочечниковой недостаточности, а также для установления причины синдрома Кушинга. Поскольку метирапон истощает секреторный резерв надпочечников и может вызвать гипoadреналовый криз у больных с первичной надпочечниковой недостаточностью, пробы проводят только в стационаре.

А. Короткая проба с метирапоном

1. Методика

- а. Обследуемого госпитализируют.
- б. В 24:00 дают метирапон внутрь: 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, метирапон принимают с едой или запивают молоком.
- в. В 8:00 берут кровь для определения концентраций кортизола и 11-дезоксикортизола в сыворотке.

2. Оценка результатов

- а. **Норма:** концентрация 11-дезоксикортизола в сыворотке > 7,5 мкг%.
- б. **Первичная и вторичная надпочечниковая недостаточность:** концентрация 11-дезоксикортизола в сыворотке < 5 мкг%.
- в. Обязательное условие правильности пробы — блокада превращения 11-дезоксикортизола в кортизол. Об этом свидетельствует концентрация кортизола в сыворотке < 5 мкг%.
- г. Концентрация 11-дезоксикортизола > 7,5 мкг% при концентрации кортизола > 5 мкг% говорит о недостаточности дозы, нарушении всасывания или ускорении метаболизма метирапона. Метаболизм метирапона ускоряется при приеме фенитоина, поэтому при обследовании больных, получающих этот препарат, нужно увеличить дозу метирапона.
- д. Проба с однократным приемом метирапона не позволяет различить первичную и вторичную надпочечниковую недостаточность. Однако если у обследуемого имеется реакция на АКТГ (см. приложение А, п. XIII), но отсутствует реакция на метирапон, велика вероятность вторичной надпочечниковой недостаточности.
- е. **Дифференциальный диагноз синдрома Кушинга**
 - 1) Автономная гиперсекреция глюкокортикоидов угнетает кортикотропные клетки аденогипофиза. Поэтому у больных с **надпочечниковым синдромом Кушинга** (аденомой или раком надпочечников) снижение уровня кортизола после приема метирапона не приводит к выбросу АКТГ и концентрация 11-дезоксикортизола не достигает 10 мкг%.
 - 2) При **гипофизарном синдроме Кушинга** регуляция секреции АКТГ не нарушена, поэтому после приема метирапона концентрация 11-дезоксикортизола обычно превышает 10 мкг%.

3. Меры предосторожности

- а. Метирапон раздражает слизистую желудка и вызывает тошноту и рвоту. Чтобы предупредить эти побочные эффекты, метирапон принимают с едой или запивают молоком.
- б. Опасное осложнение пробы с метирапоном у больных с первичной надпочечниковой недостаточностью — **гипоадреналовый криз**. Во время исследования за больным нужно непрерывно наблюдать. При гипоадреналовом кризе вводят 100 мг гидрокортизона в/в струйно и начинают инфузионную терапию (см. гл. 12, п. XI.Б).
- в. Чтобы снизить риск гипоадреналового криза, перед пробой с метирапоном рекомендуется провести пробу с АКТГ (см. приложение А, п. XIII). Если выявлена первичная надпочечниковая недостаточность (реакция на АКТГ отсутствует), проба с метирапоном не нужна.

Б. Длинная проба с метирапоном. Применяют 2 варианта этой пробы: с определением гормонов в сыворотке и с определением гормонов в суточной моче. В любом случае обследуемого госпитализируют.

1. Методика пробы с определением гормонов в сыворотке

- а. Продолжительность пробы — 24 ч.
- б. Каждые 4 ч обследуемый принимает 750 мг метирапона внутрь. Первый прием — в 8:00, последний прием — в 4:00 следующих суток.
- в. Через 4 ч после последнего приема метирапона (в 8:00) берут кровь и определяют концентрации 11-дезоксикортизола и кортизола в сыворотке.

2. Методика пробы с определением гормонов в суточной моче

- а. Продолжительность пробы — 96 ч.
- б. С 8:00 1-х суток начинают сбор первой суточной порции мочи.
- в. С 8:00 2-х суток начинают сбор второй суточной порции мочи.
- г. С 8:00 3-х суток начинают сбор третьей суточной порции мочи. Каждые 4 ч обследуемый принимает 750 мг метирапона внутрь. Первый прием — в 8:00 3-х суток, последний прием — в 4:00 4-х суток.
- д. С 8:00 4-х суток начинают сбор четвертой суточной порции мочи.
- е. Измеряют содержание 17-ГКС в порциях суточной мочи. Базальный уровень 17-ГКС рассчитывают как среднее между уровнями в первой и второй порциях. Иногда базальный уровень 17-ГКС определяют только в одной суточной порции мочи (в этом случае исследование укорачивается на сутки).

3. Оценка результатов

а. Норма

- 1) **Гормоны в сыворотке:** концентрация 11-дезоксикортизола ≥ 10 мкг% при концентрации кортизола < 5 мкг%. Если концентрация 11-дезоксикортизола < 10 мкг%, а концентрация кортизола > 5 мкг% (недостаточное ингибирование 11бета-гидроксилазы), пробу нужно повторить.
- 2) **Гормоны в суточной моче:** содержание 17-ГКС в третьей или четвертой порции суточной мочи в 2—4 раза превышает базальный уровень. Обычно содержание 17-ГКС увеличивается как минимум на 6 мг/сут.

б. Первичная и вторичная надпочечниковая недостаточность: концентрация 11-дезоксикортизола в сыворотке не повышается, экскреция 17-ГКС не усиливается либо усиливается незначительно.

в. У больных, принимающих фенитоин, концентрация 11-дезоксикортизола в сыворотке не повышается либо повышается незначительно. В таких случаях показана проба с двенадцатикратным приемом метирапона (750 мг каждые 2 ч). Реакция на метирапон также нарушена у больных, длительно получающих глюкокортикоиды.

г. При беременности, лечении эстрогенами, гипотиреозе, почечной недостаточности, циррозе печени и недостаточном питании содержание 17-ГКС в суточной моче после приема метирапона не повышается либо повышается незначительно, но концентрация 11-дезоксикортизола в сыворотке увеличивается. Поэтому в таких случаях предпочтительна проба с определением концентраций гормонов в сыворотке.

4. Меры предосторожности

- а. Основные осложнения и способы борьбы с ними перечислены выше (см. приложение А, п. XIV.А).

- б. При длинной пробе с метирапоном тошнота и рвота отмечаются чаще, чем при короткой пробе. Кроме того, больные нередко жалуются на головную боль или головокружение. Поэтому на время пробы показан постельный режим.

XV. Пробы с минералокортикоидами

А. Принцип. Эти пробы применяют для выявления первичного гиперальдостеронизма. Используют стероидные препараты, обладающие сильным минералокортикоидным действием — дезоксикортона ацетат или флудрокортизон. Оба препарата в норме подавляют секрецию альдостерона.

Б. Методика

1. По возможности отменяют гипотензивную терапию за 2 нед до исследования. Солевой рацион обычный.
2. Обследуемого госпитализируют.
3. Определяют базальный уровень альдостерона в сыворотке или в суточной моче.
4. В течение 3 сут вводят дезоксикортона ацетат в/м в дозе 10 мг 2 раза в сутки либо дают флудрокортизон внутрь в дозе 0,2 мг 3 раза в сутки.
5. На следующее утро берут кровь для определения концентрации альдостерона в сыворотке.
6. Если планируется определение содержания альдостерона в моче, ее собирают на протяжении третьих суток введения минералокортикоидов.

В. Оценка результатов

1. Норма

- а. После приема флудрокортизона концентрация альдостерона в сыворотке ≤ 3 нг%, а содержание альдостерона в суточной моче < 20 мкг/сут.
- б. После введения дезоксикортона ацетата концентрация альдостерона в сыворотке $< 8,5$ нг%, а содержание альдостерона в суточной моче $< 18\text{—}20$ мкг/сут.

2. Первичный гиперальдостеронизм: уровни альдостерона в сыворотке и моче не снижаются.

3. При вторичном гиперальдостеронизме уровни альдостерона в сыворотке и моче обычно значительно снижаются.

Г. Меры предосторожности

1. Минералокортикоиды противопоказаны больным с гипокалиемией, сердечно-сосудистыми заболеваниями и почечной недостаточностью.
2. У больных с гипокалиемией перед исследованием нужно нормализовать уровень калия в сыворотке и контролировать его на протяжении всей пробы.
3. В последнее время пробы с минералокортикоидами применяются редко. Дезоксикортона ацетат снят с производства в США.

XVI. Проба с пищевой нагрузкой NaCl

А. Принцип. В норме избыток натрия в сыворотке подавляет секрецию альдостерона. Пробу применяют при подозрении на гиперальдостеронизм.

Б. Методика

1. Пробу можно проводить в амбулаторных условиях.
2. Обследуемый должен добавить к ежедневному рациону 10—12 г поваренной соли и соблюдать такую диету в течение 5 сут.
3. На 5-е сутки обследуемый должен собрать суточную мочу для определения уровней натрия и альдостерона.

В. Оценка результатов

1. При соблюдении высокосолевого диеты суточная экскреция натрия должна превышать 250 мэкв/сут.
2. **Норма:** содержание альдостерона в суточной моче ≤ 6 мкг/сут.
3. **Первичный гиперальдостеронизм:** содержание альдостерона в суточной моче ≥ 14 мкг/сут. Для подтверждения диагноза требуется дальнейшее обследование.

XVII. Проба с изотоническим раствором NaCl

А. Принцип. Резкое увеличение ОЦК подавляет секрецию альдостерона. Пробу применяют при подозрении на гиперальдостеронизм.

Б. Методика

1. По возможности отменяют гипотензивную терапию за 2 нед до исследования. Солевой рацион обычный.
2. Обследуемого госпитализируют. Добиваются, чтобы концентрация калия в сыворотке была не менее 3,5 мэкв/л.
3. В течение 1 ч перед пробой и на протяжении всей пробы обследуемый должен лежать на спине. В 7:30 устанавливают венозный катетер и берут кровь для определения базальных концентраций альдостерона и калия в сыворотке.
4. В 8:00 начинают инфузию 0,9% NaCl. Продолжительность инфузии — 4 ч, скорость — 500 мл/ч, общий объем — 2 л.
5. В 12:00 берут кровь для определения концентраций альдостерона и калия в сыворотке.

В. Оценка результатов

1. **Норма:** концентрация альдостерона в сыворотке снижается на 50—80% и обычно не превышает 5 нг%.
2. Концентрация альдостерона в интервале 5—10 нг%: проба неинформативна.
3. Концентрация альдостерона > 10 нг%: высока вероятность первичного гиперальдостеронизма.
4. Поскольку проба может давать ложноположительные и ложноотрицательные результаты, для подтверждения диагноза необходимы другие исследования.

Г. Меры предосторожности

1. Исследование противопоказано при сердечно-сосудистых заболеваниях и почечной недостаточности.
2. Увеличение ОЦК может вызвать тяжелую гипокалиемию при первичном гиперальдостеронизме, поэтому через 2 ч после начала инфузии рекомендуется определить концентрацию калия в сыворотке.

XVIII. Ортостатическая проба с фуросемидом

А. Принцип. Эту пробу применяют для выявления гиперволемических форм артериальной гипертонии с низкой АРП (например, артериальной гипертонии, обусловленной первичным гиперальдостеронизмом). Пробу также используют для подтверждения диагноза гипоренинового гипоальдостеронизма. После приема фуросемида определяют АРП в положении стоя на фоне умеренной физической нагрузки (фуросемид вызывает потерю натрия и снижение ОЦК, а вертикальное положение тела уменьшает эффективный ОЦК).

Б. Методика

1. По возможности отменяют гипотензивную терапию за 2 нед до исследования. Солевой рацион обычный.
2. Пробу можно проводить в амбулаторных условиях.
3. Исследование начинают в 7:30—8:00.

4. Больной лежит на спине 30—60 мин, после чего берут кровь для определения базальной АРП.
5. Больного поднимают, дают ему 60—80 мг фуросемида внутрь и запрещают ложиться в течение 3—4 ч.
6. Через 3—4 ч после приема фуросемида берут кровь для определения АРП.

В. Оценка результатов

1. **Норма:** базальная АРП ≥ 1 нг/мл/ч; АРП после приема фуросемида и физической нагрузки ≥ 2 нг/мл/ч.
2. **Базальная АРП < 1 нг/мл/ч; АРП после приема фуросемида и физической нагрузки < 2 нг/мл/ч.** Такие показатели характерны для первичного гиперальдостеронизма, гипертонической болезни с низкой АРП, синдрома Кушинга, а также врожденной гиперплазии коры надпочечников, обусловленной недостаточностью 11бета-гидроксилазы или 17альфа-гидроксилазы. Изредка такие показатели встречаются при синдроме мнимого избытка минералокортикоидов (например, при чрезмерном потреблении лакрицы), при синдроме Лиддла и у больных с гипорениновым гипоальдостеронизмом.

Мозговое вещество надпочечников

XIX. Супрессивная проба с клонидином. Эту пробу используют при подозрении на феохромоцитому у больных с артериальной гипертонией и повышенным уровнем норадреналина в плазме.

А. Принцип. Клонидин — это центральный альфа₂-адреностимулятор. После приема внутрь клонидин блокирует выброс катехоламинов из постганглионарных нейронов, поэтому в норме и при гипертонической болезни уровень норадреналина в плазме снижается. При феохромоцитоме уровень норадреналина после приема клонидина не уменьшается, поскольку секреция катехоламинов этой опухолью не регулируется нервной системой.

Б. Методика

1. По возможности за неделю до исследования отменяют все лекарственные средства.
2. Накануне исследования больного госпитализируют. Пробу проводят натощак (продолжительность голодания — 8—12 ч). В день исследования больной не должен курить и пить кофе.
3. В течение 30—60 мин перед пробой и во время пробы больной должен лежать на спине, желательно в отдельной палате.
4. Устанавливают венозный катетер и через 30 и 35 мин берут кровь для определения базальных концентраций адреналина и норадреналина в плазме (рассчитывают средние значения). Измеряют АД и ЧСС.
5. Дают 0,3 мг клонидина внутрь. Препарат обязательно надо запить водой.
6. Через 1, 2 и 3 ч после приема клонидина берут кровь для определения концентраций адреналина и норадреналина в плазме. Каждые 30 мин измеряют АД и ЧСС.

В. Оценка результатов

1. **Норма и гипертоническая болезнь:** через 3 ч после приема клонидина концентрация норадреналина в плазме становится значительно ниже базальной и обычно не превышает 500 пг/мл.
2. **Феохромоцитома:** концентрация норадреналина в плазме не снижается.
3. Как правило, после приема клонидина концентрация адреналина снижается при гипертонической болезни и не изменяется при феохромоцитоме.

4. Чувствительность пробы составляет 86—99%, если базальная концентрация норадреналина > 2000 пг/мл, и 73—97%, если базальная концентрация норадреналина < 2000 пг/мл.
5. Трициклические антидепрессанты, тиазидные диуретики и бета-адреноблокаторы изменяют реакцию на клонидин.

Г. Меры предосторожности

1. Обычно отмечается падение АД и ЧСС, особенно через 3—4 ч после приема клонидина. У больных, принимавших гипотензивные средства за несколько дней до исследования, может развиваться опасная артериальная гипотония. Поэтому во время исследования за больными непрерывно наблюдают и каждые 30 мин измеряют АД и ЧСС.
2. Проба противопоказана беременным.

Щитовидная железа

XX. Оценка синтеза и секреции тиреоидных гормонов — см. гл. 27.

XXI. Оценка секреции кальцитонина (проба с пентагастрином). Пробу применяют для выявления и подтверждения диагноза медуллярного рака щитовидной железы.

А. Принцип. Пентагастрин стимулирует выброс кальцитонина как из нормальных С-клеток щитовидной железы, так и из клеток медуллярного рака, но опухолевые клетки реагируют на пентагастрин гораздо сильнее.

Б. Методика

1. Пробу можно проводить в амбулаторных условиях.
2. Пробу проводят утром натощак.
3. В вену устанавливают иглу-бабочку или катетер и берут кровь для определения базальной концентрации кальцитонина в сыворотке.
4. Вводят 0,5 мкг/кг пентагастрина в/в струйно (за 5 с).
5. Через 2, 5 и 15 мин после введения пентагастрина берут кровь для определения концентраций кальцитонина в сыворотке.

В. Оценка результатов

1. **Норма:** базальная концентрация кальцитонина в сыворотке не превышает 28 пг/мл. Через 2—3 мин после введения пентагастрина концентрация кальцитонина повышается, а через 10—30 мин возвращается к исходному уровню (либо кальцитонин вообще не определяется). Как правило, у здоровых людей уровень кальцитонина после стимуляции не выходит за пределы нормы.
2. **Медуллярный рак щитовидной железы**
 - а. У 70% больных базальная концентрация кальцитонина находится в пределах 500—2000 пг/мл.
 - б. У 30% больных базальная концентрация кальцитонина находится в пределах нормы либо незначительно превышает норму.
 - в. После введения пентагастрина уровень кальцитонина повышается **почти у всех больных**. Если базальный уровень кальцитонина повышен, то после стимуляции он возрастает в 10—20 раз.
 - г. Если базальный уровень кальцитонина находится на нижней границе нормы (либо кальцитонин не определяется), а после стимуляции значительно повышается, но не выходит за пределы нормы, следует заподозрить раннюю стадию медуллярного рака либо гиперплазию С-клеток щитовидной железы.
 - д. У некоторых больных опухолевые клетки не реагируют на пентагастрин. В таких случаях требуется проба с инфузией кальция (см. приложение А, п. XII).

- е. Иногда для подтверждения или исключения диагноза требуются повторные исследования с интервалом от нескольких месяцев до нескольких лет.
- ж. Проба не является специфичной для медуллярного рака щитовидной железы, поскольку пентагастрин может стимулировать секрецию кальцитонина у больных с раком легкого, молочной железы, яичников, аденомой паращитовидной железы, АПУДомами.
- з. Проба с пентагастрином в последнее время применяется при обследовании семей, где имеются случаи МЭН.

Г. Меры предосторожности

1. Частые побочные эффекты пентагастрина: недомогание, тошнота, рвота, понос, боль в животе, неприятные ощущения в груди, головная боль, головокружение, слабость, приливы, учащение дыхания. Все эти проявления проходят через несколько минут.
2. Проба противопоказана больным с гипокальциемией.

XXII. Пробы с инфузией кальция. Эти пробы применяют для выявления и подтверждения диагноза медуллярного рака щитовидной железы.

А. Принцип. Кальций стимулирует выброс кальцитонина как из нормальных С-клеток щитовидной железы, так и из клеток медуллярного рака, но опухолевые клетки реагируют на кальций гораздо сильнее. Пробу можно проводить в амбулаторных условиях.

Б. Короткая проба с инфузией кальция

1. Пробу проводят утром натощак.
2. Устанавливают венозный катетер и берут кровь для определения базальной концентрации кальцитонина в сыворотке.
3. Вводят 150 мг **кальция хлорида** в 50 мл 0,9% NaCl в/в; продолжительность инфузии — 10 мин.
4. Через 10, 20, 30 и 60 мин после начала введения кальция берут кровь для определения концентраций кальцитонина в сыворотке.

В. Длинная проба с инфузией кальция

1. Пробу проводят утром натощак.
2. Устанавливают инфузионную систему и берут кровь для определения базальной концентрации кальцитонина в сыворотке.
3. Проводят инфузию **кальция глюконата**. Кальция глюконат из расчета 15 мг/кг растворяют в 500 мл 0,45% NaCl. Продолжительность инфузии — 4 ч, скорость — 125 мл/ч.
4. Через 1, 2, 3 и 4 ч после начала инфузии берут кровь для определения концентраций кальцитонина в сыворотке.

Г. Оценка результатов

1. **Норма:** базальная концентрация кальцитонина в сыворотке не превышает 28 пг/мл. Как правило, у здоровых людей уровень кальцитонина после инфузии кальция не выходит за пределы нормы.
2. **Медуллярный рак щитовидной железы**
 - а. У 70% больных базальная концентрация кальцитонина находится в пределах 500—2000 пг/мл.
 - б. У 30% больных базальная концентрация кальцитонина находится в пределах нормы либо незначительно превышает норму.
 - в. После инфузии кальция уровень кальцитонина повышается **почти у всех больных**. Если базальный уровень кальцитонина повышен, то после стимуляции он возрастает в 10—20 раз.

- г. Если базальный уровень кальцитонина находится на нижней границе нормы (либо кальцитонин не определяется), а после стимуляции значительно повышается, но не выходит за пределы нормы, следует заподозрить раннюю стадию медуллярного рака либо гиперплазию С-клеток щитовидной железы.
- д. У некоторых больных опухолевые клетки не реагируют на кальций. В таких случаях требуется проба с пентагастрином.
- е. Иногда для подтверждения или исключения диагноза требуются повторные исследования с интервалом от нескольких месяцев до нескольких лет.
- ж. Проба с инфузией кальция не является специфичной для медуллярного рака щитовидной железы, поскольку кальций может стимулировать секрецию кальцитонина у больных овсяноклеточным раком легкого, раком молочной железы, раком яичников, подострым тиреоидитом, аутоиммунным гастритом, у больных с почечной недостаточностью, болезнями костей, гиперкальциемией разной этиологии, а также у беременных.

Д. Меры предосторожности

1. Во время длинной пробы вводится большое количество кальция, поэтому его уровень в сыворотке возрастает на несколько мг%. Многие обследуемые жалуются на общее недомогание, испытывают усталость и сонливость. Другие побочные эффекты — тошнота, рвота, приливы, значительное повышение АД — обычно длятся несколько минут.
2. Во время короткой пробы уровень кальция в сыворотке возрастает не более чем на 1 мг%, поэтому побочные эффекты выражены слабее.
3. Нежелательно проводить пробы с кальцием у больных с аритмиями и больных, получающих сердечные гликозиды. В крайнем случае назначают короткую пробу.

Литература

1. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 1998. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 21(Suppl 1):S5, 1998.
2. World Health Organization: Diabetes mellitus: report of a WHO Study Group. Geneva, WHO, Tech. Rep. Ser., No. 727, 1985.

Приложение Б. Нормальные концентрации гормонов, их метаболитов и некоторых других веществ в биологических жидкостях

Вещества (в алфавитном порядке)	Жидкость	Стандартный метод анализа	В единицах СИ	В традиционных единицах	Множитель для пересчета в СИ
АДГ (при нормальном потреблении жидкости)	П	РИА, ИФА	1—13,3 нг/л		1
Адреналин					
В положении стоя	П	ВЭЖХ	0—764 пмоль/л		5,458
В положении лежа	П	ВЭЖХ	0—600 пмоль/л		5,458
В суточной моче	М	ВЭЖХ	0—122 нмоль/сут		5,458
АКТГ (между 9:00 и 12:00)	П	РИА, ИФА, ИФЛ	1,3—16,7 пмоль/л		0,2202
Альдостерон					
Нормальный солевой рацион (100—180 мэкв/сут натрия); в положении стоя	С, П	РИА	111—860 пмоль/л		27,74
Нормальный солевой рацион; в положении лежа	С, П	РИА	0—444 пмоль/л		27,74
Нормальный солевой рацион; в суточной моче	М	РИА	6—72 нмоль/сут		2,774
Низкосолевая диета (10 мэкв/сут натрия); в суточной моче	М	РИА	47—122 нмоль/сут		2,774

Высокосолевая диета; в суточной моче	М	РИА	0— 17 нмоль/сут		2,774
Андростендион					
Мужчины	С	РИА	2,6— 4,4 нмоль/л		0,0349
Женщины	С	РИА	3,8— 9,1 нмоль/л		0,0349
АРП					
Нормальный солевой рацион; после 6 ч в положении лежа	П	РИА ⁽⁶⁾	0,14— 0,44 нг/л/с		0,2778
Нормальный солевой рацион; после 4 ч в положении стоя	П	РИА ⁽⁶⁾	0,53—1 нг/л/с		0,2778
Низкосолевая диета; после 6 ч в положении лежа	М	РИА ⁽⁶⁾	0,61— 1,22 нг/л/с		0,2778
Низкосолевая диета; после 4 ч в положении стоя	М	РИА ⁽⁶⁾	1,11— 2,25 нг/л/с		0,2778
Низкосолевая диета; после 4 ч в положении стоя и приема диуретиков	М	РИА ⁽⁶⁾	1,89— 4,17 нг/л/с		0,2778
Ванилилминдальная кислота в суточной моче	М	КМ, ВЭЖХ	2,5— 45 мкмоль/сут		5
ВИП	П	РИА, ИФА	0—76 нг/л		
Гастрин (натощак)	С	РИА	0— 95,3 пмоль/л		0,4765
5-гидроксииндолуксусная кислота в суточной	М	КМ	5— 48 мкмоль/сут		5,23

моче ^(а)					
17-гидроксипрогестерон					
Мужчины					
Препубертатный возраст	С, П	РИА, ВЭЖХ	0,36— 0,91 нмоль/л		0,0303
Взрослые	С, П	РИА, ВЭЖХ	0,61— 6,1 нмоль/л		0,0303
Женщины					
Препубертатный возраст	С, П	РИА, ВЭЖХ	0,61— 1,63 нмоль/л		0,0303
Детородный возраст					
Фолликулярная фаза	С, П	РИА, ВЭЖХ	0,61— 2,42 нмоль/л		0,0303
Лютеиновая фаза	С, П	РИА, ВЭЖХ	2,72— 9,2 нмоль/л		0,0303
Постменопауза	С, П	РИА, ВЭЖХ	0—1,5 нмоль/л		0,0303
17-ГКС в суточной моче					
Мужчины	М	КМ	8— 33 мкмоль/сут		2,759
Женщины	М	КМ	5,5— 27,6 мкмоль/сут		2,759
Глюкагон	П	РИА, ИФА	0—60 нг/л		1
Гомованилиновая кислота в суточной моче	М	ВЭЖХ, КМ	0— 82 мкмоль/сут		5,489
Дегидроэпиандростерон					
Мужчины	С	РИА, ГХ	6—15 нмоль/л		3,53

Женщины	С	РИА, ГХ	7—18 нмоль/л		3,53
Дегидроэпиандростерона сульфат					
Мужчины	С	РИА, ГХ	5,2— 8,7 мкмоль/л		2,6
Женщины					
Детородный возраст	С	РИА, ГХ	2,1— 8,8 мкмоль/л		2,6
Постменопауза	С	РИА, ГХ	0,3— 1,6 мкмоль/л		2,6
11- дезоксикортизо л (после приема метирапона)	С	РИА	> 216 нмоль/л		28,86
Дофамин	П	ВЭЖХ	0— 196 нмоль/л		6,53
	М	ВЭЖХ	424— 2612 нмоль/су т		6,53
Индекс связывания тиреоидных гормонов^(в)	С	Связывание Т ₃ смолой			
Инсулин	С, П	РИА, ИФА	0— 208 пмоль/л		7,175
ИФР-I					
Мужчины					
Препубертатный возраст	П	РИА, ИФА	66—842 мкг/л		1
Пубертатный возраст	П	РИА, ИФА	84—378 мкг/л		1
Взрослые	П	РИА, ИФА	54—329 мкг/л		1

Женщины					
Препубертатный возраст	П	РИА, ИФА	61—725 мкг/л		1
Пубертатный возраст	П	РИА, ИФА	113—450 мкг/л		1
Взрослые	П	РИА, ИФА	142—390 мкг/л		1
Кальцитонин					
Мужчины	С, П	РИА, ИРМА, ИФА	0—20 нг/л		1
Женщины	С, П	РИА, ИРМА, ИФА	0—28 нг/л		1
17-кетогенные стероиды в суточной моче					
Мужчины	М	КМ	17—80 мкмоль/сут		3,467
Женщины	М	КМ	10—52 мкмоль/сут		3,467
17-кетостероиды в суточной моче					
Мальчики и девочки 10 лет	М	КМ	0,4—10,4 мкмоль/сут		3,467
Мальчики и девочки 11—14 лет	М	КМ	6,9—24,2 мкмоль/сут		3,467
Мужчины старше 15 лет	М	КМ	31,2—76,3 мкмоль/сут		3,467
Женщины старше 15 лет	М	КМ	17,3—52 мкмоль/сут		3,467
Кортизол					

8:00—12:00 (натощак)	С, П	РИА, ИФА	138— 690 нмоль/л		27,59
12:00—20:00	С, П	РИА, ИФА	138— 410 нмоль/л		27,59
20:00—4:00	С, П	РИА, ИФА	0— 276 нмоль/л		27,59
Свободный, суточной моче	М	РИА, ВЭЖХ	55— 193 нмоль/сут		2,759
ЛГ					
Мужчины	С	РИА, ИРМА, радиорецепторны й анализ	7—24 ед/л		1
Женщины					
Базальный уровень	С	РИА, ИРМА, радиорецепторны й анализ	6—30 ед/л		1
Середина цикла и лютеиновая фаза	С	РИА, ИРМА, радиорецепторны й анализ	10—130 ед/л		1
Метанефрины в суточной моче	М	КМ	0— 4,9 мкмоль/сут		5,458
Норадреналин					
В положении стоя	П	ВЭЖХ	1,18— 10 нмоль/л		0,00591
В положении лежа	П	ВЭЖХ	0,41— 4,43 нмоль/л		0,00591
В суточной моче	М	ВЭЖХ	72— 505 нмоль/сут		5,911

Панкреатический полипептид	П	РИА	50— 250 ммоль/л		1
Прегнандиол в суточной моче					
Мужчины	М	ГХ, КМ	0,6— 3,7 мкмоль/сут		3,12
Женщины					
Фолликулярная фаза	М	ГХ, КМ	0,3— 5,3 мкмоль/сут		3,12
Лютеиновая фаза	М	ГХ, КМ	3,7— 29,6 мкмоль/сут		3,12
Прегнантриол в суточной моче	М	ГХ	1,5— 6 мкмоль/сут		2,972
Пролактин					
Мужчины	С	РИА, ИФА	0—10 мкг/л		1
Женщины	С	РИА, ИФА	0—15 мкг/л		1
ПТГ					
ПТГ ₁₋₈₄	С	РИА, ИРМА, ИФЛ	1,1— 6,6 пмоль/л		0,11
С-концевой фрагмент	С	РИА, ИРМА, ИФЛ	0—36 пмоль/л		0,11
Н-концевой фрагмент	С	РИА, ИРМА, ИФЛ	0,8— 2,5 пмоль/л		0,11
ПТГ-подобные пептиды	С	РИА, ИРМА, ИФЛ	0—1,5 пмоль/л		
СТГ					
Мужчины	С	РИА, ИРМА, ИФА	0— 264 пмоль/л		44

Женщины	С	РИА, ИРМА, ИФА	0— 440 пмоль/л		44
Дети препубертатного возраста	С	РИА, ИРМА, ИФА	0— 880 пмоль/л		44
Т₃ общий^(в)	С	РИА, ИФА	1,2— 3,5 нмоль/л		0,01536
Т₄ общий^(в)	С	РИА, ИФА	51— 154 нмоль/л		12,87
Т₄ свободный^(в)	С	РИА, ИФА, ИФЛ, равновесный диализ	7,7— 25,7 пмоль/л		12,87
Тестостерон общий (натощак, 8:00—10:00)					
Мужчины	С, П	РИА	10,4— 41,6 нмоль/л		0,03467
Женщины	С, П	РИА	0,7— 3,1 нмоль/л		0,03467
Тестостерон свободный (натощак, 8:00—10:00)					
Мужчины	С, П	РИА, ИФА	0,11— 1 нмоль/л		0,03467
Женщины	С, П	РИА, ИФА	0,003— 0,06 нмоль/л		0,03467
Тиреоглобулин	С	РИА, ИРМА, ИФА	0—20 мкг/л		1
Тироксинсвязы вающий глобулин^{(в),(г)}	С	РИА, иммунопреципита ция	270— 669 нмоль/л		12,857
ТТГ^(в)	С	РИА, ИФА, ИФЛ ^(д)	0,5—5 мЕ/л		1
ФСГ					

Дети препубертатного возраста	С, П	РИА, ИФА	0—10 ед/л		1
Мужчины	С, П	РИА, ИФА	0—22 ед/л		1
Женщины					
Базальный уровень	С, П	РИА, ИФА	0—20 ед/л		1
Середина цикла и лютеиновая фаза	С, П	РИА, ИФА	5—40 ед/л		1
Постменопауза	С, П	РИА, ИФА	40—160 ед/л		1
ХГ (бета-субъединица)					
Мужчины и небеременные женщины	С	РИА, ИФА, ИФЛ	0—3 ед/л ^(е)		1
Беременные					
1—2-я неделя	С	РИА, ИФА, ИФЛ	50—500 ед/л		1
3—4-я неделя	С	РИА, ИФА, ИФЛ	500— 10 000 ед/л		1
2—3-й месяц	С	РИА, ИФА, ИФЛ	30 000— 100 000 ед/л		1
Эритропоэтин	С	РИА, ИФА	0—19 ед/л		1
Эстрадиол					
Мужчины	С	РИА	0— 184 пмоль/л		3,671

Женщины					
Препубертатный возраст	С	РИА	0—73 пмоль/л		3,671
Детородный возраст	С	РИА	84—1325 пмоль/л		3,671
Постменопауза	С	РИА	0—110 пмоль/л		3,671
С-пептид	С	РИА, ИФА	0,1—1,22 нмоль/л		0,33
1,25(ОН) ₂ D ₃	С, П	РИА, ВЭЖХ	38—182 пмоль/л		2,4
25(ОН)D ₃	С, П	РИА, ВЭЖХ	20—150 нмоль/л		2,496
Гликозилированный гемоглобин А	Кровь, эритроциты	Аффинная хроматография, электрофорез, ВЭЖХ, ИФА			
<p>ВЭЖХ — высокоэффективная жидкостная хроматография, ГХ — газовая хроматография, ИРМА — иммунорадиометрический анализ, ИФЛ — твердофазный иммунофлюоресцентный анализ, КМ — колориметрия, М — моча, П — плазма, С — сыворотка.</p> <p>(а) У женщин концентрация ниже, чем у мужчин.</p> <p>(б) Активность ренина определяют непрямым способом по образованию ангиотензина I из ангиотензиногена.</p> <p>(в) Соответствующие показатели у детей — см. табл. 31.5.</p> <p>(г) Зависит от пола.</p> <p>(д) Для экспресс-анализа у новорожденных берут каплю крови из пятки на специальную бумагу.</p> <p>(е) По данным некоторых лабораторий 0—10 ед/л.</p> <p>CD Jordan et al. Normal reference laboratory values. N Engl J Med 327:718, 1992.</p>					

Приложение В. Ферменты, упоминающиеся в книге

В этом приложении указаны названия и цифровые коды ферментов в соответствии с Международной классификацией ферментов (МКФ), принятой Номенклатурным комитетом Международного союза биохимиков и молекулярных биологов в 1992 г. (Enzyme Nomenclature, NC-IUBMB, 1992).

Название фермента в книге	Название фермента, соответствующее МКФ	Код по МКФ	Общепринятые синонимы и сокращения
аденилатциклаза	аденилатциклаза	4.6.1.1	аденилилциклаза, аденилциклаза
аденозиндезаминаза	аденозиндезаминаза	3.5.4.4	
АлАТ	аланинаминотрансфераза	2.6.1.2	АлАТ
алкогольдегидрогеназа	алкогольдегидрогеназа	1.1.1.1	альдегидредуктаза, ДПН-Н ₂ -альдегидтрансдегидрогеназа
альдозоредуктаза	альдозоредуктаза	1.1.1.21	полиолдегидрогеназа (НАДФ+)
амилаза	амилаза	3.2.1.1	гликогеназа, диастаза, птиалин, альфа-амилаза
амило-1,6-глюкозидаза	амило-1,6-глюкозидаза	3.2.3.1	
АПФ	дипептидилкарбоксипептидаза	3.4.15.1	карбоксикатепсин, катепсин С, кининаза II, пептидаза Р
ароматаза	ароматаза	1.14.14.1	P450-ароматаза
АсАТ	аспартатаминотрансфераза	2.6.1.1	АсАТ
аспарагиназа	аспарагиназа	3.5.1.1	аспарагиназа II
ацил-КоА-дегидрогеназа длинноцепочечных жирных кислот	ацил-КоА-дегидрогеназа длинноцепочечных жирных кислот	1.3.99.13	
ацил-КоА-дегидрогеназа среднецепочечных жирных кислот	ацил-КоА-дегидрогеназа	1.3.99.3	ацил-КоА-дегидрогеназа среднецепочечных жирных кислот, ацилдегидрогеназа
глюкуронилтрансфераза	Уридиндифосфат-глюкуронозилтрансфераза	2.4.1.17	
галактозо-1-фосфат-уридилтрансфераза	галактозо-1-фосфат-уридилтрансфераза	2.7.7.10	
гексокиназа	гексокиназа	2.7.1.1	глюкокиназа
11бета-гидроксилаза	стероид-11бета-монооксигеназа	1.14.15.4	стероид-11бета-гидроксилаза
17альфа-гидроксилаза	стероид-17альфа-монооксигеназа	1.14.99.9	стероид-17альфа-гидроксилаза, 17альфа-гидроксилаза/17,20-лиаза
18-гидроксилаза	кортикостерон-18-	1.14.15.5	кортикостерон-18-

	монооксигеназа		гидроксилаза, 18-гидроксилаза/18-дегидрогеназа
1альфа-гидроксилаза	25-оксихолекальциферол-1-монооксигеназа	1.14.13.13	25-оксихолекальциферол-1-гидроксилаза, 1альфа-гидроксилаза
21-гидроксилаза	стероид-21-монооксигеназа	1.14.99.10	
24(ОН)-25-гидроксилаза	25-оксихолекальциферол-24-монооксигеназа	Не присвоен	
11бета-гидроксистероиддегидрогеназа	11бета-оксистероиддегидрогеназа	1.1.1.146	
17бета-гидроксистероиддегидрогеназа	эстрадиол-17-бета-дегидрогеназа	1.1.1.62	альфа-эстрадиол-ДПН-трансгидрогеназа
20альфа-гидроксистероиддегидрогеназа	20альфа-гидроксистероиддегидрогеназа	1.1.1.149	
3бета-гидроксистероиддегидрогеназа	3бета-окси-дельта ⁵ -стероиддегидрогеназа	1.1.1.145	прогестеронредуктаза
гипоксантинфосфорибозилтрансфераза	гипоксантинфосфорибозилтрансфераза	2.4.2.8	КМФ-пирофосфорилаза, трансфосфорибозидаза, ГФРТ
гликогенсинтетаза	гликоген(крахмал)-синтаза	2.4.1.11	гликоген-синтаза, уридиндифосфат-глюкоза-гликоген-глюкозилтрансфераза
глутаматдекарбоксилаза	глутаматдекарбоксилаза	4.1.1.15	
гамма-глутамилтрансфераза	гамма-глутамилтрансфераза	2.3.2.2	глутамилтранспептидаза
1,4-альфа-глюкан-ветвящий фермент	1,4-альфа-глюкан-ветвящий фермент	2.4.1.18	разветвляющий фермент
4-альфа-D-глюканотрансфераза	4-альфа-D-глюканотрансфераза	2.4.1.25	декстрингликозилтрансфераза, диспропорционирующий фермент, мальтоза-амилоза-трансглюкозидаза, D-фермент
альфа-D-глюкозидаза	альфа-D-глюкозидаза	3.2.1.20	мальтаза, глюкоинвертаза, глюкозидосахараза
глюкозилцерамидаза	глюкозилцерамидаза	3.2.1.45	
глюкозо-1-фосфат-уридилтрансфераза	глюкозо-1-фосфат-уридилтрансфераза	2.7.7.9	Уридиндифосфат-глюкозопирофосфорилаза
глюкозо-6-фосфатаза	глюкозо-6-фосфатаза	3.1.3.9	

ГМГ-КоА-редуктаза	оксиметилглутарил-КоА-редуктаза	1.1.1.88	гидроксиметилглутарил-кофермент А-редуктаза, ГМГ-КоА-редуктаза
гуанилатциклаза	гуанилатциклаза	4.6.1.2	гуанилилциклаза, гуанилциклаза
5'-дейодиназа	тироксиндейодиназа	3.8.1.4	5'-дейодиназа, йодтирониндейодиназа
20,22-десмолаза	холестеринмонооксигеназа (расщепляющая боковую цепь)	1.14.15.6	холестериндесмолаза
дегидрогеназа альфа-кетокислот с разветвленной цепью	2-оксоизовалерианатдегидрогеназа (липоамид)	1.2.4.4	дегидрогеназа альфа-кетокислот с разветвленной цепью, 2-оксоизокапроатдегидрогеназа
дигидроптеридинредуктаза	дигидроптеридинредуктаза	1.6.99.7	
енолаза	енолаза	4.2.1.11	2-фосфоглицератдегидратаза
йодидпероксидаза	йодидпероксидаза	1.11.1.8	йодиназа, йодотирозиндейодаза, тиреопероксидаза, пероксидаза тироцитов
калликреин	калликреин плазмы	3.4.21.34	калликреин, кининогенин, кининогеназа
карнитинпальмитоилтрансфераза	карнитинпальмитоилтрансфераза	2.3.1.21	
киназа фосфорилазы	киназа фосфорилазы	2.7.1.38	
кислая фосфатаза	кислая фосфатаза	3.1.3.2	глицерофосфатаза, кислая фосфомоноэстераза, фосфомоноэстераза
кобаламинредуктаза	аквакобаламинредуктаза	1.6.99.8	кобаламинредуктаза
ксантиноксидаза	ксантиноксидаза	1.1.3.22	альдегидраза
КФК	креатинкиназа	2.7.3.2	креатинфосфокиназа, КФК
лейцинаминопептидаза	аминопептидаза (цитозоля)	3.4.11.1	лейцинаминопептидаза
лецитинхолестерин-ацилтрансфераза	лецитинхолестерин-ацилтрансфераза	2.3.1.43	лецитинацилтрансфераза, ЛХАТ
липопротеидлипаза	липопротеидлипаза	3.1.1.34	диацилглицеринлипаза
МАО	аминоксидаза (флавин содержащая)	1.4.3.4	моноаминоксидаза, адреналиноксидаза, МАО
5'-нуклеотидаза	5'-нуклеотидаза	3.1.3.5	
оксиметилглутарил-КоА-лиаза	оксиметилглутарил-КоА-лиаза	4.1.3.4	

орнитинкарбамоилтрансфераза	орнитинкарбамоилтрансфераза	2.1.3.3	орнитинтранскарбамилаза, цитруллинфосфорилаза
пируватдегидрогеназа	пируватдегидрогеназа (цитохром)	1.2.2.2	пируватдегидрогеназа
пируваткарбоксилаза	пируваткарбоксилаза	6.4.1.1	
простагландинсинтетаза	простагландинсинтаза	1.14.99.1	простагландинсинтетаза
протеинкиназа А	протеинкиназа	2.7.1.37	киназа гликогенсинтазы А, цАМФ-зависимая протеинкиназа, протеинкиназа А, киназа киназы фосфорилазы b
протеинкиназа С	протеинкиназа С	Не присвоен	диацилглицерол-активируемая протеинкиназа
5альфа-редуктаза	3-оксо-5-альфа-стероид-дельта ⁴ -дегидрогеназа	1.3.99.5	
ренин	ренин	3.4.23.15	ангиотензин-І-синтезирующий фермент, ангиотензиногеназа
РНК-полимераза	РНК-полимераза (ДНК-направляемая)	2.7.7.6	РНК-нуклеотидилтрансфераза, ДНК-зависимая РНК-полимераза, РНК-полимераза II
тирозингидроксилаза	тирозин-3-монооксигеназа	1.14.16.2	тирозингидроксилаза, тирозин-3-гидроксилаза
тканевой активатор плазминогена	тканевой активатор плазминогена	3.4.21.68	
триацилглицероллипаза	триацилглицероллипаза	3.1.1.3	липаза, стеапсин
фенилаланинаминотрансфераза	диоксифенилаланинаминотрансфераза	2.6.1.49	
фенилаланингидроксилаза	фенилаланин-4-монооксигеназа	1.14.16.1	фенилаланиназа
фосфоглюкомутаза	фосфоглюкомутаза	5.4.2.2	
фосфоенолпируваткарбоксикиназа	фосфоенолпируваткарбоксикиназа (пирофосфат)	4.1.1.38	
фосфолипаза А ₁	фосфолипаза А ₁	3.1.1.32	
фосфолипаза А ₂	фосфолипаза А ₂	3.1.1.4	
фосфолипаза С	фосфолипаза С	3.1.4.3	
фосфорилаза	фосфорилаза	2.4.1.1	полифосфорилаза
фосфотирозинфосфатаза	тирозин-специфичная фосфопроteidфосфатаза	3.1.3.48	фосфотирозинфосфатаза
фосфофруктокиназа	6-фосфофруктокиназа	2.7.1.11	фосфогексокиназа

фруктозодифосфатаза	фруктозодифосфатаза	3.1.3.11	гексозодифосфатаза
фруктозодифосфатальдолаза	фруктозодифосфатальдолаза	4.1.2.13	альдолаза
цистатининсинтетаза	цистатинин-бета-синтаза	4.2.1.22	цистатининсинтетаза, метилцистеинсинтаза, серинсульфгидраза
цистиниламинопептидаза	цистиниламинопептидаза	3.4.11.3	окситоциназа, плацентарная лейцинаминопептидаза, вазопрессиназа
цитохром-С-оксидаза	цитохром-С-оксидаза	1.9.3.1	цитохромоксидаза
щелочная фосфатаза	щелочная фосфатаза	3.1.3.1	глицерофосфатаза, фосфомоноэстераза, щелочная фосфомоноэстераза

Таблицы и рисунки

Глава 2. Резистентность к гормонам

Таблица 2.1. Причины инсулинорезистентности

Внутренние, или первичные, нарушения

Дефекты клеток-мишеней

Внешние, или вторичные, нарушения

Пубертатный период

Беременность

Пожилой возраст

Ожирение

Инфекция

Стресс

Голодание

Уремия

Цирроз печени

Кетоацидоз

Эндокринные заболевания

Синдром Кушинга

Акромегалия

Феохромоцитомы

Глюкагонома

Тиреотоксикоз

Гипотиреоз

Гиперпаратиреоз

Антитела, блокирующие рецепторы инсулина

Таблица 2.2. Гены гормонов, факторов роста и их рецепторов

Локализация на хромосомах	Кодируемый гормон, фактор роста или рецептор	Заболевания, обусловленные дефектами гена
1p22	ТТГ (бета-субъединица)	Гипотиреоз, не сопровождающийся развитием зоба
1p22	Фактор роста нервов бета	
1q32	Ренин	
2p16—21	Рецепторы ЛГ, ХГ и ФСГ	Синдром резистентных яичников, мужской псевдогермафродитизм, микропения
2q33—37	Рецептор ПТГ и ПТГ-подобных пептидов типа 2 (PTHrP2)	

2q36—q37	Глюкагон	
3p22—p21.33	Рецептор тиреоидных гормонов типа бета (ген c-erb A-бета)	Резистентность к T ₄ и T ₃
3p21.1—p22	Рецептор ПТГ и ПТГ-подобных пептидов типа 1 (PTHr1)	
3q21—q25	Рецептор ангиотензина II типа 1	
3q28	Соматостатин	
4	Рецептор минералокортикоидов	Псевдогипоальдостеронизм
4q25—q27	Эпидермальный фактор роста	
5q11—q13	Рецептор глюкокортикоидов	Семейная резистентность к глюкокортикоидам, некоторые варианты синдрома Нельсона
5q23—q32	Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор	
5q31—q32	Рецептор тромбоцитарного фактора роста	
6p21.3—6p22.2	Пролактин	
6q21.1—q23	ХГ (альфа-субъединица)	
6q24—q27	Рецептор эстрогенов	
6q25—q27	Рецептор ИФР-II/маннозо-6-фосфата	
7p13—p11	Рецептор эпидермального фактора роста	
7p22—q21	Тромбоцитарный фактор роста, A-цепь	
8p21—q11.2	Гонадолиберин	Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм

8q13	Кортиколиберин	
11p15	ПТГ	Гипопаратиреоз, семейные формы
11p15.5	Инсулин	Сахарный диабет, редкие формы
11p15.5	ИФР-II	
11p15.4	Кальцитонин	
11q22	Рецептор прогестерона	
12q22—q24.1	ИФР-I	
14q31	Рецептор ТТГ	Гипотиреоз
15q25—q26	Рецептор ИФР-I	
17q21—q22	Рецептор фактора роста нервов	
17q22—q24	СТГ	Изолированный дефицит СТГ, редкая форма
18p11.21	Рецептор АКТГ	Изолированная резистентность к АКТГ
19p13.3—p13.2	Фактор регрессии мюллеровых протоков	Персистенция мюллеровых протоков
19p13.3—p13.2	Рецептор инсулина	Лепречаунизм; синдром инсулинорезистентности и acanthosis nigricans типа А; синдром Рабсона—Менденхалла
19q13.32	ХГ (бета-субъединица)	
19q13.32	ЛГ (бета-субъединица)	Мужской псевдогермафродитизм
20	АДГ	Центральный несахарный диабет
20	Соматолиберин	Дефицит СТГ
20q	G _{сальфа} (альфа-субъединица стимулирующего G-белка)	Псевдогипопаратиреоз типа Ia
22q11—q13	Рецептор ТТГ	Гипотиреоз
Xcen—q13	Рецептор андрогенов	Тестикулярная феминизация, синдром Рейфенштейна
Xq28	Рецептор АДГ типа V ₂ (AVPR2)	Нефрогенный несахарный диабет

Глава 3. Адренорецепторы, их стимуляторы и блокаторы

Таблица 3.1. Локализация и функции адренорецепторов

Органы, ткани или клетки	Рецепторы	Физиологическая реакция на адренергический стимул
Гладкие мышцы артерий	бета ₂	Расширение сосудов
Гладкие мышцы артерий	альфа ₁	Сужение сосудов
Глаз, зрачок	бета ₂	Расширение зрачка
Гладкие мышцы бронхов	бета ₂	Расширение бронхов
Миокард	бета ₁	Увеличение силы и частоты сердечных сокращений
Гладкие мышцы кишечника	бета ₂ , альфа ₁	Расслабление
Секреция ренина (почки)	бета ₁	Стимуляция
Гликогенолиз (печень)	бета ₂	Стимуляция
Липолиз (адипоциты)	бета ₁	Стимуляция
Скелетные мышцы	бета ₂	Стимуляция (тремор)
бета-клетки островков поджелудочной железы	бета ₂	Усиление секреции инсулина
Шишковидное тело	бета ₁ , бета ₂	Усиление синтеза мелатонина
Слюнные железы	бета ₁ , бета ₂	Усиление секреции амилазы
Потовые железы	М-холинорецепторы	Местное усиление потоотделения
Сосуды скелетных мышц	бета ₂	Расширение сосудов
Мочеточник	альфа ₁ , альфа ₂	Спазм
Стенка мочевого пузыря	бета ₂	Расслабление
Семявыносящий проток	альфа ₁ , альфа ₂	Спазм
Гладкие мышцы матки	бета ₂	Расслабление
Эритроциты	бета ₁	Повышение уровня цАМФ
Нейтрофилы	бета ₂	Повышение уровня цАМФ
Лимфоциты	бета ₂	Повышение уровня цАМФ
Тромбоциты	альфа ₂	Агрегация

Таблица 3.2. Адреностимуляторы	
Препараты	Рецепторы-мишени
Бета-адреностимуляторы	
Адреналин	бета ₁ , бета ₂
Битолтерол	бета ₂ (слабая стимуляция бета ₁)
Добутамин	бета ₁
Изоксуприн	бета ₂ (в основном в сосудах)
Изопреналин	бета ₁ , бета ₂
Изоэтарин	бета ₂ (слабая стимуляция бета ₁)
Норадреналин	бета ₁
Орципреналин	бета ₂ (слабая стимуляция бета ₁)
Пирбутерол	бета ₂
Сальбутамол	бета ₂ (слабая стимуляция бета ₁)
Тербуталин	бета ₂ (слабая стимуляция бета ₁)
Этилнорадреналин	бета ₁ , бета ₂
Эфедрин	бета ₁ , бета ₂
Альфа-адреностимуляторы	
Адреналин	альфа ₁
Гуанабенз	альфа ₂
Гуанфацин	альфа ₂
Клонидин	альфа ₂
Метараминол	альфа ₁
Метоксамин	альфа ₁
Норадреналин	альфа ₁
Фенилэфрин	альфа ₁
Эргометрин	альфа ₁ , альфа ₂
Эфедрин	альфа ₁

Таблица 3.3. Адреноблокаторы		
Препараты	Рецепторы-мишени	Внутренняя симпатомиметическая активность
Бета-адреноблокаторы		
Атенолол	бета ₁	нет
Ацебутолол	бета ₁ , бета ₂	есть

Бутоксамин	бета ₂	нет
Картеолол	бета ₁ , бета ₂	есть
Метопролол	бета ₁	нет
Надолол	бета ₁ , бета ₂	нет
Оксспренолол	бета ₁ , бета ₂	есть
Пиндолол	бета ₁ , бета ₂	есть
Пропранолол	бета ₁ , бета ₂	нет
Соталол	бета ₁ , бета ₂	нет
Тимолол	бета ₁ , бета ₂	нет
Эсмолол	бета ₁	нет
Бета- и альфа-адреноблокаторы		
Лабеталол	бета ₁ , бета ₂ , альфа ₁	нет
Альфа-адреноблокаторы		
Доксазозин	альфа ₁	нет
Йохимбин	альфа ₂	нет
Празозин	альфа ₁	нет
Теразозин	альфа ₁	нет
Толазолин	альфа ₁	нет
Фентоламин	альфа ₁ , альфа ₂	нет
Эрготамин	альфа	нет

Глава 4. Генетика эндокринных болезней

Таблица 4.1. Хромосомные болезни с эндокринными нарушениями

Болезнь	Хромосомная аномалия	Эндокринные нарушения
Синдром Дауна	Трисомия по 21-й хромосоме	Первичный гипогонадизм, гипотиреоз или тиреотоксикоз
Синдром Тернера	45,X и другие варианты	Первичный гипогонадизм, гипотиреоз, сахарный диабет
Синдром Клайнфельтера	47,XXY и другие варианты	Первичный гипогонадизм, сахарный диабет
Трисомия по 13-й хромосоме	Трисомия по 13-й хромосоме	Гипопитуитаризм, вторичный гипогонадизм
Трисомия по 18-й хромосоме	Трисомия по 18-й хромосоме	Гипоплазия щитовидной железы или надпочечников (в редких случаях)
Триплоидия	Модальное число хромосом 69	Гипоплазия надпочечников
Синдром Вольфа—Хиршхорна	del(4p)	Первичный гипогонадизм
Делеция короткого плеча 18-й хромосомы	del(18p)	Гипопитуитаризм с голопрозэнцефалией, изолированная голопрозэнцефалия
Синдром WAGR	del(11p13)	Нарушения половой дифференцировки (наружные половые органы промежуточного типа), гонадобластома
Синдром Беквита—Видемана	Перестройки 11-й хромосомы в районе 11pter-p15.4	Гипогликемия, опухоли надпочечников и других эндокринных желез
Синдром Прадера—Вилли	del (15q11—13) у 50% больных	Вторичный гипогонадизм, сахарный диабет, ожирение
Редко встречающиеся трисомии или моносомии у больных с мозаицизмом		Задержка роста, первичный гипогонадизм, другие нарушения

Таблица 4.2. Некоторые моногенные болезни с эндокринными нарушениями	
Болезнь	Эндокринные нарушения
Синдром инсулинорезистентности и acanthosis nigricans типа А	Инсулинонезависимый сахарный диабет
Ахондроплазия (хондродистрофия)	Первичный гипогонадизм
Псевдогипопаратиреоз типа Ia	Гипокальциемия, гипотиреоз, вторичный гипогонадизм
Акродизостоз	Гипокальциемия, первичный гипогонадизм
Атаксия-телеангиэктазия	Первичный гипогонадизм
Синдром Лоренса—Муна—Бидля	Ожирение, вторичный гипогонадизм, инсулинонезависимый сахарный диабет, несахарный диабет
Синдром Де Санктиса—Каккьоне	Гипофункция гипоталамуса, вторичный гипогонадизм, задержка роста
Синдром Йохансон—Близара	Гипотиреоз, вторичный гипогонадизм
Синдром Кенни	Гипопаратиреоз, задержка роста, гипокальциемия в грудном возрасте
Лизосомные болезни накопления	Задержка роста, гирсутизм
Синдром Мак-Кьюна—Олбрайта	Преждевременное половое развитие
Синдром LEOPARD (Кейпюта—Римойна—Конигсмарка)	Первичный гипогонадизм
Наследственная атрофическая миотония	Сахарный диабет, гипотиреоз, гипогонадизм у мужчин
Нейрофиброматоз (болезнь Реклингхаузена)	Преждевременное половое развитие, акромегалия, нейроэндокринные опухоли
Синдром Нуан	Первичный гипогонадизм
Синдром Робинова	Первичный гипогонадизм
Синдромы Рассела и Рассела—Сильвера	Гипогликемия натошак у детей
Туберозный склероз	Преждевременное половое развитие, гипотиреоз, аденомы щитовидной железы

Синдром Вернера	Инсулинорезистентный инсулинонезависимый сахарный диабет, первичный гипогонадизм, тиреотоксикоз, атрофия надпочечников
Синдром Вильямса	Гиперкальциемия у новорожденных

Глава 5. Молекулярная биология и клиническая эндокринология

Таблица 5.1. Молекулярные дефекты при эндокринных болезнях

Болезнь	Молекулярный дефект
Вторичный врожденный гипотиреоз	Дефект бета-субъединицы ТТГ: нарушено ее связывание с альфа-субъединицей
	Отсутствие транскрипционного фактора Pit-1: нарушены пролиферация и дифференцировка тиреотропных клеток аденогипофиза
Карликовость Ларона	Отсутствие или снижение числа рецепторов СТГ
Инсулинорезистентность	Снижение числа рецепторов инсулина либо их сродства к гормону
Врожденная гиперплазия коры надпочечников, обусловленная недостаточностью 21-гидроксилазы	Нарушено превращение прогестерона в 11-дезоксикортикостерон и 17-гидроксипрогестерон в 11-дезоксикортизол
Резистентность к тиреоидным гормонам	Дефект гормонсвязывающего домена рецептора тиреоидных гормонов; снижено сродство рецептора к T ₃ и T ₄
Витамин-D-зависимый рахит типа II	Дефект ДНК-связывающего домена рецептора 1,25(OH) ₂ D ₃ ; снижено сродство рецептора к ДНК
Резистентность к андрогенам (тестикулярная феминизация, синдром Рейфенштейна)	Дефекты гормонсвязывающего и ДНК-связывающего доменов рецептора андрогенов, снижение числа рецепторов
Псевдогипопаратиреоз типа Ia	Дефект или отсутствие G _{сальфа}

Рисунок 5.1. Перенос информации от гена к белку. Передача генетической информации включает транскрипцию, процессинг РНК, трансляцию и процессинг белка. На этом пути образуются как предшественники мРНК (транскрипты РНК), так и предшественники белка.

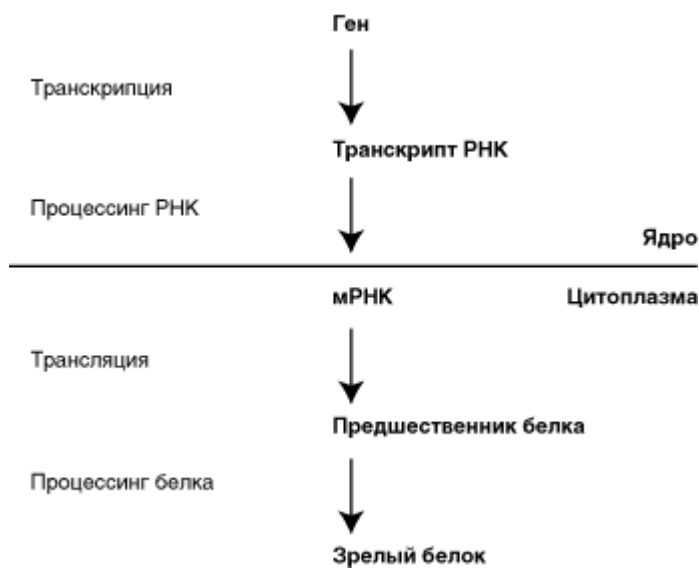
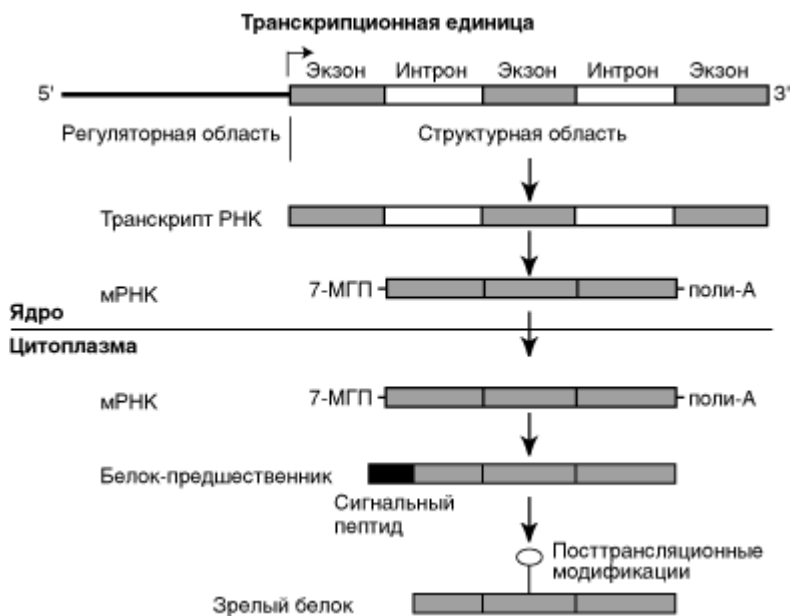


Рисунок 5.2. Строение гена, транскрипта РНК, мРНК, белка-предшественника и зрелого белка. Транскрипционная единица (ген) состоит из регуляторной и структурной областей. Структурная область содержит экзоны и интроны; регуляторная область (расположена у 5'-конца) включает регуляторные элементы: ТАТА-бокс, ЦААТ-бокс и энхансеры. Изогнутая стрелка обозначает место инициации транскрипции. Процессинг транскрипта РНК включает этапы сплайсинга РНК, полиаденилирования и присоединения 7-метилгуанозин-пирофосфата. мРНК перемещается из ядра в цитоплазму и участвует в синтезе белка. На матрице мРНК синтезируется белок-предшественник (показан сигнальный пептид на N-конце полипептидной цепи), который подвергается процессингу и превращается в зрелый белок. Процессинг белка-предшественника включает этапы отщепления сигнального пептида и посттрансляционной модификации.



Глава 6. Болезни аденогипофиза

Таблица 6.1. Причины гипопитуитаризма

Заболевания гипофиза

Инфаркт гипофиза

Синдром Шихана (послеродовой инфаркт гипофиза)

Ангиопатия (при сахарном диабете)

Черепно-мозговая травма

Инфекция

Туберкулез

Сифилис

Токсоплазмоз

Другие инфекции

Гранулематозы

Саркоидоз

Гистиоцитоз Х

Аутоиммунный лимфоцитарный гипофизит

Новообразования

Аденома гипофиза

Краниофарингиома

Метастазы или первичный рак (редко)

Аневризма внутренней сонной артерии

Гемохроматоз

Идиопатические или генетические причины

Нарушения структуры или процессинга гипофизарных гормонов

Нарушения секреции гипофизарных гормонов

Заболевания гипоталамуса

Новообразование

Краниофарингиома

Глиома

Гранулематозы

Гистиоцитоз Х

Саркоидоз

Врожденные аномалии гипоталамуса (например, при дефектах срединных структур мозга и черепа)

Генетический или идиопатический дефицит либеринов

Черепно-мозговая травма

Ятрогенные причины

Перерезка ножки гипофиза

Облучение

Гипофизэктомия

Таблица 6.2. Оценка функции аденогипофиза с помощью стимуляционных проб

Гормон	Проба	Стимулятор секреции	Нормальная реакция
СТГ	Гипогликемическая	Инсулин короткого	Прирост концентрации СТГ в сыворотке

	проба с инсулином	действия, 0,05—0,2 ед/кг в/в	≥ 5 нг/мл либо концентрация СТГ ≥ 10 нг/мл в любой пробе в пределах 2 ч после введения инсулина
	Проба с аргинином	Аргинина гидрохлорид, 0,5 г/кг (но не более 30 г) в/в	Прирост концентрации СТГ в сыворотке ≥ 5 нг/мл либо концентрация СТГ ≥ 10 нг/мл в любой пробе в пределах 2 ч после введения инсулина
	Проба с леводофой	Леводофа, 250—500 мг внутрь, с пропранололом (40 мг внутрь) или без него	Прирост концентрации СТГ в сыворотке ≥ 5 нг/мл либо концентрация СТГ ≥ 10 нг/мл в любой пробе в пределах 2 ч после введения инсулина
Пролактин	Проба с тиролиберином	Протирелин, 100—500 мкг в/в	Увеличение концентрации пролактина в сыворотке в 3 раза через 15—20 мин после введения протирелина либо максимальная концентрация пролактина > 12 нг/мл
	Проба с блокаторами дофаминовых рецепторов типа 2	Метоклопрамид, 5—10 мг внутрь или в/в	Увеличение концентрации пролактина в сыворотке в 3 раза через 15—20 мин после введения протирелина либо максимальная концентрация пролактина > 12 нг/мл
ТТГ	Проба с тиролиберином	Протирелин, 400—500 мкг в/в	Прирост концентрации ТТГ в сыворотке ≥ 5 мЕ/л (у мужчин старше 40 лет ≥ 2 мЕ/л) либо максимальная концентрация ТТГ через 20—40 мин после введения протирелина ≥ 15 мЕ/л у мужчин и ≥ 25 мЕ/л у женщин
ЛГ и ФСГ	Проба с гонадолиберином	Гонадорелин, 100 мкг в/в	Увеличение концентрации ЛГ в сыворотке в 2 раза через 15—45 мин после введения гонадорелина; концентрация ФСГ обычно возрастает в 1,5—2 раза, но может не изменяться
	Проба с кломифеном	Кломифена цитрат, 100—200 мг/сут внутрь в течение 5—10 сут (женщины) или 1—4 нед (мужчины)	Женщины: на 5-е сутки после начала приема кломифена увеличение концентраций ЛГ и ФСГ в сыворотке в 2 раза. Мужчины: на 7-е сутки после начала приема кломифена увеличение концентрации ЛГ в 2 раза, увеличение концентрации ФСГ в 1,5 раза
АКТГ	Гипогликемическая проба с инсулином	Инсулин короткого действия, 0,05—0,2 ед/кг в/в	Максимальная концентрация кортизола в сыворотке > 18 мкг% либо прирост концентрации кортизола > 8 мкг%
	Короткая проба с метирапоном	Метирапон, 2—3 г внутрь в 24:00	Концентрация 11-дезоксикортизола в сыворотке в 8:00 на следующее утро > 7,5 мкг%
	Короткая проба с АКТГ	Тетракозактид, 0,25 мг в/в	Прирост концентрации кортизола в

			сыворотке в любое время после введения тетракозактида ≥ 10 мкг% либо концентрация кортизола через 60 мин > 18 мкг%
--	--	--	---

Таблица 6.3. Лечение гипопитуитаризма

Недостающий гормон	Назначения
ТТГ	Левотироксин внутрь, 25—200 мкг/сут
АКТГ	Глюкокортикоиды внутрь: преднизон, 5 мг утром, 2,5 мг в полдень; или гидрокортизон, 20 мг утром, 10 мг в полдень. Минералокортикоиды обычно не требуются
ЛГ и ФСГ	Мужчины: тестостерона энантат или тестостерона ципионат в/м, 150—300 мг 1 раз в 2—3 нед; или метилтестостерон внутрь, 10—40 мг/сут; или флуоксиместерон внутрь, 2—20 мг/сут. Женщины: эстрогены и прогестагены циклами, например: конъюгированные эстрогены внутрь, 0,625 мг/сут с 1-го по 25-й день каждого календарного месяца + медроксипрогестерона ацетат внутрь, 10 мг/сут с 16-го по 25-й день. Для лечения бесплодия у обоих полов: человеческий ХГ в/м, 500—1000 ед 3 раза в неделю + урофоллитропин в/м, 75 ед/сут в течение 7—12 сут. Лечение обычно продолжают несколько месяцев
СТГ	Соматропин в/м или п/к, 0,05—0,1 мг/кг, 3 раза в неделю

Таблица 6.4. Относительная частота опухолей аденогипофиза

Опухоли	Частота, %
Пролактиномы	27
Гормонально-неактивные	23
АКТГ- или бета-липотропинсекретирующие	15
СТГ-секретирующие	14
Смешанные	12
ЛГ- или ФСГ-секретирующие	8

Таблица 6.5. Лечение опухолей аденогипофиза**Лучевая терапия**

Показания

Интраселлярная микроаденома

Противопоказания к операции или отказ от операции

Необходимость адьювантной терапии у больных с инвазивным ростом опухоли или у больных с не полностью удаленной опухолью

Противопоказания

Значительное экстраселлярное распространение опухоли

Выраженные нарушения полей зрения

Акромегалия с базальным уровнем СТГ > 50 нг/мл

Пролактинома у женщины, желающей иметь детей

Хирургическое вмешательство: субфронтальный доступ

Показания

Значительное экстраселлярное распространение опухоли, особенно если она имеет форму гантели с сужением на уровне диафрагмы седла, или супраселлярная опухоль с боковыми отростками

Противопоказания к вмешательству через трансфеноидальный доступ (хронический синусит, не полностью пневматизированная клиновидная пазуха)

Противопоказания: интраселлярная микроаденома

Хирургическое вмешательство: трансфеноидальный доступ

Показания

Микроаденома (диаметр < 1 см)

Опухоль, прорастающая в клиновидную пазуху или сопровождающаяся истечением СМЖ из носа

Кровоизлияние в опухоль гипофиза

Макроаденома (диаметр > 1 см) с умеренным супра- или параселлярным ростом

Противопоказания

Макроаденома, имеющая форму гантели, или супраселлярная опухоль с боковыми отростками

Хронический синусит, не полностью пневматизированная клиновидная пазуха (относительные противопоказания)

Медикаментозное лечение

Блокаторы дофаминовых рецепторов

Показания

Начальный этап лечения пролактиномы

Необходимость быстрой коррекции неврологических нарушений при макропролактиноме

Необходимость уменьшить размер пролактиномы для упрощения радикального лечения

Увеличение размеров пролактиномы во время беременности

Акромегалия и ТТГ-секретирующие опухоли (как дополнительное средство)

Противопоказания

Гормонально-неактивные опухоли (иногда возможен положительный эффект)

Начальный этап лечения акромегалии (за исключением тех случаев, когда больные

отказываются от операции)

Октреотид

Показания: акромегалия и ТТГ-секретирующие опухоли (как дополнительное средство)

Противопоказания: другие виды опухолей

Таблица 6.6. Причины гиперпролактинемии (см. также табл. 10.1)

Дефицит дофамина

Разрыв или перерезка ножки гипофиза

Поражения гипоталамуса

Пролактинома

Физиологические и патологические состояния

Сон

Стресс

Прием пищи, особенно у женщин

Половой акт

Беременность (в том числе ложная)

Кормление грудью или раздражение сосков

Травма грудной клетки или спинного мозга

Гипогликемия

Гипотиреоз

ХПН

Секреция незрелых молекул пролактина со сниженной гормональной активностью

Лекарственные средства

Фенотиазины (например, тиотиксен)

Бутирофеноны (например, галоперидол)

Трициклические антидепрессанты (например, амоксапин)

Резерпин

Метилдофа

Циметидин (в/в)

Эстрогены

Опиоиды

Глава 7. Нарушения секреции и действия антидиуретического гормона

Таблица 7.1. Факторы, влияющие на секрецию АДГ

Стимуляторы	Ингибиторы
Простагландин E ₂ Наркотические анальгетики Никотин Бета-адреностимуляторы Ангиотензинамид (синтетический аналог ангиотензина II) Средства для наркоза Гипоксия Гиперкапния	Альфа-адреностимуляторы Предсердный натрийуретический гормон Алкоголь Фенитоин

Винкристин Циклофосфамид Клофибрат Карбамазепин Метоклопрамид Барбитураты Гистамин Ацетилхолин	
---	--

Таблица 7.2. Этиология центрального несахарного диабета

Наследственный (семейный) центральный несахарный диабет

Генетические дефекты синтеза препроАДГ в гипоталамусе либо дефекты процессинга и транспорта проАДГ; наследование аутосомно-доминантное

Приобретенный центральный несахарный диабет

Идиопатический

Черепно-мозговая травма или операция в области гипоталамуса и гипофиза

Опухоли: краниофарингиома, менингиома, рак молочной железы, рак легкого, метастазы

Инфекции: энцефалит, менингит

Гранулематозы: саркоидоз, гистиоцитоз Х, болезнь Вегенера

Повреждения сосудов: аневризма, синдром Шихана, аортокоронарное шунтирование

Таблица 7.3. Этиология нефрогенного несахарного диабета

Наследственный (семейный) нефрогенный несахарный диабет

Мутации гена рецептора АДГ типа V₂ на Xq28; наследование рецессивное, сцепленное с X-хромосомой

Приобретенный нефрогенный несахарный диабет

Гиперкальциемия, гипокалиемия

Серповидноклеточная анемия

Состояние после обструкции мочевых путей

Пиелонефрит

Амилоидоз

Лекарственные средства: литий, демеклоциклин, метоксифлуран

Таблица 7.4. Этиология синдрома гиперсекреции АДГ

Опухоли

Рак легкого, поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки, мочевого пузыря, предстательной железы

Лимфомы, лейкозы

Саркома Юинга, мезотелиома

Тимома (карциноид)

Заболевания легких

Пневмония

Туберкулез

Бронхиальная астма, пневмоторакс

Каверна, абсцесс
 ИВЛ под положительным давлением
 Эмпиема плевры
 Муковисцидоз
Заболевания ЦНС
 Черепно-мозговая травма
 Менингит, энцефалит, абсцесс
 Синдром Гийена—Барре
 Нарушения мозгового кровообращения
 Опухоли головного мозга
 Эпилепсия
 Порфирия
 Периферическая нейропатия
 Гидроцефалия
 Синдром Шая—Дрейджера
 Тромбоз пещеристых синусов
 Рассеянный склероз
 Психозы, алкогольный абстинентный синдром
Лекарственные средства
 Препараты АДГ (особенно десмопрессин)
 Окситоцин
 Хлорпропамид
 Клофибрат
 Винкристин, винбластин
 Циклофосфамид
 Карбамазепин
 Фенотиазины
 Галоперидол
 Трициклические антидепрессанты
 Ингибиторы МАО
 Никотин
 Тиазидные диуретики

Таблица 7.5. Дифференциальная диагностика гипонатриемии

Диагноз	ОЦК	Концентрация натрия в моче, мэкв/л	Экскреция натрия, %
Синдром гиперсекреции АДГ	Нормоволемия	> 20	> 1
Потеря соли			
Почечные потери	Гиповолемия	> 20	> 1
Непочечные потери	Гиповолемия	< 10	< 1
Гипонатриемия разведения	Гиперволемия	< 10	< 1

Рисунок 7.1. Зависимость концентрации АДГ в плазме и активации механизма жажды от осмоляльности плазмы у здоровых взрослых. Заштрихованный участок обозначает диапазон нормальных значений концентрации АДГ. GL Robertson. Posterior Pituitary. In P Felig, JD Baxter et al. (eds), Endocrinology and Metabolism (2nd ed). New York: McGraw-Hill, 1987.

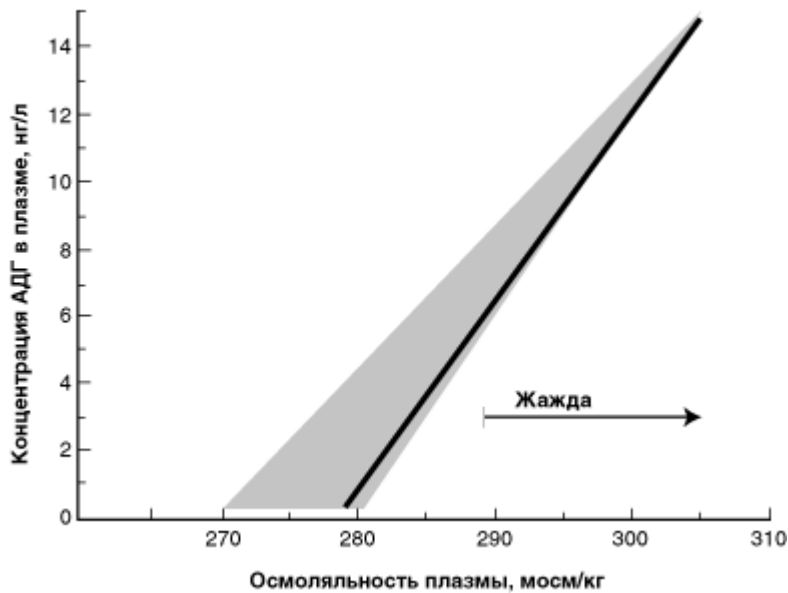
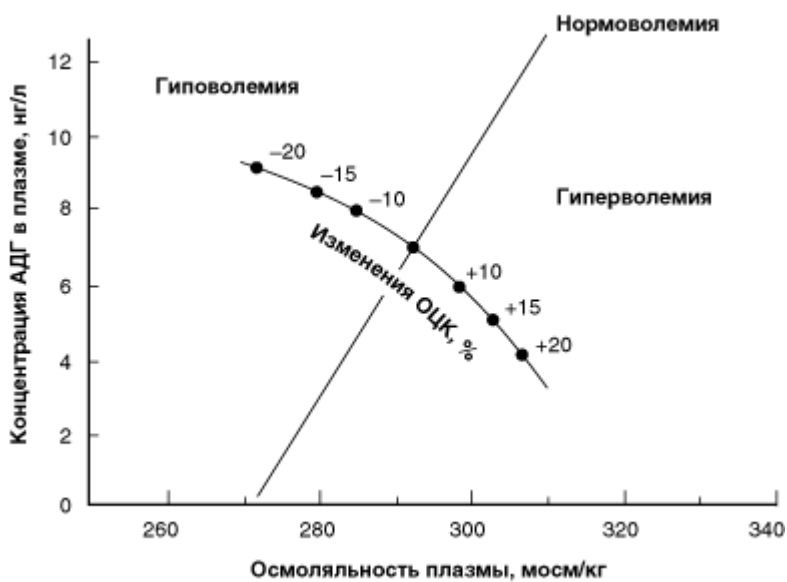
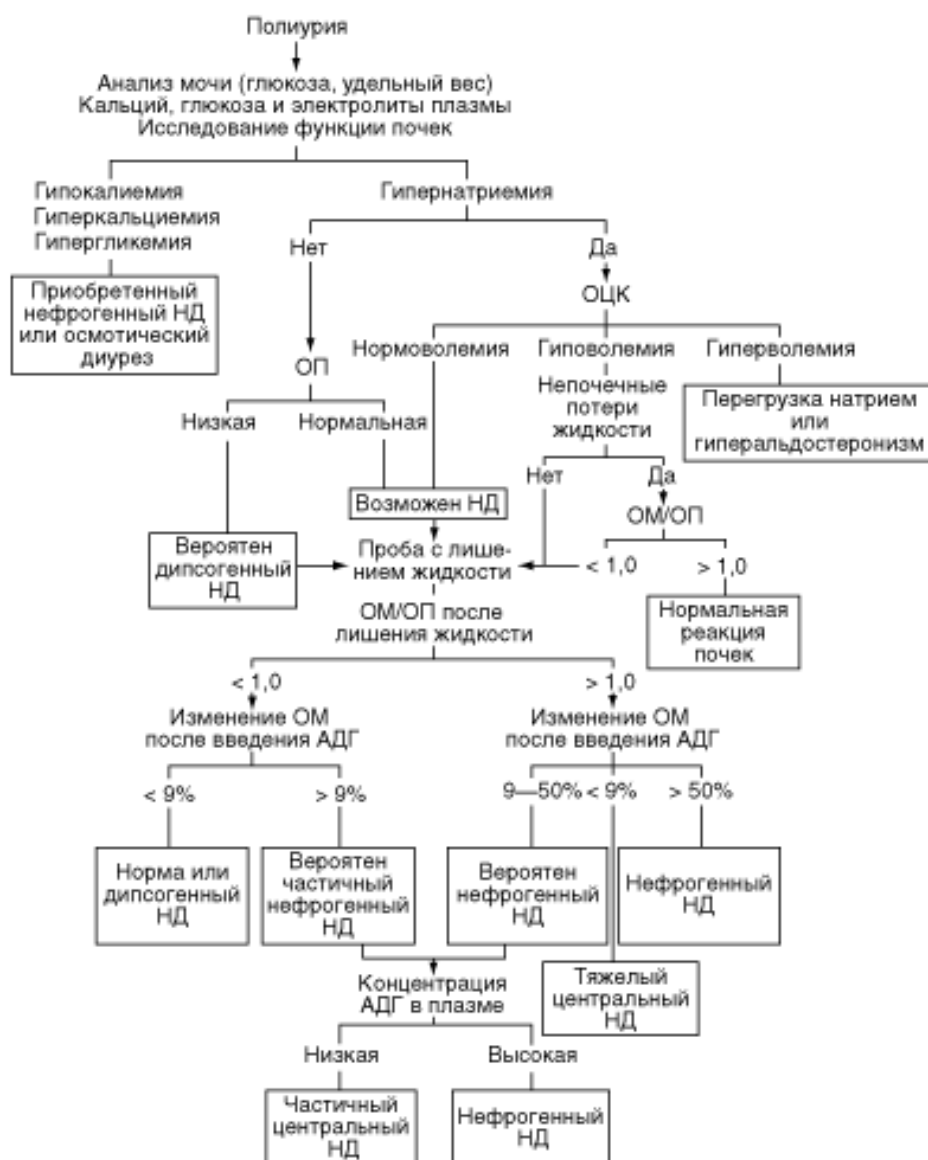


Рисунок 7.2. Зависимость концентрации АДГ в плазме от осмоляльности плазмы при изменениях ОЦК. GL Robertson. Posterior Pituitary. In P Felig, JD Baxter et al. (eds), Endocrinology and Metabolism (2nd ed). New York: McGraw-Hill. 1987.



Глава 8. Болезни гипофиза у детей

Рисунок 8.1. Дифференциальная диагностика полиурических синдромов и несахарного диабета. НД — несахарный диабет, ОМ — осмоляльность мочи, ОП — осмоляльность плазмы. S Zane Burday and William F Streck. Diabetes Insipidus and SIADH. In William F Streck and Dean H Lockwood (eds), Endocrine Diagnosis: Clinical and Laboratory Approach. Boston: Little, Brown, 1983.



Глава 9. Болезни аденогипофиза и задержка роста

Таблица 9.1. Амбулаторные исследования для выявления дефицита СТГ

ИФР-I^(a)				
Возраст, годы	Мужчины		Женщины	
	Нормальный диапазон концентраций ИФР-I в плазме, нг/мл	Средняя величина, нг/мл	Нормальный диапазон концентраций ИФР-I в плазме, нг/мл	Средняя величина, нг/мл
1—2	31—160	88	11—206	116
3—4	45—230	135	75—320	160
5—6	51—288	167	70—288	200
7—8	158—385	250	125—396	271
9—10	136—308	231	123—330	260
11—12	180—440	310	191—462	295
13—14	220—616	403	286—660	484
15—16	200—836	499	242—660	469
17—18	286—627	442	240—506	365
19—20	339—418	382	242—550	352
21—25	202—433	299	231—453	326
ИФР-связывающий белок типа 3^(a)				
Возраст	Нормальный диапазон концентраций, мг/л		Средняя величина, мг/л	
Новорожденные	0,2—0,5		0,37	
7—30 дней	0,5—1,2		0,94	
1—12 мес	0,7—2,5		1,3	

1—5 мес	1,4—3,0	2,1
5—7 мес	1,5—3,4	2,4
7—9 мес	2,1—4,2	3,0
9—11 мес	2,0—4,8	3,3
11—13 мес	2,1—6,2	3,8
13—15 мес	2,2—5,9	4,2
15—18 мес	2,5—4,8	3,8
20—30 мес	2,0—4,2	3,0
30—70 мес	1,9—3,6	2,7

Стимуляционная проба с леводофой

Вес, кг	Доза леводофы внутрь, мг
< 15	125
15—30	250
> 30	500

Пробу проводят натощак. Кровь для определения концентрации СТГ в сыворотке берут перед приемом леводофы и через 60 и 90 мин. Побочные эффекты: тошнота, рвота. Норма: концентрация СТГ ≥ 10 нг/мл в любой пробе. См. также приложение А, п. I.A.

Стимуляционная проба с клонидином

Вес, кг	Доза клонидина внутрь, мкг
5—15	50
15—25	100
25—35	150
35—50	200
> 50	250

Пробу проводят натощак. Кровь для определения концентрации СТГ в сыворотке берут перед приемом клонидина и через 60 и 90 мин. Побочные эффекты: ортостатическая гипотония, сонливость. Обследуемый должен лежать, пока АД не нормализуется. Норма: концентрация СТГ ≥ 10 нг/мл в любой пробе

(а) Определяют методом РИА или ИФА; в разных лабораториях результаты могут различаться.

Таблица 9.2. Исследования, подтверждающие дефицит СТГ

А. Гипогликемическая проба с инсулином и аргинином — см. также приложение А, п. II.Б

1. Пробу проводят только в стационаре, утром натощак
2. Устанавливают инфузионную систему
3. Вводят аргинина гидрохлорид, 0,5 г/кг (максимум 30 г) в/в с постоянной скоростью за первые 30 мин
4. Вводят инсулин короткого действия; 0,1 ед/кг в/в струйно на 60-й минуте
5. Берут кровь для определения концентраций СТГ в сыворотке и глюкозы в плазме перед введением аргинина и на 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 150 и 180-й минутах
6. Внимание: после введения инсулина непрерывно наблюдают за обследуемым; под рукой должны быть тест-полоски для определения уровня глюкозы либо глюкометр или другой прибор, а также 50% раствор глюкозы. При симптомах гипогликемии (помрачение сознания, судороги) пробу прерывают в/в введением глюкозы
7. Норма: концентрация СТГ в сыворотке ≥ 10 нг/мл в любой пробе

Б. Оценка секреции СТГ в ночное время

1. Обследуемого госпитализируют
2. Пробу начинают в 22:00—23:00. Не позже чем за 1 ч до начала пробы устанавливают венозный катетер и заполняют его гепарином
3. При первых признаках засыпания или в 23:00 берут кровь для определения концентрации СТГ в сыворотке
4. Далее берут кровь каждые 20 мин в течение 5 ч
5. Норма: концентрация СТГ в сыворотке ≥ 10 нг/мл в любой пробе

В. Проба с пропранололом и глюкагоном

1. Пробу рекомендуется проводить в стационаре
2. Пробу проводят утром натощак
3. За 2 ч до пробы дают пропранолол внутрь, 30 мг/м²
4. В вену устанавливают катетер или иглу-бабочку
5. Вводят глюкагон в дозе 1 мг в/м или п/к
6. Кровь для определения концентрации СТГ в сыворотке берут перед приемом пропранолола и через 60, 120, 180 и 240 мин
7. Норма: ≥ 10 нг/мл СТГ в любой пробе

Таблица 9.3. Лабораторная диагностика избытка АКТГ

А. Простейшие пробы

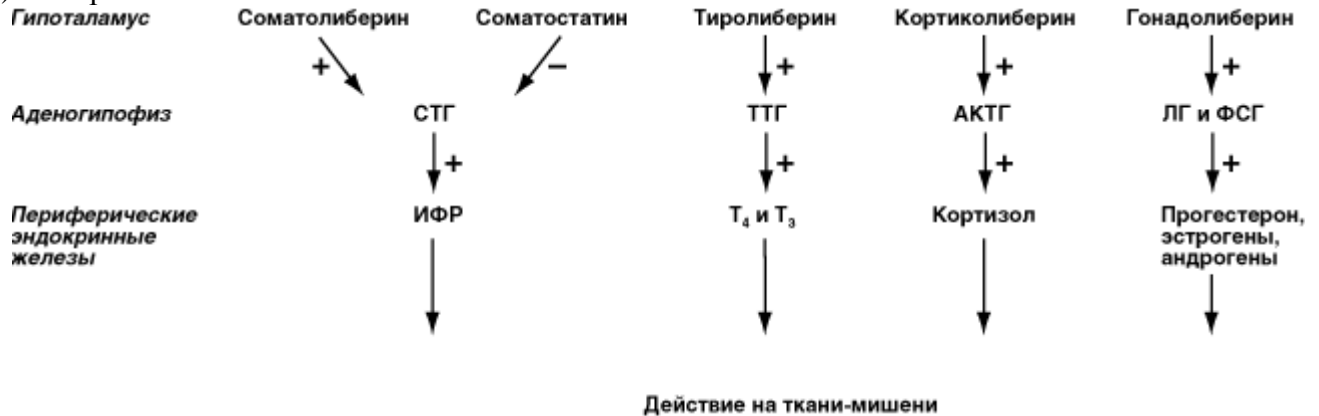
1. Однократное определение концентрации кортизола в сыворотке (норма: < 25 мкг%)
2. Определение концентрации кортизола в сыворотке в 16:00—20:00 (норма: < 10 мкг%)
3. Короткая проба с дексаметазоном (см. также приложение А, п. XII.А)
 - а. Дают дексаметазон внутрь в дозе 0,6 мг/м² в 23:00
 - б. В 8:00 берут кровь, измеряют концентрацию кортизола в сыворотке

в. Норма: концентрация кортизола < 5 мкг%^(а)

Б. Длинная проба с дексаметазоном (проба, подтверждающая диагноз избытка АКТГ) — см. табл. 17.2 и приложение А, п. XII.Б

(a) F Paulatos, RP Smilo, PH Forsham. A rapid screening test for Cushing's syndrome, JAMA, 193(9):720, 1965.

Рисунок 9.1. Регуляция секреции и эффекты гормонов аденогипофиза. (+) — стимуляция, (-) — торможение.



Глава 10. Нарушения секреции пролактина

Таблица 10.1. Причины гиперпролактинемии (см. также табл. 6.6)

Физиологическая или патологическая стимуляция лактотропных клеток

Избыток эстрогенов

- Беременность
- Пероральные контрацептивы
- Другие экзогенные эстрогены

Нервные импульсы

- Раздражение сосков
- Травма или операция на грудной клетке
- Опоясывающий лишай

Избыток тиролиберина

- Первичный гипотиреоз

Нарушение торможения секреции пролактина дофамином

Истощение запасов дофамина в гипоталамусе

- Резерпин
- Метилдофа

Блокада дофаминовых рецепторов лактотропных клеток

- Фенотиазины и другие нейролептики (прохлорперазин, хлорпромазин, трифторперазин, тиоридазин, галоперидол)
- Блокаторы дофаминовых рецепторов
- Метоклопрамид
- Сульпирид

Первичные заболевания гипоталамуса и аденогипофиза

Гипоталамус

- Краниофарингиома
- Саркоидоз и другие гранулематозы

Гипофиз

Идиопатическая гиперпролактинемия

Микроаденома

Макроаденома

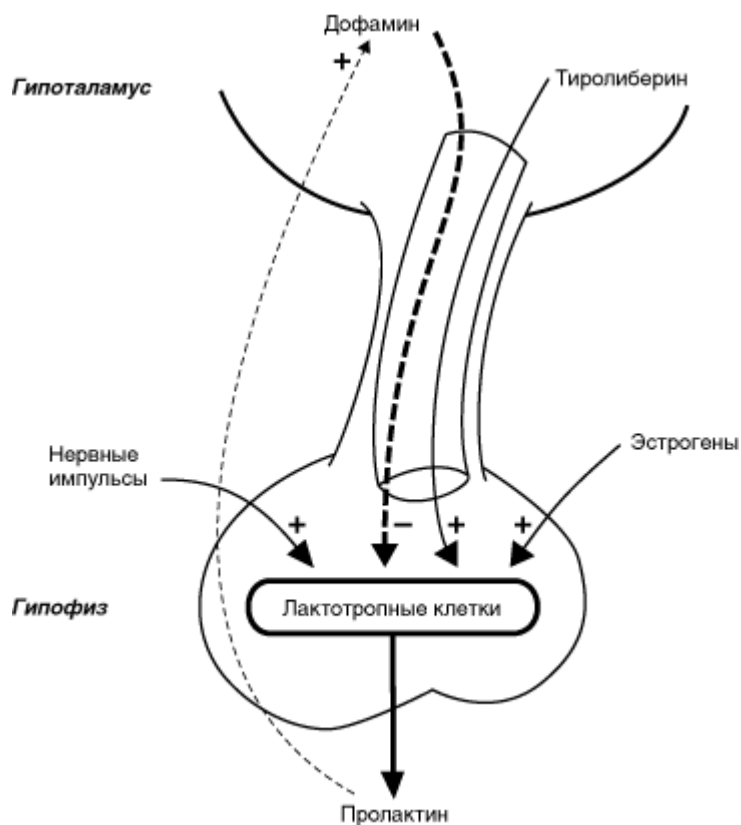
Разрыв или перерезка ножки гипофиза

Синдром пустого турецкого седла

Иные причины

ХПН

Рисунок 10.1. Регуляция секреции пролактина. (+) — стимуляция, (-) — торможение.



Глава 12. Болезни коры надпочечников

Таблица 12.1. План обследования при синдроме Кушинга

Подтверждение гиперкортизолеми (см. также приложение А, п. XII—XVIII)

Короткая проба с дексаметазоном

Оценка экскреции глюкокортикоидов с мочой (определение свободного кортизола, 17-ГКС)

Дифференциальная диагностика (см. также приложение А, п. XII—XVIII)

Определение уровня АКТГ в плазме

Длинная проба с дексаметазоном

Проба с метирапоном

Установление локализации патологического процесса

УЗИ надпочечников

Катетеризация надпочечниковых вен

КТ надпочечников, гипофиза

Таблица 12.2. Этиология хронической надпочечниковой недостаточности

Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность

Идиопатическая атрофия надпочечников (аутоиммунное поражение)

Гранулематозы

Туберкулез

Гистоплазмоз

Саркоидоз

Опухоль надпочечников или метастазы в надпочечники

Гемохроматоз

Амилоидоз

Двусторонняя адреналэктомия

Вторичная хроническая надпочечниковая недостаточность

Новообразования ЦНС

Опухоль гипофиза

Краниофарингиома

Опухоль третьего желудочка

Кровоизлияние в опухоль гипофиза

Синдром Шихана (послеродовой инфаркт гипофиза)

Гранулематозы

Саркоидоз

Гипофизэктомия

Отмена экзогенных или резкое снижение уровня эндогенных глюкокортикоидов

Таблица 12.3. Изменения АРП и уровня альдостерона в сыворотке при артериальной гипертензии разной этиологии

Заболевание	АРП	Альдостерон
Гипофизарный синдром Кушинга	N или ↑	N
Преходящий синдром избытка минералокортикоидов при эктопическом синдроме Кушинга	↓	↓
Злокачественная артериальная гипертензия	↑↑	↑
Синдром Лиддла ^(а)	↓	↓
Артериальная гипертензия с низкой АРП ^(б)	↓	N
Реноваскулярная артериальная гипертензия ^(в)	N или ↑	N или ↑
Прием минералокортикоидов	↓	↓

N — норма, ↑ — повышение, ↑↑ — сильное повышение, ↓ — снижение.

(а) У большинства больных.

- (б) У 30% больных.
- (в) Зависит от тяжести заболевания.

Глава 13. Феохромоцитома

Таблица 13.1. Клиническая картина при феохромоцитоме

Жалобы

Самые частые

- Головная боль (72—92%)
- Потливость (60—70%)
- Сердцебиение (51—73%)
- Раздражительность (35—40%)
- Потеря веса (40—70%)
- Боли в груди или животе (22—48%)
- Тошнота, рвота (26—43%)
- Слабость или утомляемость (15—38%)

Менее частые

Нарушения зрения, запоры, ощущение жара, одышка, парестезия, приливы, полиурия, полидипсия, головокружение, дурнота, судороги, брадикардия (отмечаемая самим больным), ощущение комка в горле, шум в ушах, дизартрия, позывы на рвоту, безболезненная гематурия

Объективные признаки

Изменения АД (у 98% больных)

- Стойкая артериальная гипертония
- Гипертонические кризы (могут сменяться артериальной гипотонией)
- Ортостатическая гипотония
- Повышение АД после незначительной физической нагрузки (например, после еды или дефекации) или физикального исследования (например, после пальпации живота)
- Парадоксальное повышение АД в ответ на некоторые гипотензивные средства
- Резкое повышение АД при общей анестезии

Другие признаки избытка катехоламинов

Потливость

Тахикардия, аритмия, рефлекторная брадикардия, усиленный верхушечный толчок

Бледность кожи лица и туловища

Возбуждение, тревога, страх

Гипертоническая ретинопатия

Расширенные зрачки; очень редко — экзофтальм, слезотечение, бледность или гиперемия склер, отсутствие реакции зрачка на свет

Больные, как правило, худые; вес не соответствует росту

Тремор

Синдром Рейно или мраморность кожи; у детей иногда отек и цианоз кистей; влажная, холодная, липкая и бледная кожа рук и ног; «гусиная кожа», цианоз ногтевых лож

Объемное образование в брюшной полости или в области шеи

Симптомы, вызванные прорастанием опухоли в соседние органы или сдавлением других органов метастазами

Осложнения феохромоцитомы

Инфаркт миокарда

Сердечная недостаточность

Аритмия, тахикардия, падение АД или остановка кровообращения во время введения в общую

анестезию

Шок

Нарушение мозгового кровообращения

Почечная недостаточность

Гипертоническая энцефалопатия

Ишемический колит

Расслаивающая аневризма аорты

У беременных: лихорадка, эклампсия, шок, смерть матери или плода

Сопутствующие заболевания

Желчнокаменная болезнь

Невромы кожи и слизистых

Утолщение нервов роговицы (видно только с помощью щелевой лампы)

Марфаноподобная внешность

Ганглионеврома ЖКТ

Нейрофиброматоз (болезнь Реклингхаузена)

Синдром Кушинга

Таблица 13.2. Дифференциальная диагностика феохромоцитомы

Артериальная гипертензия иной этиологии и осложнения

Гипертоническая энцефалопатия

Преэклампсия и эклампсия

Тревожные состояния, возбуждение, неврозы, психозы

Пароксизмальная тахикардия

Тиреотоксикоз

Сахарный диабет

Гипогликемия

Менопауза

Мигрень, хортоновская головная боль

Наркомания

Амфетамины

Кокаин

Алкалоиды спорыньи

Злоупотребление кофеином

Лекарственные средства

Препараты, повышающие АД, в частности бета-адреностимуляторы

Атропин

Средства от насморка (фенилпропаноламин)

Синдром отмены клонидина

Взаимодействие ингибиторов MAO с некоторыми пищевыми продуктами и алкоголем

Заболевания ЦНС

Черепно-мозговая травма

Инсульт

Преходящая ишемия мозга

Гиперрефлексия

Диэнцефальный синдром

Энцефалит

Повышенное ВЧД

Семейная вегетативная дисфункция

Новообразование

Нейробластома

Ганглионейробластома

Ганглионеврома

Карциноид

Мастоцитоз

Акродиния

Нейрофиброматоз (болезнь Реклингхаузена)

Рак надпочечников

Гормонально-неактивные опухоли надпочечников

Заболевания, сопровождающиеся резкими колебаниями АД

Острая гиперплазия мозгового вещества надпочечников

Порфирия

Отравление свинцом

Болевые приступы при спинной сухотке

Фибросаркома легочной артерии

Столбняк

Синдром Гийена—Барре

Непереносимость свинины

Рисунок 13.1. Феохромоцитома надпочечника. Опухоль имеет капсулу; видны участки кровоизлияний. (Рисунок предоставил Dr. Max Wisgerhof, Henry Ford Hospital, Detroit.)

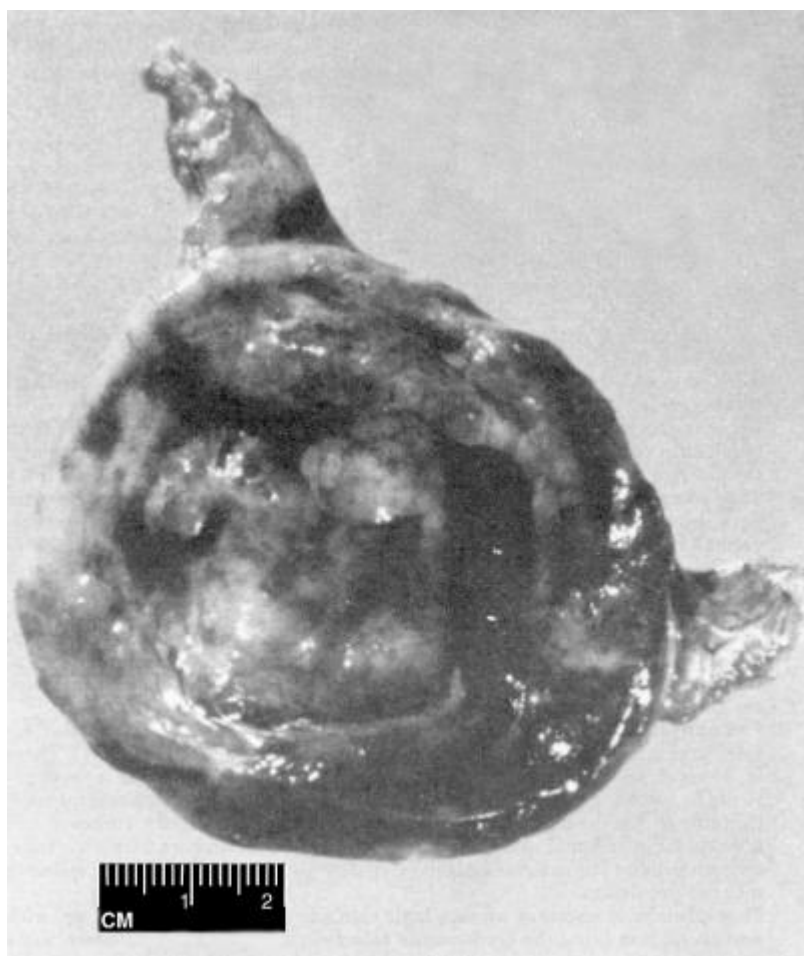
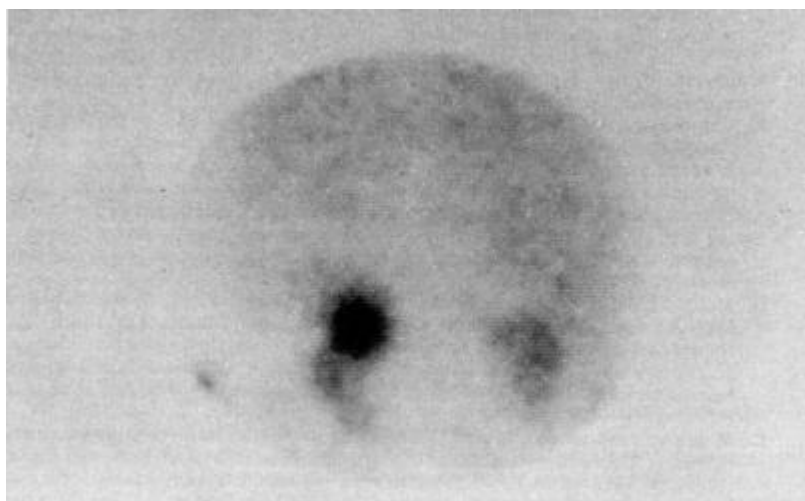


Рисунок 13.2А. Выявление феохромоцитомы в левом надпочечнике с помощью КТ.



Рисунок 13.2Б. Сцинтиграфия с мета-¹³¹I-бензилгуанидином, вид сзади; феохромоцитома выявлена в левом надпочечнике. Локализация опухоли была подтверждена при сцинтиграфии почек.



Глава 15. Врожденная гиперплазия коры надпочечников

Фермент	Функция	Локализация	Ген и хромосома	Известные мутации
20,22-десмолаза	Превращает холестерин в прегненолон — предшественник всех стероидов. Отщепляет боковую цепь холестерина путем гидроксилирования по C-20 и C-22 и разрыва	Митохондрии	CYP11A1 на 15q	Крупная делеция (обнаружена у 1 больного); одиночные или множественные точечные мутации (у 3 больных)

	связи между C-20 и C-22			
3бета-гидроксистероид дегидрогеназа	Ключевой фермент синтеза прогестерона, 17-гидроксипрогестерона и андростендиона; превращает гидроксильную группу при C-3 в кетогруппу	Эндоплазматическая сеть	HSD2 на 1p	Точечные
17альфа-гидроксилаза	Ключевой фермент синтеза кортизола и андростендиона; присоединяет гидроксильную группу к C-17	Эндоплазматическая сеть	CYP17 на 10q	Точечная (1 крупная делеция)
21-гидроксилаза	Ключевой фермент синтеза кортизола и альдостерона; присоединяет гидроксильную группу к C-21	Эндоплазматическая сеть	CYP21B на 6p	Делеции (25%), конверсии (25%), точечные (75%)
11бета-гидроксилаза	Ключевой фермент синтеза альдостерона, кортизола и 11-гидроксиандростендиона; присоединяет гидроксильную группу к C-11	Митохондрии	CYP11B1 на 8q	Точечные
18-гидроксилаза	Ключевой фермент синтеза альдостерона; присоединяет гидроксильную группу к C-18	Митохондрии	CYP11B2 на 8q (экзон 8)	Точечные

Таблица 15.2. Клинические и биохимические признаки и лечение врожденной гиперплазии коры надпочечников

Форма	Клинические проявления	Лабораторные показатели	Лечение
Недостаточность 20,22-десмолазы	Синдром потери соли. Мужской псевдогермафродитизм	Уровни всех кортикостероидов и половых гормонов в сыворотке снижены Реакция на АКТГ ослаблена или	Заместительная глюкокортикоидная и минералокортикоидная терапия. Заместительная терапия

		отсутствует. При мужском псевдогермафродитизме реакция на ХГ ослаблена или отсутствует. Уровень АКТГ повышен. АРП повышена	половыми гормонами в соответствии с выбранным полом воспитания. Гонадэктомия при мужском псевдогермафродитизме в соответствии с выбранным полом воспитания
Недостаточность 3бета-гидроксистероиддегидрогеназы	Классическая форма Синдром потери соли. Мужской и женский псевдогермафродитизм. Преждевременное адренархе. Неклассическая форма Преждевременное адренархе. Нарушения менструального цикла. Гирсутизм. Угри. Бесплодие	Базальные и стимулированные АКТГ уровни дельта ⁵ -стероидов в сыворотке и моче повышены. Отношение дельта ⁵ -стероиды/дельта ⁴ -стероиды в сыворотке и моче увеличено. Уровень кортикостероидов снижается после пробного лечения глюкокортикоидами. Уровень АКТГ в плазме повышен. АРП повышена	Заместительная глюкокортикоидная и минералокортикоидная терапия. Хирургическая коррекция наружных половых органов и при необходимости заместительная терапия половыми гормонами в соответствии с выбранным полом воспитания
Недостаточность 21-гидроксилазы	Классическая форма Синдром потери соли. Женский псевдогермафродитизм. Постнатальная вирилизация. Неклассическая форма — см. выше Недостаточность 3бета-гидроксистероиддегидрогеназы	Базальные и стимулированные АКТГ уровни 17-гидроксипрогестерона в сыворотке и прегнантриола в моче повышены. Уровни андрогенов в сыворотке и их метаболитов в моче повышены. Уровень кортикостероидов снижается после пробного лечения глюкокортикоидами. Уровень АКТГ в плазме повышен. АРП повышена	Заместительная глюкокортикоидная и минералокортикоидная терапия. Хирургическая коррекция влагалища и клитора при женском псевдогермафродитизме
Недостаточность 11бета-гидроксилазы	Классическая форма Женский псевдогермафродитизм. Постнатальная	Базальные и стимулированные АКТГ уровни 11-дезоксикортизола и 11-дезоксикортикостерона в сыворотке и их	Заместительная терапия глюкокортикоидами. Хирургическая коррекция влагалища и клитора при женском

	<p>вирилизация у мальчиков и девочек. Артериальная гипертония. Неклассическая форма — см. выше Недостаточность 3β-гидроксистероиддегидрогеназы</p>	<p>метаболитов в моче повышены. Уровни андрогенов в сыворотке и их метаболитов в моче повышены. Уровень кортикостероидов снижается после пробного лечения глюкокортикоидами. Уровень АКТГ в плазме повышен. АРП понижена. Гипокалиемия</p>	<p>псевдогермафродитизме</p>
<p>Недостаточность 17α-гидроксилазы</p>	<p>Мужской псевдогермафродитизм. Задержка полового развития (у девочек). Артериальная гипертония</p>	<p>Уровни 11-дезоксикортикостерона, 18-гидрокси-11-дезоксикортикостерона, кортикостерона, 18-гидроксиортикостерона в сыворотке повышены. Уровни 17-ГКС в моче понижены. Реакция на АКТГ ослаблена или отсутствует. Реакция на ХГ при мужском псевдогермафродитизме ослаблена. После пробного лечения глюкокортикоидами уровни кортикостероидов нормализуются. АРП понижена. Уровень АКТГ в плазме повышен. Гипокалиемия</p>	<p>Заместительная терапия глюкокортикоидами. Хирургическая коррекция наружных половых органов и заместительная терапия половыми гормонами при мужском псевдогермафродитизме в соответствии с выбранным полом воспитания. Заместительная терапия половыми гормонами у женщин при бесплодии</p>

WL Miller, LS Levine, Molecular and clinical advances in congenital adrenal hyperplasia. J Pediatr, III:I, 1987.

Рисунок 15.1. Стероидогенез в коре надпочечников. Главные продукты стероидогенеза обозначены жирным шрифтом. Первостепенные метаболические пути показаны сплошными толстыми стрелками, второстепенные — сплошными тонкими стрелками. Пунктирные стрелки обозначают действие минералокортикоидов и глюкокортикоидов. CYP11A1 — 20,22-десмолаза, CYP11B1 — 11β-гидроксилаза, CYP11B2 — 18-гидроксилаза, CYP17 — 17α-гидроксилаза, CYP19 — ароматаза, CYP21 — 21-гидроксилаза, 3β-HSD — 3β-гидроксистероиддегидрогеназа, 11β-HSD — 11β-гидроксистероиддегидрогеназа, 17β-HSD — 17β-гидроксистероиддегидрогеназа. WL Miller, LS Levine, Molecular and clinical advances in congenital adrenal hyperplasia. J Pediatr 111:1, 1987.

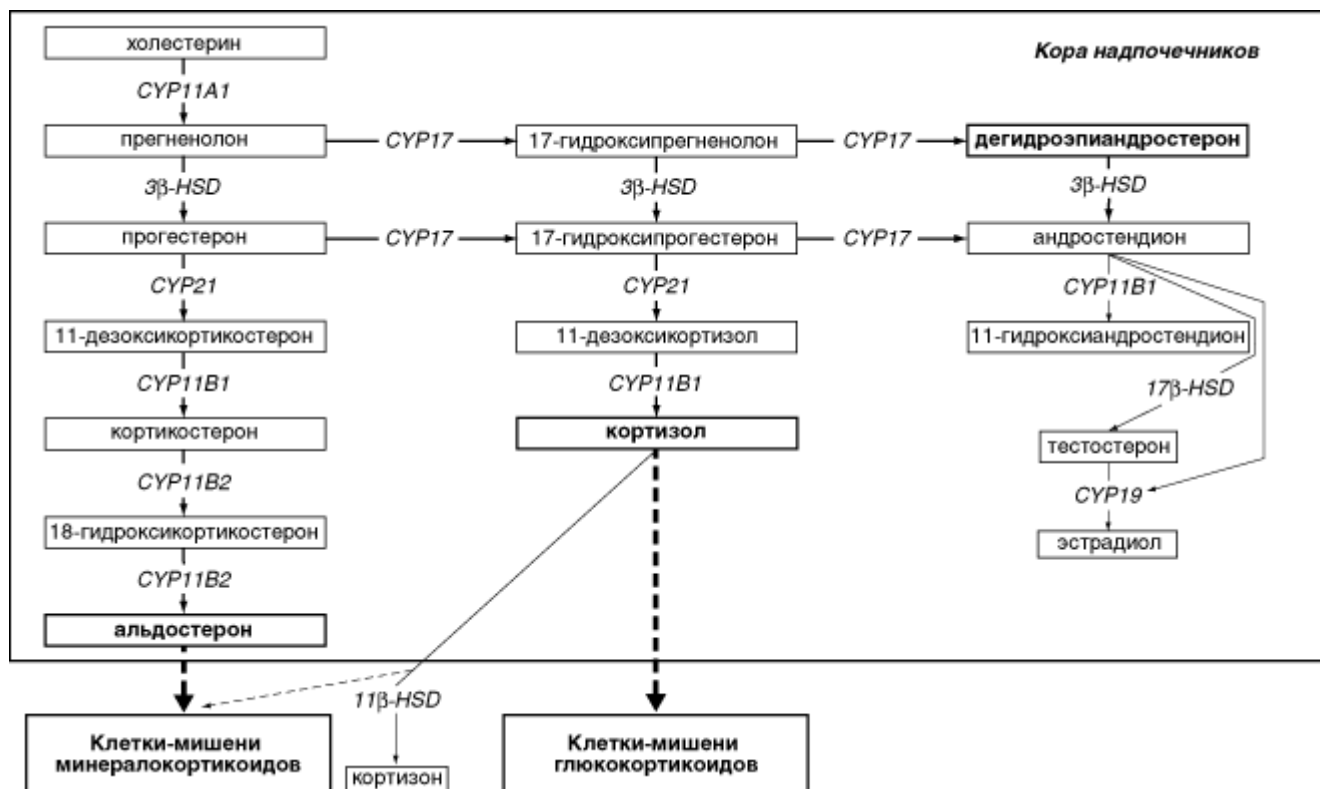
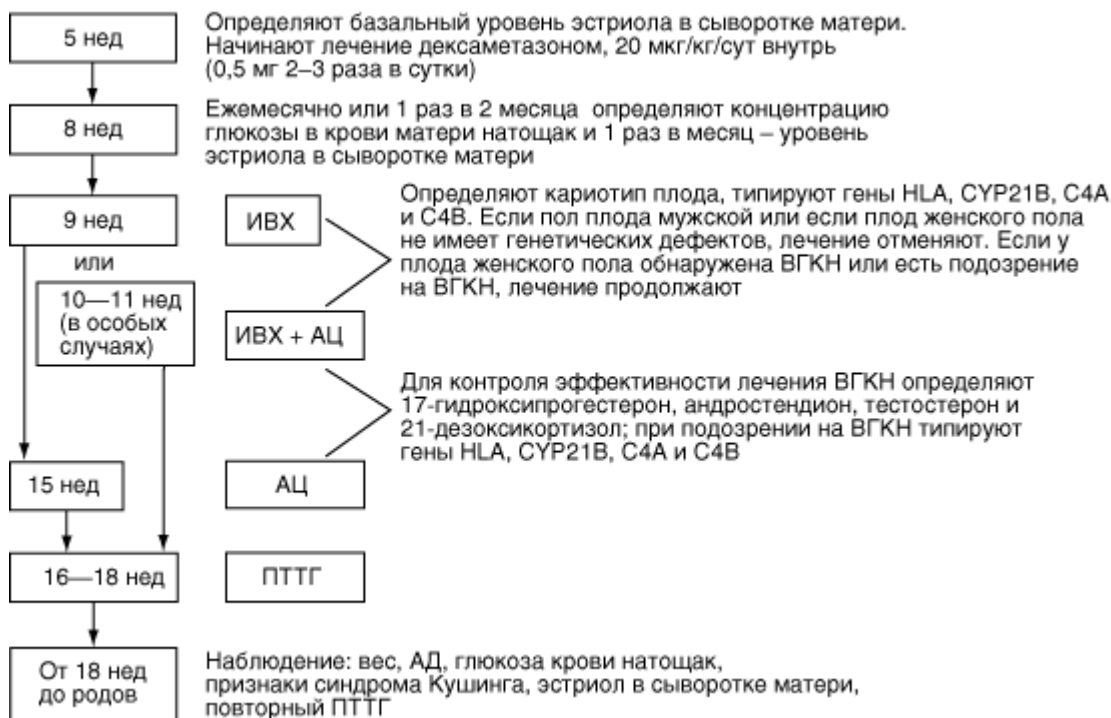


Рисунок 15.2. Пренатальная диагностика и пренатальное лечение врожденной гиперплазии коры надпочечников, обусловленной недостаточностью 21-гидроксилазы. АЦ — амниоцентез, ВГКН — врожденная гиперплазия коры надпочечников, ИВХ — исследование ворсин хориона, ПТТГ — пероральный тест на толерантность к глюкозе. LS Levine, S Pang, Prenatal Diagnosis and Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia. In A Milunsky (ed), Genetic Disorders and the Fetus. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1992.



Глава 16. Артериальная гипертензия при нарушениях стероидогенеза у детей

Таблица 16.1. Формы артериальной гипертензии при нарушениях стероидогенеза и дисфункции ренин-ангиотензиновой системы у детей

Заболевание	Клиническая картина и лабораторные показатели	Гормональные нарушения	Локализация патологического процесса
Артериальная гипертензия с низкой АРП			
Заболевания коры надпочечников			
Недостаточность ферментов стероидогенеза			
11бета-гидроксилаза	Вирилизация Ускоренный рост Гипокалиемия	Снижение АРП и уровня альдостерона в моче Повышение уровня 17-кетостероидов и 17-ГКС в моче Повышение уровня 11-дезоксикортикостерона,	Пучковая зона коры надпочечников

		11-дезоксикортизола и андрогенов в сыворотке; нормализация этих показателей на фоне глюкокортикоидной терапии	
17альфа-гидроксилаза	Первичный гипогонадизм, мужской псевдогермафродитизм Гипокалиемия Аменорея	Снижение АРП и экскреции альдостерона с мочой Снижение уровня 17-ГКС в моче Снижение уровня кортизола и андрогенов в сыворотке и слабая реакция на АКТГ Повышение уровня 11-дезоксикортикостерона в сыворотке и его снижение на фоне глюкокортикоидной терапии	Пучковая зона коры надпочечников
Гиперальдостеронизм, поддающийся глюкокортикоидной терапии	Гипокалиемия на фоне нормального содержания натрия	Снижение АРП Повышение уровня альдостерона в сыворотке и моче и его снижение после приема дексаметазона	Пучковая или клубочковая зона коры надпочечников
Первичный гиперальдостеронизм			
Гиперплазия коры надпочечников	Мышечная слабость Гипокалиемия на фоне нормального содержания натрия	Снижение АРП Повышение уровня альдостерона в сыворотке и моче С помощью артериографии надпочечников или другими методами выявляется гиперплазия коры надпочечников	Диффузная мелкоузловая или узловая гиперплазия коры надпочечников
Альдостерома (синдром Конна; у детей встречается редко)	Мышечная слабость Гипокалиемия на фоне нормального содержания натрия	Снижение АРП Повышение уровня альдостерона в сыворотке и моче; при визуализации	Аденома или рак надпочечников

		выявляется опухоль	
Другие заболевания			
Синдром мнимого избытка минералокортикоидов			
Чувствительный к спиронолактону	Выраженная гипокалиемия Тяжелая артериальная гипертония	Снижение АРП Снижение уровня АКТГ в плазме Низкий уровень всех кортикостероидов в сыворотке и моче Глюкокортикоидная терапия неэффективна, а терапия спиронолактоном эффективна	Недостаточность 11β-гидроксистероиддегидрогеназы в клетках-мишенях минералокортикоидов
Нечувствительный к спиронолактону	Выраженная гипокалиемия Тяжелая артериальная гипертония	Снижение АРП Снижение экскреции альдостерона Нормальные уровни кортизола и 11-дезоксикортикостерона в сыворотке Терапия глюкокортикоидами или спиронолактоном неэффективна, а терапия триамтереном эффективна Поглощение натрия эритроцитами усилено	Недостаточность 11β-гидроксистероиддегидрогеназы в клетках-мишенях минералокортикоидов
Артериальная гипертония с высокой АРП			
Реноваскулярная артериальная гипертония		Повышение АРП Повышение уровня альдостерона в сыворотке и моче АРП в крови из главной почечной вены или сегментарных почечных вен с правой и левой стороны различается При почечной ангиографии выявляются поражения сосудов	Почечные артерии

Таблица 16.2. Признаки гиперальдостеронизма, поддающегося глюкокортикоидной терапии

Мягкая артериальная гипертония

Низкая АРП

Умеренный гиперальдостеронизм

Реакции на высоко- и низкосолевою диету, характерные для первичного гиперальдостеронизма

Цикличность течения болезни, указывающая на нарушение регуляции секреции альдостерона

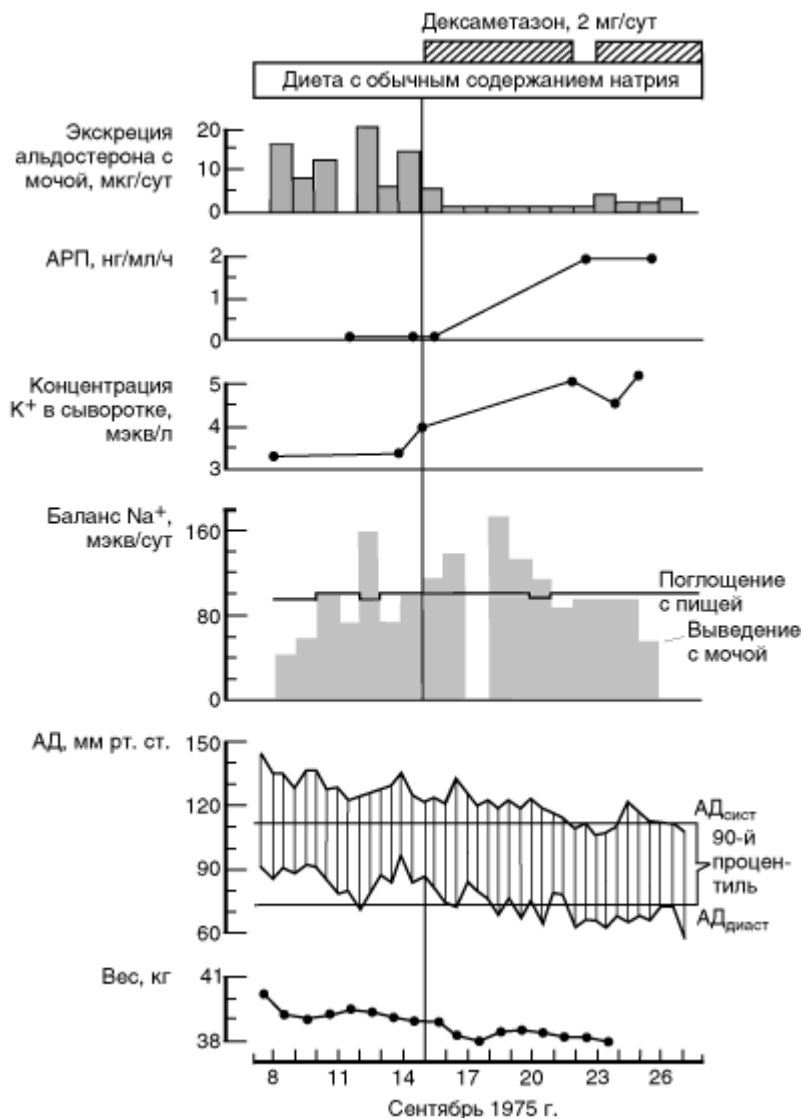
Продолжающееся повышение уровня альдостерона в сыворотке и моче в длинной пробе с АКТГ (нарушение механизма обратной связи)

Уровень кортизола нормальный

В пробе с дексаметазоном секреция альдостерона и его экскреция с мочой полностью подавляются на протяжении первых 48 ч после приема 2 мг дексаметазона

Преходящая нормализация АД на фоне лечения малыми дозами глюкокортикоидов

Рисунок 16.1. Реакция на дексаметазон у больного с гиперальдостеронизмом, поддающимся глюкокортикоидной терапии. Обратите внимание на быстрое и полное подавление экскреции альдостерона дексаметазоном, которое сопровождается быстрым повышением АРП и уровня калия в сыворотке. АД и вес снижаются не так быстро. АД_{диаст} — диастолическое АД, АД_{сисст} — систолическое АД.



Глава 17. Избыток кортикостероидов у детей

Таблица 17.1. Лабораторные исследования у детей с признаками избытка глюкокортикоидов					
Анализ или проба	Норма ^(а)	Надпочечниковый синдром Кушинга	Гипофизарный синдром Кушинга	Эктопический синдром Кушинга	Врожденная гиперплазия коры надпочечников
Свободный кортизол в суточной моче	25—75 мкг/м ² /сут	↑	↑	↑	N или ↓
17-ГКС в суточной моче	3 ± 1 мкг/м ² /сут	↑	↑	↑	N, ↓ или ↑
17-кетостероиды в суточной моче	(б)	↑↑↑	N или ↑	N или ↑	↑↑
Суточный ритм секреции кортизола	Есть	Нет	Нет	Нет	
АКТГ в плазме 8:00	< 100 пг/мл	N или ↓	↑ или верхняя граница N	↑	
Короткая проба с дексаметазоном					
Кортизол в сыворотке в 8:00	< 5 мкг%	> 5 мкг%	> 5 мкг%	> 5 мкг%	
Проба с кортиколиберином					
АКТГ в плазме	↑	Не повышается	↑	Не повышается	
Кортизол в сыворотке	↑	Не повышается	↑	Не повышается	
Длинная проба с низкой дозой дексаметазона					
17-ГКС в суточной моче	↓	Не снижается	Не снижается ^(в)	Не снижается ^(г)	↓
Кортизол в сыворотке или моче	↓	Не снижается	Не снижается	Не снижается	

17-кетостероиды в суточной моче					↓
Длинная проба с высокой дозой дексаметазона					
17-ГКС в суточной моче	↓	Не снижается	↓ ^(в)	Не снижается ^(в)	↓
Кортизол в сыворотке или моче	↓	Не снижается	↓	Не снижается	
17-кетостероиды в суточной моче					↓
Проба с метирапоном					
17-ГКС в суточной моче	↑↑(в 2—3 раза)	Не повышается	↑↑	Не повышается	
N — норма, ↑ — повышение, ↑↑ — сильное повышение, ↓ — снижение. (а) Зависит от лаборатории. (б) Диапазон колебаний уровня 17-кетостероидов (CJ Migeon, 1981):					
Возраст	17-кетостероиды в суточной моче, мг				
< 2 нед	< 2,0				
1 мес — 5 лет	< 0,5				
6—8 лет	< 1—2				
Пубертатный период и взрослые	< 17 (мужчины), < 13 (женщины)				
(в) У 10—15% больных наблюдается парадоксальное повышение. (г) За исключением АКТГ-секретирующего рака легкого.					

Таблица 17.2. Длинная проба с дексаметазоном					
Сутки	Назначения			Исследования	
1-е				Определяют содержание свободного кортизола и 17-ГКС в суточной моче и концентрацию кортизола в сыворотке	
2-е				Определяют содержание свободного кортизола и 17-ГКС в суточной моче и концентрацию кортизола в сыворотке	
3-и	Низкая доза дексаметазона (30 мкг/кг/сут максимум 2 мг)	внутри	в 4 приема;	Определяют содержание свободного кортизола и 17-ГКС в суточной моче и концентрацию кортизола в сыворотке	
4-е	Низкая доза дексаметазона (30 мкг/кг/сут)	внутри	в 4 приема;	Определяют содержание свободного кортизола и 17-ГКС в суточной моче и концентрацию кортизола в сыворотке	

	максимум 2 мг)		сыворотке
5-е	Высокая доза дексаметазона (90 мкг/кг/сут максимум 8 мг)	доза дексаметазона в 4 приема;	внутрь в 4 приема;
6-е	Высокая доза дексаметазона (90 мкг/кг/сут максимум 8 мг)	доза дексаметазона в 4 приема;	внутрь в 4 приема;

Оценка результатов

Норма: уровень 17-ГКС и свободного кортизола в суточной моче снижается более чем на 50%; уровень кортизола в сыворотке в 8:00 < 5 мкг% после приема как низких, так и высоких доз дексаметазона.

Гипофизарный синдром Кушинга: уровень 17-ГКС и свободного кортизола в суточной моче снижается более чем на 50%; уровень кортизола в сыворотке в 8:00 < 5 мкг% только после приема высоких, но не низких доз дексаметазона.

Надпочечниковый и эктопический синдром Кушинга: содержание 17-ГКС и свободного кортизола в суточной моче и уровень кортизола в сыворотке в 8:00 не снижаются после приема как низких, так и высоких доз дексаметазона (за исключением АКТГ-секретирующего рака легкого).

G Liddle. Tests of pituitary adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metabol. 12:1539, 1960.

Таблица 17.3. Причины гиперальдостеронизма у детей

Первичный гиперальдостеронизм

Двусторонняя гиперплазия коры надпочечников

Альдостерома (альдостеронсекретирующая аденома надпочечников)

Вторичный гиперальдостеронизм

Гиперальдостеронизм, поддающийся глюкокортикоидной терапии

Дефект гена 18-гидроксилазы

Заболевания с высокой АРП

Паренхиматозные заболевания почек

Реноваскулярная артериальная гипертензия

Злокачественная артериальная гипертензия

Ренинсекретирующая опухоль

Синдром Бартера

Сердечная недостаточность

Лечение диуретиками

Болезни печени, сопровождающиеся асцитом

Псевдогипоальдостеронизм

Глава 18. Надпочечниковая недостаточность у детей

Таблица 18.1. Этиология надпочечниковой недостаточности у детей

Первичная надпочечниковая недостаточность (болезнь Аддисона)

Острая надпочечниковая недостаточность (гипоадреналовый криз)

Двустороннее кровоизлияние в надпочечники

При молниеносном сепсисе (синдром Уотерхауса—Фридериксена)

Вызванное другими причинами

Хроническая надпочечниковая недостаточность

Аутоиммунное поражение коры надпочечников

Врожденная гиперплазия коры надпочечников

Врожденная гипоплазия надпочечников

Туберкулез, гистоплазмоз

Адренолейкодистрофия (с аутосомно-рецессивным наследованием и X-сцепленная)

Болезнь Волмана

Резистентность коры надпочечников к АКТГ

Изолированная резистентность к АКТГ

Синдром Олгрова

Вторичная надпочечниковая недостаточность

Гипопитуитаризм

Врожденный

Приобретенный

Новообразование гипофиза или гипоталамуса

Черепно-мозговая травма

Инфекция

Гранулематозы

Хирургическое вмешательство на гипофизе или гипоталамусе

Облучение головы

Ятрогенная (длительное лечение кортикостероидами)

Таблица 18.2. Оценка состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы

Гипогликемическая проба с инсулином

Время, мин	Назначения	Определение концентрации глюкозы в крови	Определение концентрации кортизола в сыворотке
0	Инсулин короткого действия в/в в дозе 0,075—0,1 ед/кг	+	+
15		+	+
30		+	+
60		+	+

Норма: при снижении концентрации глюкозы в крови на 50% концентрация кортизола в сыворотке должна

превышать 18 мкг%.			
Длинная проба с метирапоном (продолжительность — 4 сут)			
Сутки	Назначения	Определение содержания 17-ГКС в суточной моче	Определение концентрации кортизола и 11-дезоксикортизола в сыворотке
1-е		+	+
2-е		+	+
3-и	Метирапон внутрь в дозе 300 мг/м ² каждые 4 ч	+	+
4-е		+	+(a)
<p>Норма: содержание 17-ГКС в суточной моче на 3-и или 4-е сутки возрастает в 2—3 раза по сравнению с исходным (базальный уровень 17-ГКС обычно составляет 3 ± 1 мг/м²/сут). Концентрация 11-дезоксикортизола в сыворотке через 4 ч после приема последней дозы метирапона > 10,5 мкг%.</p>			
(a) Кровь берут через 4 ч после приема последней дозы метирапона.			

Таблица 18.3. Оценка функции коры надпочечников		
Короткая проба с АКТГ		
Время, мин	Назначения	Определение концентрации кортизола в сыворотке
0	Тетракозактид в/в или в/м в дозе 0,25 мг	+
30		+
60		+
Норма: максимальный уровень кортизола в сыворотке > 20 мкг%.		
6-часовая проба с АКТГ		
Время, ч	Назначения	Определение концентрации кортизола в сыворотке
0	Инфузия тетракозактида (0,25 мг в 500 мл 0,9% NaCl) в течение 6 ч	+
6		+
Норма: к концу 6-го часа уровень кортизола в сыворотке должен составлять 40 ± 5 мкг%.		

Длинная проба с АКГГ		
Сутки	Назначения	Определение содержания 17-ГКС в суточной моче
Госпитализация		
1-е		+
2-е	Инфузия тетракозактида (0,25 мг в 500 мл 0,9% NaCl) в течение 8 ч, начиная с 8:00	+
3-и	Инфузия тетракозактида (0,25 мг в 500 мл 0,9% NaCl) в течение 8 ч, начиная с 8:00	+
4-е	Инфузия тетракозактида (0,25 мг в 500 мл 0,9% NaCl) в течение 8 ч, начиная с 8:00	+
Норма: содержание 17-ГКС в суточной моче возрастает в 5—10 раз.		

Таблица 18.4. Заместительная глюкокортикоидная терапия: обычные дозы

Препарат	Парентеральное введение, мг/м ² /сут	Прием внутрь, мг/м ² /сут
Кортизона ацетат	8—12 только в/м	16—24
Гидрокортизон	6—10 в/м или в/в	12—20
Гидрокортизона ацетат	8—12 только в/м	—
Гидрокортизона натрия сукцинат	8—12 в/м или в/в	—
Гидрокортизона натрия фосфат	8—12 п/к, в/м или в/в	—
Преднизон ^(а)	—	3—5
Метилпреднизолон ^(а)	1,2—2,0 в/м или в/в	2—4
Дексаметазон ^(а)	0,15—0,25 в/м или в/в	0,3—0,5

(а) Не рекомендуются грудным детям и детям младшего возраста.

Таблица 18.5. Заместительная минералокортикоидная терапия

Препарат	Доза
Дезоксикортона ацетат ^(а)	1—2 мг/сут в/м
Флудрокортизона ацетат	0,05—0,2 мг/сут внутрь
(а) В США не производится.	

Глава 19. Нарушения половой дифференцировки

Таблица 19.1. Дифференциальная диагностика при нарушениях половой дифференцировки у новорожденных (см. рис. 19.1)

Предполагаемый диагноз	Подтверждающие исследования и оценка результатов
I. Девочка. Сольтертяющая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников. В 75% случаев обусловлена недостаточностью 21-гидроксилазы	Признаки недостаточности 21-гидроксилазы: уровень 17альфа-гидроксипрогестерона в сыворотке повышен; содержание 17-кетостероидов и прегнантриола в суточной моче нормальное или повышенное и всегда возрастает без лечения кортикостероидами; гипонатриемия и метаболический ацидоз (на фоне гипокапнии) с последующей гиперкалиемией
II. Девочка. Врожденная гиперплазия коры надпочечников без синдрома потери соли. Может быть обусловлена недостаточностью 21-гидроксилазы или 11бета-гидроксилазы	Признаки недостаточности 21-гидроксилазы — как в п. I. Признаки недостаточности 11бета-гидроксилазы: повышены уровни 11-дезоксикортизола в сыворотке и уровни 17-кетостероидов, тетрагидро-11-дезоксикортизола и тетрагидродезоксикортикостерон а в моче; могут быть слегка повышены уровни 17альфа-гидроксипрогестерона в сыворотке и прегнантриола в моче
III. Девочка. Ятрогенная вирилизация	Методы диагностики у новорожденных не разработаны. В анамнезе матери прием вирилирующих лекарственных средств, обычно прогестагенов (например, норэтистерона). Сроки приема вирилирующих препаратов должны совпадать со стадиями эмбриогенеза, на которых они могут вызвать вирилизацию наружных половых органов. До 14-й недели избыток андрогенов вызывает срастание губно-мошоночных складок (больших половых губ) и гипертрофию клитора, а после 14-й недели — только гипертрофию клитора
IV. Девочка. Вирилирующее заболевание у матери	Повышенные уровни андрогенов в сыворотке и моче матери
V. Девочка. Идиопатическая вирилизация	Нормальные уровни стероидов в сыворотке и моче; кариотип 46,XX; диагноз основан на клиническом опыте, подтверждается обнаружением клеток Лейдига при биопсии половых желез; при стимуляционном тесте с ХГ — значительное возрастание уровней андрогенов в сыворотке
VI. Гермафродитизм. Смешанная дисгенезия гонад	Анатомический диагноз основан на результатах рентгеноконтрастного исследования, УЗИ, диагностической лапаротомии и гистологического исследования половых желез. Обычно в брюшной полости

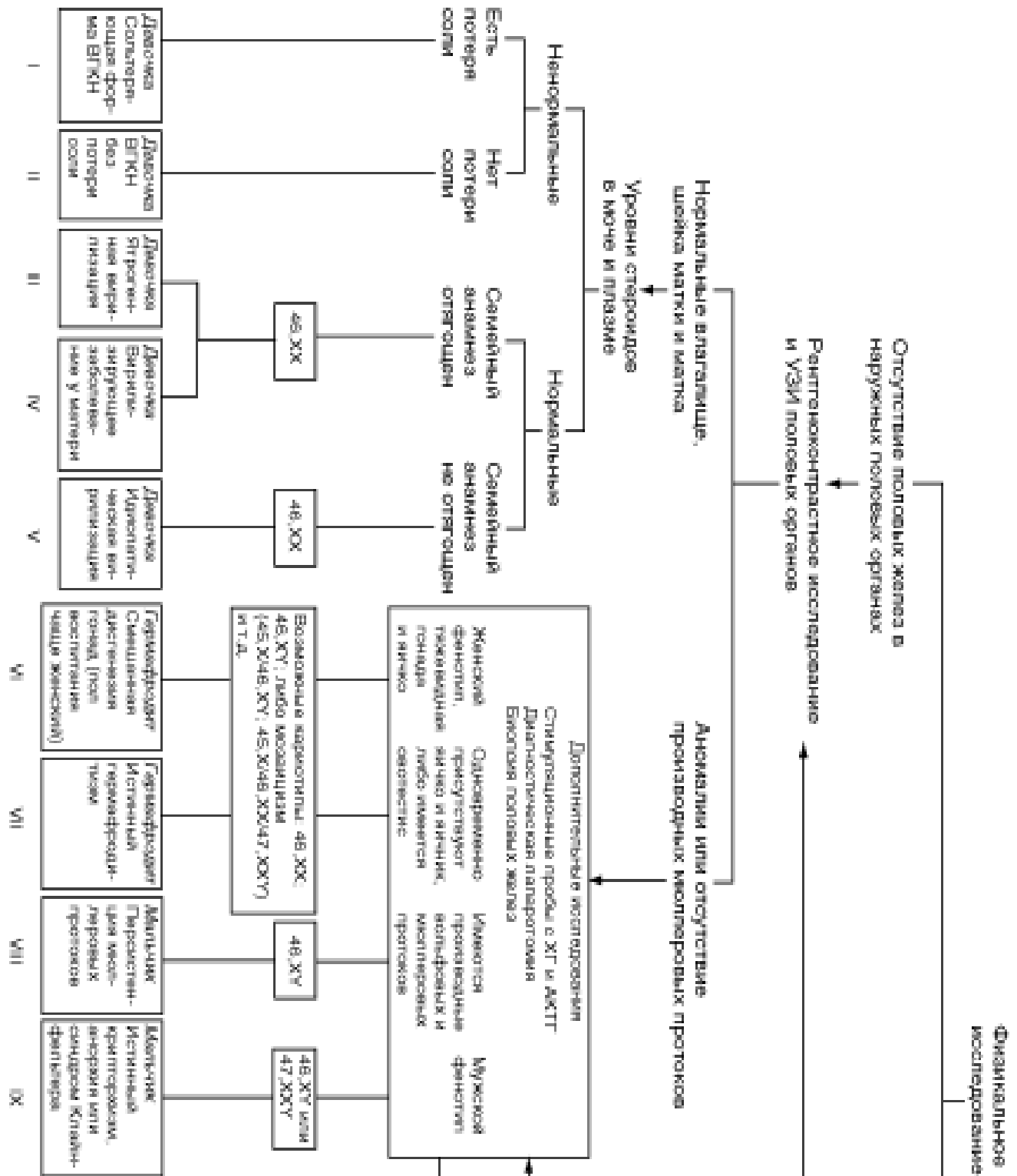
	обнаруживают тяжевидную гонаду с одной стороны и ткань яичка — с другой. Типичный кариотип — 45,X/46,XY; встречаются также нормальные кариотипы (46,XX или 46,XY) и множественный мозаицизм (например, 45,X/46,XX/47,XXY)
VII. Истинный гермафродитизм	<p>Анатомический диагноз: с одной стороны обнаружен яичник, с другой — яичко либо с обеих сторон — половые железы, одновременно содержащие ткань яичника и яичка (овотестис).</p> <p>Гистологический диагноз: в яичниках имеются фолликулы, в яичках — семенные канальцы; в овотестисе — и фолликулы, и семенные канальцы. Возможные кариотипы: 46,XX, 46,XY либо любой тип мозаицизма.</p> <p>При иммуногистохимическом исследовании в половых железах выявляется антиген Н-У (это белок, характерный для гетерогаметного пола; секретируется клетками Сертоли; сходен по структуре с фактором регрессии мюллеровых протоков)</p>
VIII. Мальчик. Персистенция мюллеровых протоков	В паховых каналах обнаружены яички, а в паховой области — маточные трубы. Уровни стероидов нормальные; кариотип 46,XY; фактор регрессии мюллеровых протоков не выявляется иммунологическими методами
IX. Мальчик. Истинный крипторхизм или анорхия либо синдром Клайнфельтера	<p>При истинном крипторхизме уровни половых гормонов и гонадотропных гормонов находятся в пределах нормы для новорожденных.</p> <p>Для анорхии характерны очень высокие (посткастрационные) уровни ФСГ и ЛГ и низкий уровень тестостерона в сыворотке; результат стимуляционной пробы с ХГ отрицательный.</p> <p>Синдром Клайнфельтера выявляется цитогенетическим методом: самый частый кариотип — 47,XXY; встречаются также 48,XXXУ или мозаицизм, например 46,XY/47,XXY</p>
X. Мальчик. Агенезия или гипоплазия клеток Лейдига	Уровень тестостерона в сыворотке сильно снижен и не возрастает после стимуляции ХГ; уровень ЛГ повышен; уровень ФСГ нормальный. Для подтверждения диагноза проводят биопсию яичек
XI. Мальчик. Резистентность к андрогенам неясного генеза	Диагностические методы, позволяющие выявить причину резистентности к тестостерону и дигидротестостерону при их нормальных уровнях у мальчиков с кариотипом 46,XY, не разработаны
XII. Мальчик. Мужской псевдогермафродитизм. Синдром Рейфенштейна либо недостаточность 5альфа-редуктазы	Дефект рецептора андрогенов обусловлен точечными мутациями гена этого рецептора, локализованного на X-хромосоме. Крупные мутации вызывают тестикулярную феминизацию у лиц с кариотипом 46,XY. Фенотип при тестикулярной феминизации женский. Мелкие мутации вызывают синдром Рейфенштейна. Этот синдром наследуется X-сцепленно, рецессивно. Уровни тестостерона, дигидротестостерона и эстрогенов нормальные или повышены; уровень ЛГ повышен; связывание андрогенов с фибробластами больного <i>in vitro</i> снижено или отсутствует. Недостаточность 5альфа-редуктазы приводит к нарушению

			образования дигидротестостерона из тестостерона в тканях-мишенях. Дефект наследуется аутосомно-рецессивно. Кариотип 46,XY; уровень тестостерона нормальный, уровень дигидротестостерона значительно снижен; уровни ФСГ и ЛГ нормальные
XIII.	Мальчик. псевдогермафродитизм. синтеза тестостерона	Мужской Нарушения	Синдрома потери соли нет (см. также табл. 19.2). При недостаточности 17альфа-гидроксилазы (как 17-гидроксилазной, так и 17,20-лиазной активности) уровень 17-кетостероидов в моче снижен. При недостаточности 17бета-гидроксистероиддегидрогеназы уровень 17-кетостероидов в моче повышен, а уровень тестостерона в сыворотке снижен
XIV.	Мальчик. псевдогермафродитизм. синтеза тестостерона	Мужской Нарушения	Синдром потери соли (см. также табл. 19.2). При недостаточности 20,22-десмолазы уровень 17-кетостероидов в моче снижен. При недостаточности 3бета-гидроксистероиддегидрогеназы повышены уровни прегненолона и его производных в сыворотке и моче
XV.	Мальчик. микропения Клайнфельтера	Идиопатическая или синдром	Синдром Клайнфельтера исключают с помощью цитогенетического исследования (самый частый кариотип 46,XXY). Методы диагностики идиопатической микропении не разработаны; показано пробное лечение андрогенами
XVI.	Мальчик. Гипопитуитаризм		Дефицит СТГ (изолированный или в сочетании с дефицитом других гормонов аденогипофиза). Нередко отмечается гипогликемия
XVII.	Мальчик. аномалии наружных половых органов	Врожденные	Методы диагностики гормональных и метаболических нарушений не разработаны

Таблица 19.2. Нарушения синтеза и действия андрогенов			
Аномалия		Проявления у мальчиков	Проявления у девочек
Нарушения синтеза тестостерона в яичках			
Недостаточность 20,22-десмолазы		Неполная вирилизация. Мужской псевдогермафродитизм. Синдром потери соли ^(a)	Нормальные наружные половые органы. Синдром потери соли ^(a)
Недостаточность 3бета-гидроксистероиддегидрогеназы		Неполная вирилизация. Мужской псевдогермафродитизм. Синдром потери соли ^(a)	Умеренная вирилизация (не всегда). Синдром потери соли ^(a)
Недостаточность 17альфа-гидроксилазы (сниженная 17,20-лиазная активность)		Неполная вирилизация. Мужской псевдогермафродитизм	Нормальные наружные половые органы. Задержка полового развития
Недостаточность 17альфа-		Неполная вирилизация.	Нормальные наружные

гидроксилазы (сниженная 17-гидроксилазная активность)	Мужской псевдогермафродитизм. Артериальная гипертония ^(а)	половые органы. Задержка полового развития. Первичная аменорея, Артериальная гипертония ^(а)
Недостаточность 17β-гидроксистероиддегидрогеназы	Неполная вирилизация. Мужской псевдогермафродитизм	Не описаны
Агенезия клеток Лейдига	Неполная вирилизация	
Нарушения действия андрогенов		
Недостаточность 5α-редуктазы	Неполная вирилизация у новорожденного. Неполная маскулинизация в пубертатном периоде. Мужской псевдогермафродитизм	Не описаны
Неполное нарушение связывания андрогенов с рецепторами	Неполная вирилизация у новорожденного. Задержка или отсутствие адrenaрхе. Синдром Рейфенштейна	Не описаны
Полное нарушение связывания андрогенов с рецепторами	Тестикулярная феминизация	Не описаны
Нарушения действия андрогенов на пострецепторном уровне	Неполная вирилизация	Не описаны
Избыточная секреция надпочечниковых андрогенов		
Недостаточность 21-гидроксилазы	Значительная вирилизация у новорожденного. Синдром потери соли (не всегда)	Наружные половые органы промежуточного типа. Синдром потери соли (не всегда)
Недостаточность 11β-гидроксилазы	Значительная вирилизация у новорожденного. Артериальная гипертония	Наружные половые органы промежуточного типа. Артериальная гипертония (не всегда)
Вирилизация у матери (прием андрогенов или прогестагенов). Андрогенсекретирующая опухоль у плода из-за приема канцерогенных лекарственных средств матерью	Гипоспадия?	Наружные половые органы промежуточного типа
(а) Обусловлена нарушениями стероидогенеза в надпочечниках.		

Рисунок 19.1. Схема дифференциального диагноза у новорожденных и грудных детей с наружными половыми органами промежуточного типа. Римскими цифрами обозначены наиболее вероятные диагнозы (см. табл. 19.1). ВГКН — врожденная гиперплазия коры надпочечников. BM Lippe, Sexual Differentiation and Development. In JM Hershman (ed.), Endocrine Pathophysiology: A Patient-Oriented Approach (2nd ed.). Philadelphia: Lea & Febiger, 1988. P. 118.



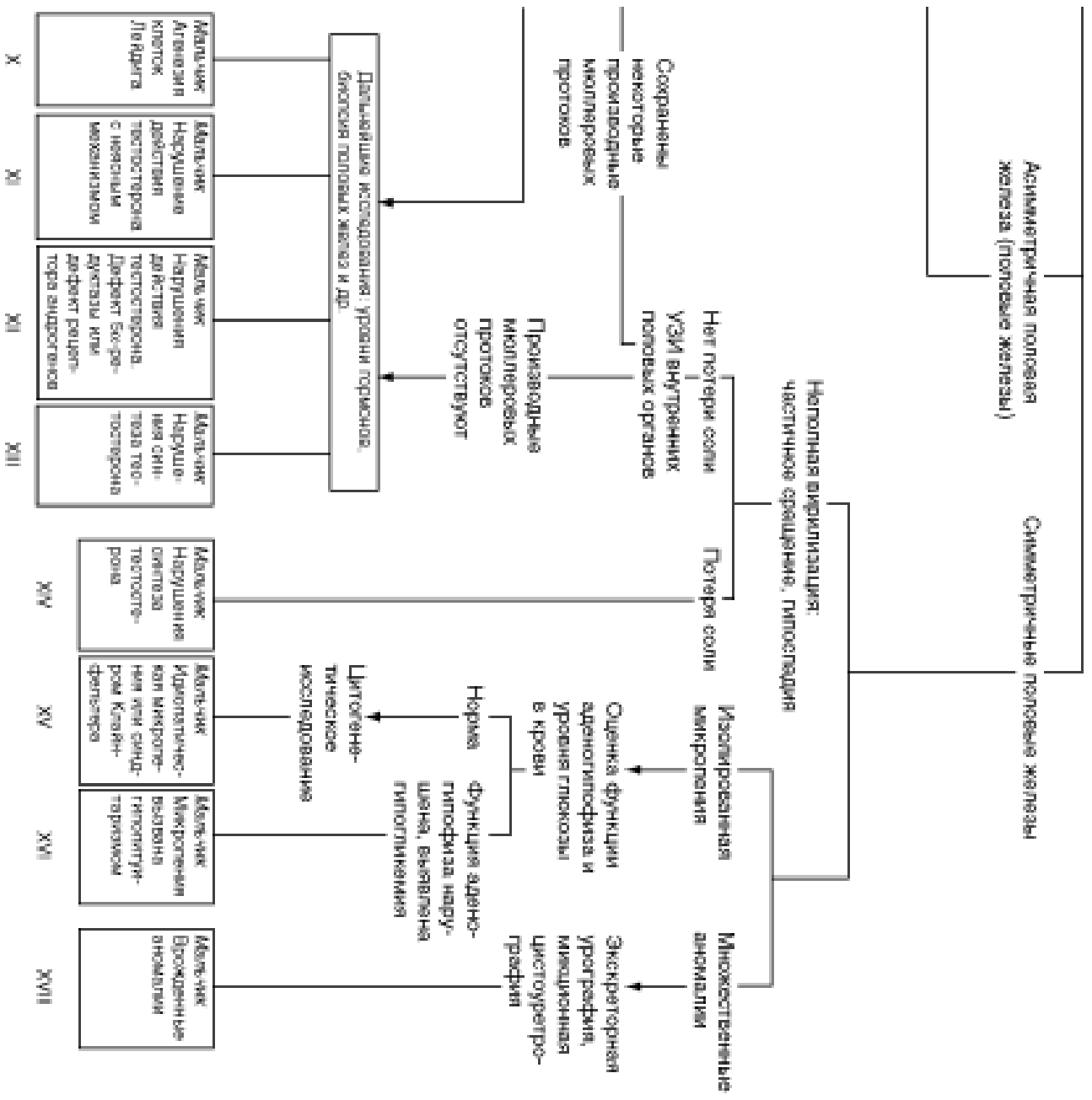


Таблица 20.1. Классификация и этиология преждевременного полового развития

I. Истинное преждевременное половое развитие

А. Идиопатическое (спорадическое и семейное). Обусловлено преждевременной импульсной секрецией гонадолиберина

Б. Заболевания ЦНС, приводящие к гиперсекреции гонадолиберина или гонадотропных гормонов либо к нарушениям регуляции в гипоталамо-гипофизарной системе

1. Опухоли

а. Гамартома гипоталамуса

б. Астроцитома

в. Глиома (например, при нейрофиброматозе)

г. Пинеалома, в том числе эктопическая

д. Арахноидальная киста

е. Аденома гипофиза

ж. Краниофарингиома

з. Опухоль при туберозном склерозе

2. Повреждения головного мозга

а. Лучевая и химиотерапия

б. Хирургическое вмешательство

в. Черепно-мозговая травма

г. Энцефалит или менингит

3. Пороки развития ЦНС и врожденные неврологические нарушения

4. Гидроцефалия (преждевременное половое развитие может быть обратимым), абсцесс или гранулематозные процессы в головном мозге

В. Позднее лечение врожденной гиперплазии коры надпочечников глюкокортикоидами (растормаживание секреции гонадолиберина и гонадотропных гормонов)

II. Ложное преждевременное половое развитие

А. Изосексуальное

1. Эстрогенсекретирующие опухоли яичников: гранулезоклеточная опухоль, лютеома

2. Эстрогенсекретирующие опухоли надпочечников (очень редко)

3. Ятрогенное (прием половых гормонов или гонадотропных гормонов)

Б. Гетеросексуальное

1. Врожденная гиперплазия коры надпочечников (например, недостаточность 21-гидроксилазы)

2. Андрогенсекретирующие опухоли яичников (редко): арренобластома, хориокарцинома, дисгерминома, тератома

3. Андрогенсекретирующие опухоли надпочечников: аденома, рак

III. Неполное преждевременное половое развитие

А. Изолированное преждевременное телархе

Б. Изолированное преждевременное адренархе

IV. Заболевания, сопровождающиеся преждевременным половым развитием

А. Кисты яичников (встречаются при нормальном половом развитии, истинном преждевременном половом развитии и преждевременном телархе)

Б. Первичный гипотиреоз (гиперсекреция ТТГ сопровождается гиперсекрецией гонадотропных гормонов и пролактина)

В. Синдром Мак-Кьюна—Олбрайта (автономная гиперфункция яичников)

Г. Синдром Рассела—Сильвера (гиперсекреция гонадотропных гормонов)

Таблица 20.2. Половое развитие девочек

Проявления	Стадия ^(а)	Средний возраст, годы ^(б)	Возрастной диапазон, годы
Молочные железы препубертатные, диаметр околососковых кружков < 2 см, соски могут быть увеличены и приподняты, но не пальпируются. Лобковое оволосение отсутствует	1	Препубертатный период	
Телархе: начало роста молочных желез, соски пальпируются, околососковые кружки увеличиваются	2	10,5—11,5	8—13
Адренархе: начало лобкового оволосения (редкие, длинные, прямые, слабо пигментированные волосы; в основном на больших половых губах)		11—12	8—13
Пубертатное ускорение роста и прибавка в весе		12—12,5	9,5—14
Дальнейшее увеличение и нагрубание молочных желез	3	12—12,5	10—14,5
Оволосение распространяется на лобок		12,5—13	9—14,5
Появление подмышечного оволосения		12,5—13	10—15
Сосок и околососковый кружок образуют вторичный бугорок над поверхностью молочной железы	4	13—13,5	11—15,5
Лобковое оволосение как у взрослых, но не распространяется на промежность и внутреннюю поверхность бедер		13—13,5	11—15,5
Появление угрей		12,5—13,5	12—14,5
Менархе		12,5—13,5	10,5—16
Регулярные менструации		14—14,5	12—17
Полное развитие молочных желез	5	14—15	12—17,5
Лобковое оволосение распространяется на внутреннюю поверхность бедер		14,5—15	12—17

(а) По Таннеру.
(б) По данным разных авторов.

Таблица 20.3. Уровни гонадотропных гормонов, эстрогенов и андрогенов у женщин на разных стадиях полового развития

Гормон	Единица измерения	Возраст или стадия полового развития				
		1—4 мес	4—12 мес	1—6 лет	Пубертатный период (стадии 2—4)	Взрослые женщины (стадия 5)
Сыворотка						
ЛГ	мЕ/мл ^(а)	2—15	0—8	0—5	0—15 ^(б)	3—18 ^(б)
	Е/л ^(б)	1—6	0—3	0—2	0—6 ^(б)	2—8 ^(б)
ФСГ	мЕ/мл ^(а)	0—24	0—12	0—7	0—10 ^(б)	4,5—15 ^(б)
	Е/л ^(б)	0—10	0—5	0—3	0—4 ^(б)	2—6 ^(б)
Плазма						
Эстрадиол	пг/мл	0—50	0—20	0—10	10—85 ^(б)	30—100 ^(б)
Дегидроэпиандростерона сульфат	мкг%	5—100	5—55	20—95	60—330	120—330
Дегидроэпиандростерон	нг%	20—150	20—150	10—70	150—800	200—850
Андростендион	нг%	0—100	0—70	0—50	40—250	80—300
Тестостерон	нг%	0—12	0—12	0—12	5—60	15—70
Прогестерон	нг%	0—35	0—35	0—35	0—75 ^(б)	20—75 ^(б)
17-гидроксипрогестерон	нг%	20—70	10—40	10—85	10—90 ^(б)	15—90 ^(б)
Моча						
17-кетостероиды	мг/сут	0—2	0—1	0—2	2,5—12,0	5—14
(а) РИА.						
(б) Иммунофлюоресцентный твердофазный анализ.						
(в) В середине цикла и в лютеиновой фазе уровень может быть выше.						

Таблица 20.4. Классификация и этиология задержки полового развития у девочек

I. Задержка полового развития и неполное половое развитие

A. Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм

1. Врожденные аномалии яичников

а. Дисгенезия гонад при синдроме Тернера (45,X или мозаицизм, например 45,X/46,XX)

б. Чистая дисгенезия гонад 46,XX

в. Чистая дисгенезия гонад 46,XY

г. Генетические дефекты ферментов стероидогенеза (см. рис. 21.4)

1) 17альфа-гидроксилазы (снижение 17-гидроксилазной или 17,20-лиазной активности)

2) 20,22-десмолазы

3) 17бета-гидроксиesteroиддегидрогеназы

4) 3бета-гидроксиesteroиддегидрогеназы

5) Ароматазы

2. Приобретенная яичниковая недостаточность

а. Аутоиммунное заболевание

б. Инфекция, воспаление

в. Хирургическое вмешательство

г. Лучевая терапия

д. Химиотерапия

е. Двусторонний перекрут яичников

Б. Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм

1. Преходящий дефицит ЛГ и ФСГ

а. Недоедание или нарушения всасывания

б. Хронические заболевания

в. Стресс

г. Чрезмерная физическая нагрузка

д. Конституциональная задержка полового развития (вариант нормы)

е. Психические заболевания

ж. Гипопитуитаризм, вызванный стрессом

з. Эндокринные болезни

1) Сахарный диабет

2) Синдром Кушинга

3) Гипопитуитаризм, апитуитаризм

4) Вторичный гипотиреоз

5) Изолированный дефицит СТГ

2. Хронический дефицит ЛГ и ФСГ (заболевания гипоталамуса или гипофиза)

а. Изолированный дефицит гонадотропных гормонов

1) Гипофизарной природы (при стимуляции гонадолиберином уровни ЛГ и ФСГ не повышаются)

2) Гипоталамической природы (при стимуляции гонадолиберином уровни ЛГ и ФСГ повышаются)

а) Без сопутствующих аномалий развития

б) С аносмией или гипосмией (синдром Кальмана)

в) С непарным резцом верхней челюсти

г) С расщелиной губы или твердого неба

д) Септооптическая дисплазия (гипоплазия зрительного нерва)

3) Неясной этиологии (при стимуляции гонадолиберином уровни ЛГ и ФСГ повышаются незначительно)

б. Дефицит нескольких гипофизарных гормонов

- 1) Идиопатический гипопитуитаризм (аномалии гипоталамуса)
 - 2) Аплазия гипофиза
 - 3) Объемные образования (краниофарингиома, киста кармана Ратке, опухоли гипоталамуса, аденома гипофиза)
 - 4) Хирургическое вмешательство
 - 5) Облучение головы
 - 6) Химиотерапия опухолей ЦНС
 - 7) Последствия воспалительных процессов
 - 8) Инфильтративные или деструктивные процессы (гемосидероз; аутоиммунное поражение гипофиза)
- в. Синдром Лоренса—Муна—Бидля (пигментная дегенерация сетчатки, карликовость, умственная отсталость, полидактилия, ожирение)
- г. Синдром Прадера—Вилли (мышечная гипотония у новорожденных, умственная отсталость, низкорослость, ожирение)
- д. Синдром Фрелиха (устаревшее название состояний, включающих гипогонадизм и ожирение и обусловленных разными причинами)
- II. Изолированная задержка менархе (изолированная первичная аменорея)**
- А. Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм
1. Приобретенные нарушения (см. выше, п. I.A этой таблицы)
 2. Синдром резистентных яичников
 3. Тестикулярная феминизация (кариотип 46,XY)
 4. Синдром поликистозных яичников
- Б. Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм
1. Нарушения, перечисленные в п. I.Б, проявляются в пубертатном периоде
 2. Асинхронность созревания гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы
- В. Анатомические аномалии
1. Агенезия влагалища или матки
 2. Препятствия оттоку крови из матки и влагалища (например, инородное тело)
- Г. Беременность

Рисунок 20.1. Скорость роста девочек в норме и при нарушениях полового развития. Процентили роста для разных возрастных групп рассчитаны Американским центром медицинской статистики. Черные квадраты — больная с легкой формой врожденной гиперплазии коры надпочечников, обусловленной недостаточностью 21-гидроксилазы (выраженное ускорение роста), черные треугольники — здоровая высокорослая девочка (рост соответствует 90-му процентилю), черные кружки — больная с идиопатическим истинным преждевременным половым развитием, проявившимся в 5-летнем возрасте (имеется ускорение роста), черные ромбы — больная с преждевременным адренархе (ускорения роста нет), незаштрихованные кружки — больная с синдромом Тернера (имеется задержка роста).

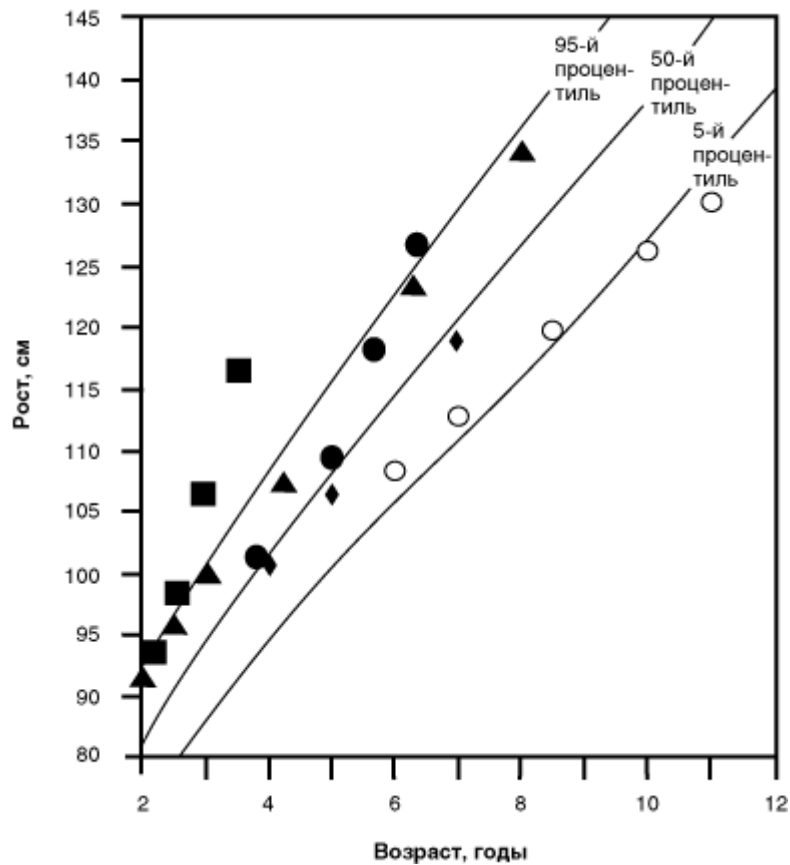


Рисунок 20.2. Проба с гонадолиберинем. Изменения секреции ЛГ и ФСГ в норме и при разных нарушениях полового развития. Стрелкой отмечено время введения гонадорелина (100 мкг в/в струйно). Незаштрихованные треугольники — здоровая девочка 6 лет (препубертатный период), черные квадраты — больная 5 лет с идиопатическим истинным преждевременным половым развитием, незаштрихованные ромбы — отсутствие секреторной реакции у той же больной на фоне супрессивной терапии аналогом гонадолиберина, черные треугольники — больная 7 лет с изолированным преждевременным телархе, незаштрихованные квадраты — больная 16 лет с дефицитом гонадотропных гормонов гипоталамической природы, черные ромбы — больная 17 лет со вторичным гипогонадизмом, вызванным краниофарингиомой.

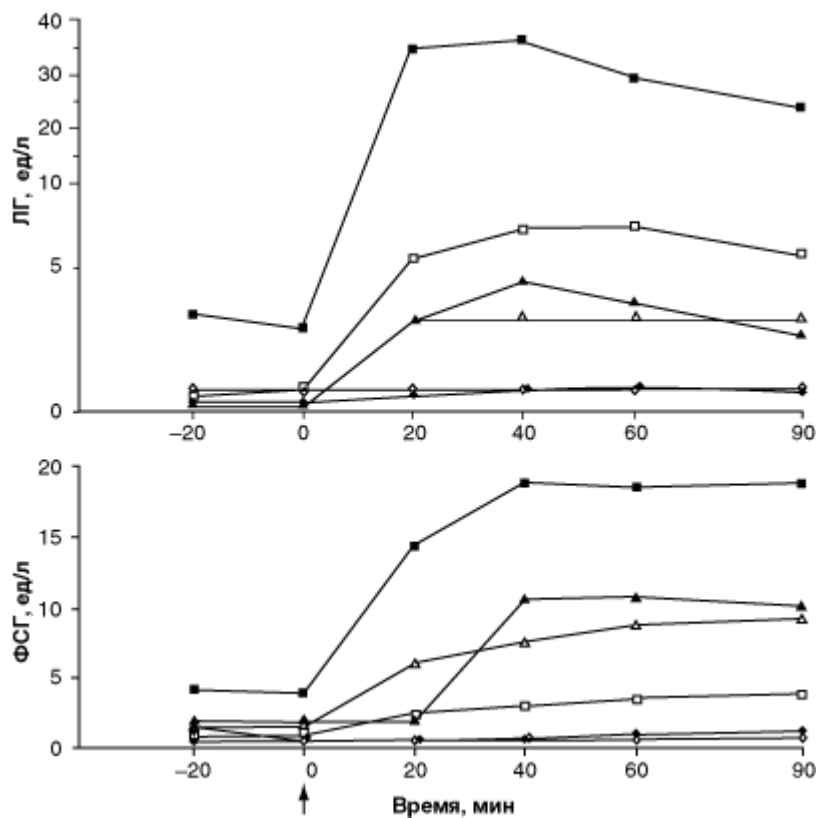


Рисунок 21.1. Дифференциальная диагностика при первичной аменорее. ВГКН — врожденная гиперплазия коры надпочечников. WT Cave Jr, WT Streck, Amenorrhea. In WL Streck and DH Lockwood (eds), Endocrine Diagnosis: Clinical and Laboratory Approach. Boston: Little Brown, 1983. Pp 191—208.



Рисунок 21.2. Дифференциальная диагностика при вторичной аменорее.

^a См. гл. 20, п. XIII.Г.4.

^b См. гл. 20, п. VI.Б.1.

^в См. приложение А, п. V.А.

WT Cave Jr, WT Streck, Amenorrhea. In WL Streck and DH Lockwood (eds), Endocrine Diagnosis: Clinical and Laboratory Approach. Boston: Little Brown, 1983. Pp 191—208.



Рисунок 21.3. Дифференциальная диагностика и принципы лечения при гиперандрогении. JR Givens. Ovaries. In J Wilson and DW Foster (eds), Williams Textbook of Endocrinology (7th ed). Philadelphia: Saunders, 1985.

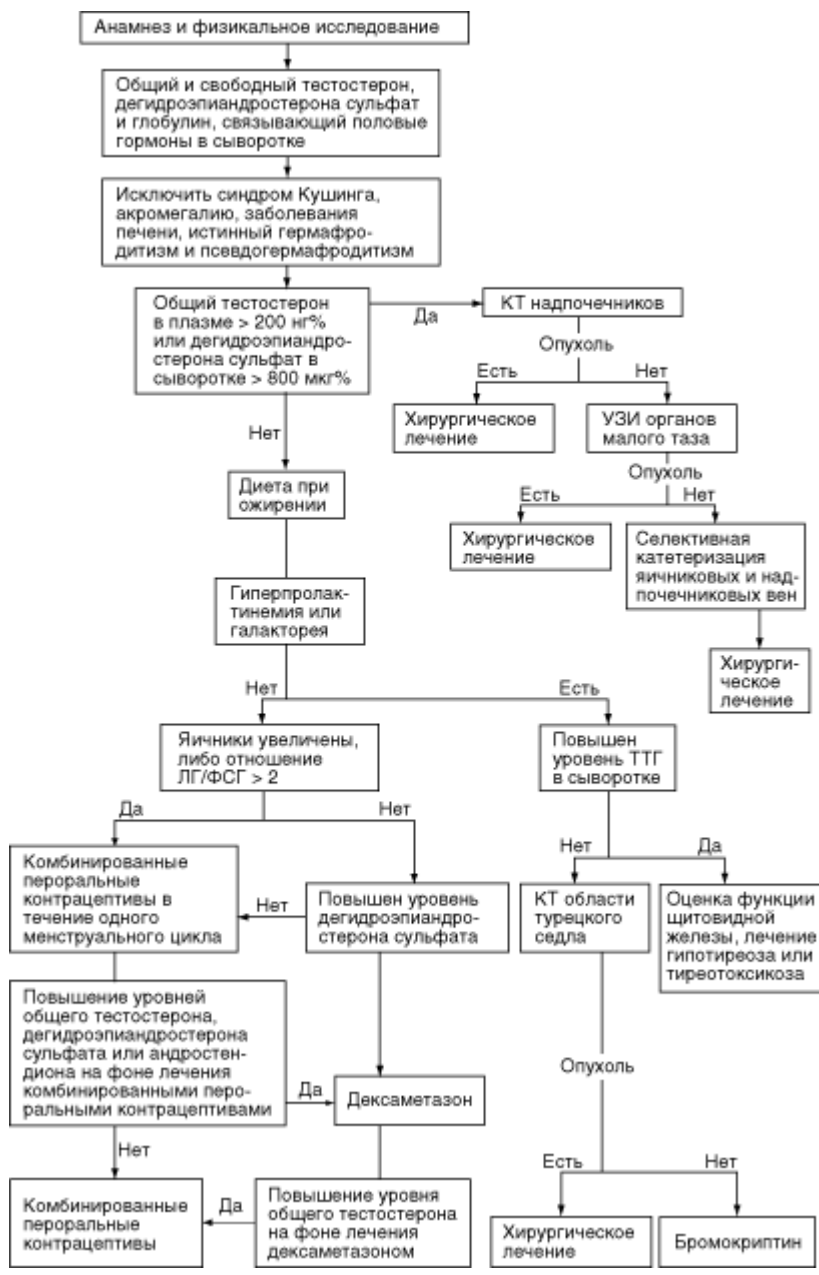
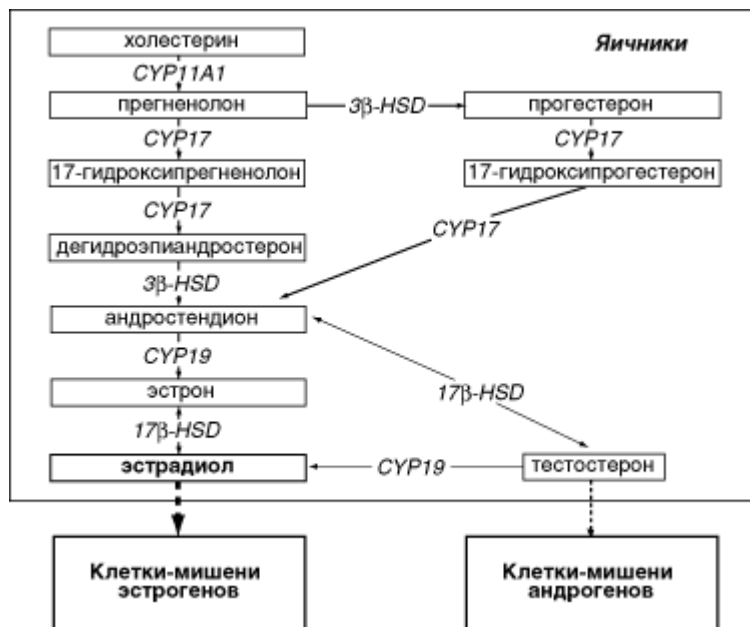


Рисунок 21.4. Стероидогенез в яичниках. Первостепенные метаболические пути показаны сплошными толстыми стрелками, второстепенные — сплошными тонкими стрелками. Пунктирные стрелки обозначают действие гормонов на клетки-мишени. CYP11A1 — 20,22-десмолаза, CYP17 — 17альфа-гидроксилаза, CYP19 — ароматаза, 3beta-HSD — 3бета-гидроксистероиддегидрогеназа, 17beta-HSD — 17бета-гидроксистероиддегидрогеназа. JR Givens. Ovaries. In J Wilson and DW Foster (eds), Williams Textbook of Endocrinology (7th ed). Philadelphia: Saunders, 1985.



Глава 22. Нарушения полового развития у мальчиков

Таблица 22.1. Уровни тестостерона, ЛГ и ФСГ в сыворотке у мальчиков на первом году жизни

Возраст	Тестостерон, нг% (X ± s)	ЛГ, Е/л ^(а) (X ± s)	ФСГ, Е/л ^(а) (X ± s)
1—15 сут	68 ± 60	Данных нет	Данных нет
1—3 мес	208 ± 68	22,3 ± 13,4	6,8 ± 3,2
3—5 мес	95 ± 53	15,5 ± 11,8	6,3 ± 2,6
5—7 мес	23 ± 18	17,1 ± 8,0	8,2 ± 3,2
7—12 мес	6,6 ± 4,6	24,0 ± 18,3	6,6 ± 3,1

X — среднее, s — стандартное отклонение среднего.

(а) Концентрации ФСГ и ЛГ в сыворотке измеряли методом РИА; в качестве стандарта использовали препарат [менотропина](#), рекомендованный Second International Reference Preparation of Human Menopausal Gonadotropin (2nd IRP-HMG).

Таблица 22.2. Уровни половых гормонов в сыворотке у мальчиков на разных стадиях полового развития^(а)

Стадия полового развития по Таннеру	Тестостерон, нг% (X ± s)	Дигидротестостерон, нг% (X ± s)	Андростендион, нг% (X ± s)	Дегидроэпиандростерон, нг% (X ± s)	Дегидроэпиандростерон сульфат, мкг% (X ± s)	Эстроген, нг% (X ± s)	Эстрадиол, нг% (X ± s)	Прогестерон, нг% (X ± s _x)	17-гидроксипрогестерон, нг% (X ± s _x)
1 (препубертатный период)	10 ± 1	3,3 ± 1,3	55,0 ± 7,5	205,4 ± 31,7	41,5 ± 31,7	1,06 ± 0,28	0,75 ± 0,28	36,0 ± 5,0	65,0 ± 5,0
2	85 ± 5	9,2 ± 6,7	60,0 ± 10,0	306,5 ± 91,6	62,7 ± 35,6	1,56 ± 0,31	1,05 ± 0,29	37,0 ± 4,0	67,5 ± 10,0
3	121 ± 17	20,0 ± 10,0	70,0 ± 10,0	402,4 ± 99,7	73,0 ± 48,8	2,14 ± 0,20	1,58 ± 0,53	34,0 ± 4,0	70,0 ± 5,0
4	493 ± 42	35,0 ± 13,3	95,0 ± 17,5	375,5 ± 98,9	103,0 ± 55,7	3,34 ± 0,62	2,19 ± 0,78	54,0 ± 10,0	95,0 ± 10,0
5	605 (260—1000) ^(б)	41,7 ± 18,3	117,5 ± 15,0	542,8 ± 112,7	123,4 ± 48,2	3,15 ± 0,70	2,07 ± 0,53	45,0 ± 4,0	140,0 ± 25,0

X — среднее, s — стандартное отклонение среднего, s_x — стандартная ошибка среднего.

(а) Таблица составлена по данным F Bidlingmaier et al. Plasma estrogens in childhood and puberty under physiologic and pathologic conditions. *Pediatr Res* 7:901, 1973; AW Root. Endocrinology of puberty. I. Normal puberty. *J Pediatr* 83:1, 1973; PA Lee, CJ Migeon. Puberty in boys: Correlation of plasma levels in gonadotropins (LH,FSH), androgens (testosterone, androstenedione, dehydroepiandrosterone and its sulfate), estrogens (estrone and estradiol), and progestins (progesterone and 17-hydroxyprogesterone). *J Clin Endocrinol Metab* 41:556, 1975; E DeParetti, MG Forest. Pattern of plasma dehydroepiandrosterone sulfate levels in humans from birth to adulthood: Evidence for testicular production. *J Clin Endocrinol Metab* 47:572, 1978; S Pang et al. Dihydrotestosterone and its relationship to testosterone in infancy and childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 48:821, 1979; IM Friedman, E Goldberg. Reference materials for the practice of adolescent medicine. *Pediatr Clin North Am* 27:193, 1980.

(б) Пределы колебаний.

Таблица 22.3. Половое развитие мальчиков^(а)

Стадия полового развития по Таннеру	Наружные половые органы	Лобковое оволосение	Возраст, годы (X ± s)	Объем яичек, см ³ (X ± s)
1	Яички, мошонка и половой член имеют такие же размеры и пропорции, как в раннем детстве	Отсутствует. На животе могут быть пушковые волосы	Препубертатный период	4,98 ± 3,63
2	Мошонка и яички увеличиваются; кожа мошонки утолщается и приобретает красноватый цвет	Редкие, длинные, тонкие, прямые или слегка вьющиеся, слабо пигментированные волосы; главным образом у корня полового члена	11,7 ± 1,3	6,74 ± 3,54
3	Половой член удлиняется и несколько утолщается; яички и мошонка увеличиваются	Волосы темнеют, утолщаются и становятся вьющимися и распространяются на лобок	13,2 ± 0,8	14,68 ± 6,32
4	Половой член удлиняется и утолщается, формируется головка полового члена; яички и мошонка продолжают увеличиваться; кожа мошонки темнеет	Как у взрослых, но не распространяется на внутреннюю поверхность бедер	14,7 ± 1,1	20,13 ± 6,17
5	Как у взрослых	Как у взрослых: в виде перевернутого треугольника, распространяется на внутреннюю поверхность бедер, но не распространяется вверх по белой линии живота	15,5 ± 0,7	29,28 ± 9,1

X — среднее, s — стандартное отклонение среднего.

(а) Таблица составлена по данным WA Marshall, JM Tanner. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child 45:13, 1970; WA Daniel Jr, et al. Testicular volumes of adolescents. J Pediatr 101:1010, 1982; R Penny et al. Overnight follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) excretions in normal mails. J Clin Endocrinol Metab 43:1394, 1976.

Таблица 22.4. Длина полового члена у здоровых мальчиков и мужчин		
Возрастная группа	Длина полового члена, см	
	$X \pm s$	$X - 2,5s$
Недоношенные новорожденные		
30 нед	$2,5 \pm 0,4$	1,5
34 нед	$3,0 \pm 0,4$	2,0
Доношенные новорожденные		
0—5 мес	$3,9 \pm 0,8$	1,9
6—12 мес	$4,3 \pm 0,8$	2,3
1—2 года	$4,7 \pm 0,8$	2,6
2—3 года	$5,1 \pm 0,9$	2,9
3—4 года	$5,5 \pm 0,9$	3,3
4—5 лет	$5,7 \pm 0,9$	3,5
5—6 лет	$6,0 \pm 0,9$	3,8
6—7 лет	$6,1 \pm 0,9$	3,9
7—8 лет	$6,2 \pm 1,0$	3,7
8—9 лет	$6,3 \pm 1,0$	3,8
9—10 лет	$6,3 \pm 1,0$	3,8
10—11 лет	$6,4 \pm 1,1$	3,7
Взрослые	$13,3 \pm 1,6$	9,3

X — среднее, s — стандартное отклонение среднего.
 PA Lee et al. Micropenis. I. Criteria, etiologies and classification. Johns Hopkins Med J 146:156, 1980.

Таблица 22.5. Классификация и этиология гинекомастии у мальчиков

Физиологическая гинекомастия

У новорожденных

В пубертатном периоде

Патологическая гинекомастия

Дефицит андрогенов

Синдром Клайнфельтера

Анорхия

Нарушения синтеза или секреции тестостерона

Приобретенный гипогонадизм

Резистентность к андрогенам

Эстрогенсекретирующие опухоли

ХГ-секретирующие опухоли

Лекарственные средства

Эстрогены, ХГ, кломифен

Спиронолактон, циметидин, кетоконазол, метронидазол, флутамид

Сердечные гликозиды, фенотиазины, трициклические антидепрессанты, метилдофа, ингибиторы АПФ

Наркотики

Марихуана

Диаморфин (героин)

Идиопатическая

После травмы, тяжелого заболевания или при возобновлении питания после голодания

Таблица 22.6. Этиология задержки полового развития у мальчиков

Конституциональная задержка роста и полового развития

Хронические системные заболевания

Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм

Синдром Клайнфельтера

Синдром Нунан

Вирусный орхит

Противоопухолевые средства

Облучение яичек

Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм

Изолированный дефицит гонадотропных гормонов (в том числе синдром Кальмана)

Синдром Паскуалини

Идиопатический гипопитуитаризм

Поражения ЦНС: опухоли, инфекция, аплазия или гипоплазия гипофиза, гидроцефалия, септооптическая дисплазия

Облучение ЦНС при лейкозах и опухолях головного мозга

Синдромы Прадера—Вилли и Лоренса—Муна—Бидля

Большая талассемия

Таблица 22.7. Классификация и этиология преждевременного полового развития у мальчиков

Истинное преждевременное половое развитие

Идиопатическое

Заболевания ЦНС

Опухоли (глиома, эпендимома, астроцитомы, дисгерминома, тератома)

Гамартома гипоталамуса

Инфекция

Гидроцефалия

Черепно-мозговая травма

Аномалии развития черепа и головного мозга (например, септооптическая дисплазия)

Первичный гипотиреоз

Вирилизующие заболевания, позднее лечение врожденной гиперплазии коры надпочечников кортикостероидами

Ложное преждевременное половое развитие

Вирилизующие формы врожденной гиперплазии коры надпочечников

Рак надпочечников

Андрогенсекретирующие опухоли яичка (лейдигома, арренобластома, сертолиома)

XГ-секретирующие опухоли (гепатобластома, забрюшинные и герминогенные опухоли)

Избыточная секреция надпочечниковых андрогенов (изолированное преждевременное адренархе)

Конститутивная гиперсекреция тестостерона (семейный тестостероновый токсикоз)

Лечение андрогенами

Таблица 22.8. Результаты пробы с гонадолиберином у здоровых мальчиков^(а)

Стадия полового развития по Таннеру	Уровни ФСГ, Е/л ^(б) ($\bar{X} \pm s$)		Уровни ЛГ, Е/л ^(б) ($\bar{X} \pm s$)	
	Базальный	Максимальный	Базальный	Максимальный
1	4,5 ± 1,0	11,3 ± 3,8	3,9 ± 1,0	9,4 ± 1,2
2	5,9 ± 1,0	14,2 ± 5,3	6,8 ± 2,1	48,2 ± 3,3
3	8,1 ± 3,0	12,8 ± 4,2	8,5 ± 1,7	67,6 ± 3,2
4	8,5 ± 3,4	12,1 ± 4,0	9,5 ± 3,0	105,6 ± 15,6
5	7,2 ± 2,2	12,5 ± 4,4	11,8 ± 3,7	88,2 ± 13,7

X — среднее, s — стандартное отклонение среднего.

(а) Гонадорелин в дозе 50 мкг/м² вводили в/в, струйно. Пробу проводили утром натощак; перед пробой обследуемый лежал в течение 1 ч. Кровь брали непосредственно перед введением гонадорелина и через 15, 30, 45, 60 и 90 мин после введения. Уровень ЛГ достигал максимума через 30—45 мин, уровень ФСГ — через 30—90 мин.

(б) Концентрации ФСГ и ЛГ в сыворотке измеряли методом РИА; в качестве стандарта использовали препарат менотропина Second International Reference Preparation of Human Menopausal Gonadotropin (2nd IRP-HMG).

Z Dickerman, R Prager-Lewis, Z Laron. Response of plasma LH and FSH to synthetic LH-RH in children at various pubertal stages. Am J Dis Child 130:634, 1976.

Рисунок 22.1. Стероидогенез в яичках и метаболизм андрогенов в клетках-мишенях.

Главные продукты стероидогенеза выделены жирным шрифтом. Первостепенные метаболические пути показаны сплошными толстыми стрелками, второстепенные — сплошными тонкими стрелками. Пунктирные стрелки обозначают действие гормонов на клетки-мишени. CYP11A1 — 20,22-десмолаза, CYP17 — 17альфа-гидроксилаза, CYP19 — ароматаза, 3β-HSD — 3βета-гидроксистероиддегидрогеназа, 17β-HSD — 17βета-гидроксистероиддегидрогеназа. FG Pocko and FFG Rommerts. Testosterone: An Overview of Biosynthesis, Transport, Metabolism and Action. In E Nieschlag and HM Behre (eds), Testosterone Action Deficiency Substitution. Berlin: Springer-Verlag, 1990. Pp 1—22.

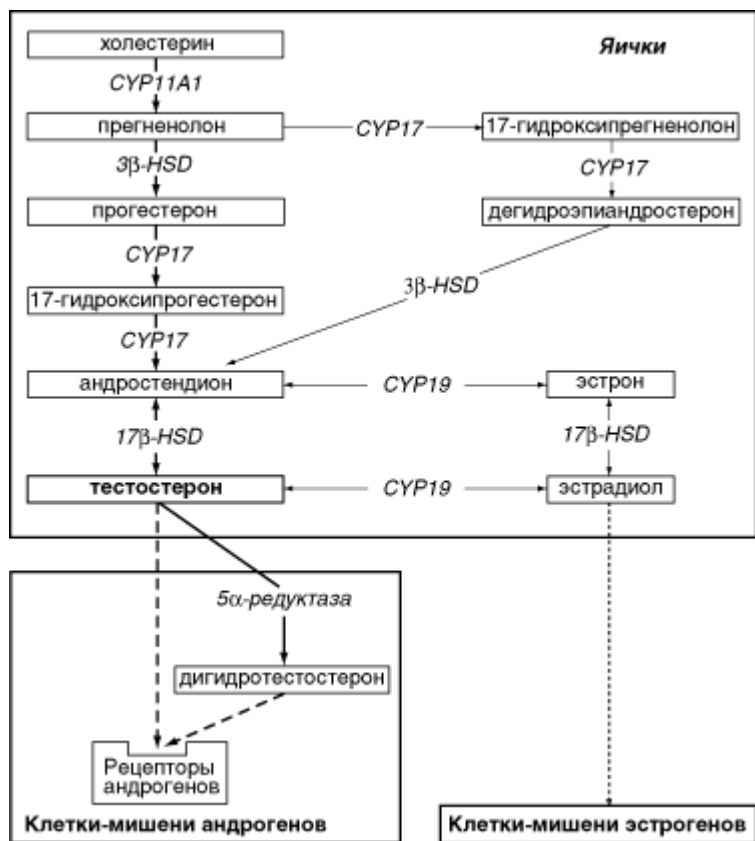


Таблица 23.1. Классификация и этиология гипогонадизма у мужчин

I. Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм

A. Врожденный

1. Хромосомные аномалии
 - а. Синдром Клайнфельтера (кариотип 47,XXY и другие варианты)
 - б. Истинный гермафродитизм (мозаицизм 46,XX/46,XY и другие варианты)
 - в. Синдром WAGR (делеция 11p13)
2. Моногенные заболевания
 - а. Синдром Нунан (наследование аутосомно-доминантное; генетический дефект неизвестен)
 - б. Наследственная атрофическая миотония (наследование аутосомно-доминантное; дефект 19q13.3)
3. Анорхия
4. Агенезия или гипоплазия клеток Лейдига
5. Крипторхизм
6. Наследственные нарушения стероидогенеза в яичках
 - а. Недостаточность 17альфа-гидроксилазы (снижение 17-гидроксилазной или 17,20-лиазной активности)
 - б. Недостаточность 17бета-гидроксистероиддегидрогеназы
 - в. Недостаточность 20,22-десмолазы

Б. Приобретенный

1. Травма или перекрут яичек
2. Кастрация
3. Орхит
4. Хронические заболевания печени и почек
5. Облучение
6. Противоопухолевые алкилирующие препараты
7. Спиринолактон, кетоконазол, финастерид
8. Наркотики (метадон, героин, марихуана)
9. Алкоголь
10. Токсические вещества
11. Пожилой возраст

II. Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм

A. Заболевания гипоталамуса

1. Врожденные
 - а. Изолированный дефицит гонадотропных гормонов
 - 1) С аносмией или гипосмией (синдром Кальмана; наследование X-сцепленное, рецессивное либо аутосомно-доминантное)
 - 2) Без сопутствующих аномалий развития (наследование аутосомно-рецессивное)
 - б. Синдром Паскуалини (изолированный дефицит ЛГ)
 - в. Синдром Прадера—Вилли (спорадический; делеции 15q11—13)
 - г. Синдром Лоренса—Муна—Бидля (наследование аутосомно-рецессивное)

2. Приобретенные

- а. Опухоль, гамартома, гранулематозы
- б. Инфекция
- в. Черепно-мозговая травма

Б. Гипопитуитаризм (см. табл. 6.1)

В. Функциональные нарушения гипоталамо-гипофизарной системы

1. Недоедание, нервная анорексия
 2. Физическая нагрузка и стресс
 3. Гиперпролактинемия
 4. Лекарственные средства (аналоги гонадолиберина, эстрогены)
- III. Нарушения действия андрогенов (мужской псевдогермафродитизм)**
- А. Тестикулярная феминизация (полная резистентность к андрогенам; кариотип 46,XY, спорадическое заболевание)
 - Б. Синдром Рейфенштейна (неполная резистентность к андрогенам; кариотип 46,XY, наследование X-сцепленное, рецессивное)
 - В. Недостаточность 5альфа-редуктазы (дефицит дигидротестостерона; кариотип 46,XY, наследование аутосомно-рецессивное)
 - Г. Лекарственные средства (спиронолактон, H₂-блокаторы, антиандрогены)
 - Д. Резистентность к андрогенам неясного генеза
- IV. Нарушения действия ЛГ и ФСГ (мужской псевдогермафродитизм)**

Таблица 23.2. Лабораторная диагностика и принципы лечения гипогонадизма у мужчин

Тип гипогонадизма	Уровень гормонов			Лечение
	ФСГ в сыворотке	ЛГ в сыворотке	Тестостерон в сыворотке	
Первичный				Тестостерон (вызывает вирилизацию, но не излечивает бесплодие)
Вторичный				Человеческий ХГ или тестостерон (для вирилизации). Человеческий ХГ и менотропин (для фертильности)
Резистентность к тестостерону	N или	N или	N или	Не разработано

N — норма, — снижение, — повышение.

Таблица 23.3. Классификация гинекомастии

Псевдогинекомастия

Жировая ткань

Новообразование

Нейрофиброматоз

Силиконовая гинекомастия

Гинекомастия

Физиологическая гинекомастия новорожденных (действие материнских эстрогенов)

В препубертатном периоде

Лекарственные средства (эстрогены, гонадотропные гормоны)

Эстрогенсекретирующие опухоли надпочечников

Идиопатическая

В пубертатном периоде

С нормальными наружными половыми органами

Физиологическая гинекомастия пубертатного периода

Синдром Клайнфельтера

Наружные половые органы промежуточного типа

Смешанная дисгенезия гонад

Резистентность к андрогенам

Дефицит тестостерона (нарушения синтеза или секреции)

Истинный гермафродитизм

В постпубертатном периоде

Постклимактерическая гинекомастия

Первичный гипогонадизм

Вторичный гипогонадизм (реже)

Лекарственные средства

Эстрогены, ХГ, кломифен, андрогены, антиандрогены (флутамид), спиронолактон, циметидин, кетоконазол, метронидазол, сердечные гликозиды, митотан, метилдофа, изониазид, фенотиазины, амфетамины, амфепрамон, резерпин, диазепам, противоопухолевые средства (цитостатики)

Наркотики

Марихуана, диаморфин (героин)

Алкогольный цирроз печени

Тиреотоксикоз

ХПН

Гинекомастия после голодания

ХГ-секретирующая опухоль

Лейдигома

Эстрогенсекретирующие опухоли надпочечников и яичек

Рисунок 23.1. Гипоталамо-гипофизарно-гонадная система у мужчин. С Wang and RS Swerdloff. Evaluation of Testicular Function. In DM de Kretser (ed), Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism (vol 6). London: Bailliere-Tindall, 1992.

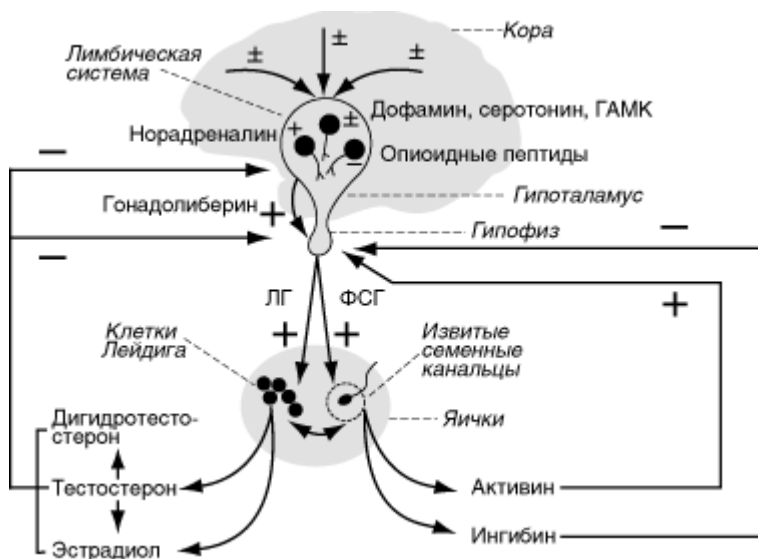


Рисунок 23.2. Механизм действия тестостерона на клетки-мишени. CYP19 — ароматаза. FG Pocko and FFG Rommerts. Testosterone: An Overview of Biosynthesis, Transport, Metabolism and Action. In E Nieschlag and HM Behre (eds), Testosterone Action Deficiency Substitution. Berlin: Springer-Verlag, 1990. Pp 1—22.

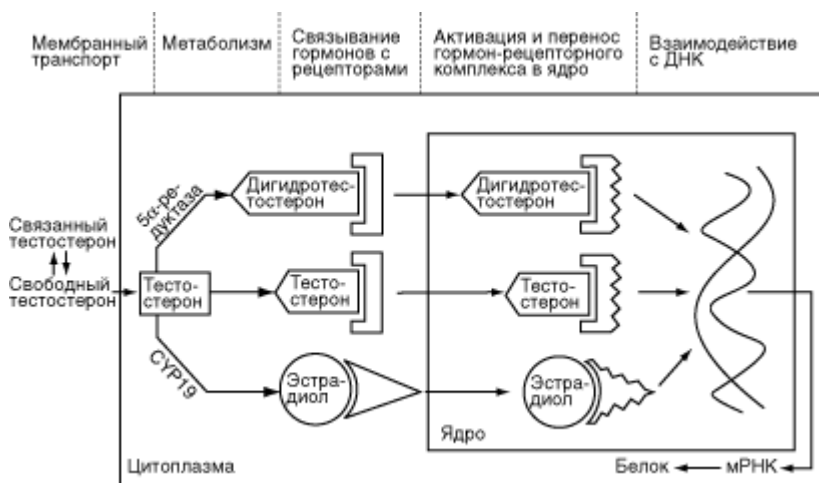


Рисунок 23.3. Обследование и лечение при вторичном гипогонадизме. N — норма, ↓ — снижен, ↑ — повышен. RS Swerdloff and SP Boyers. Evaluation of the male partner of an infertile couple: An algorithmic approach. JAMA 247:2418, 1982.

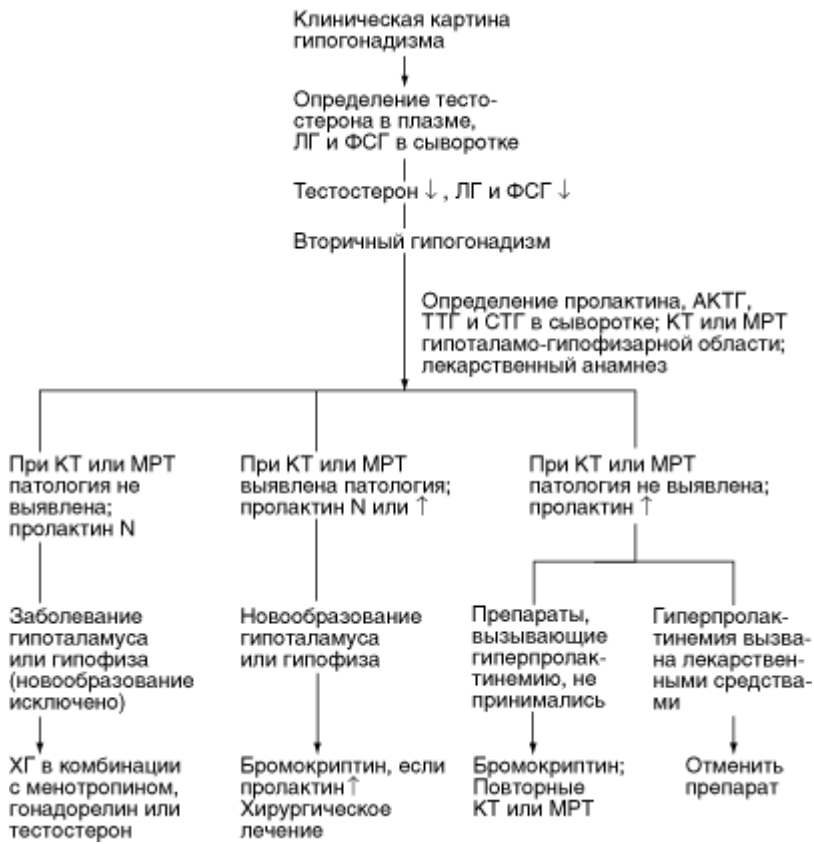


Рисунок 23.4. Схема обследования при мужском бесплодии. N — норма, ↓ — снижен, ↑ — повышен. RS Swerdloff and SP Boyers. Evaluation of the male partner of an infertile couple: An algorithmic approach. JAMA 247:2418, 1982.

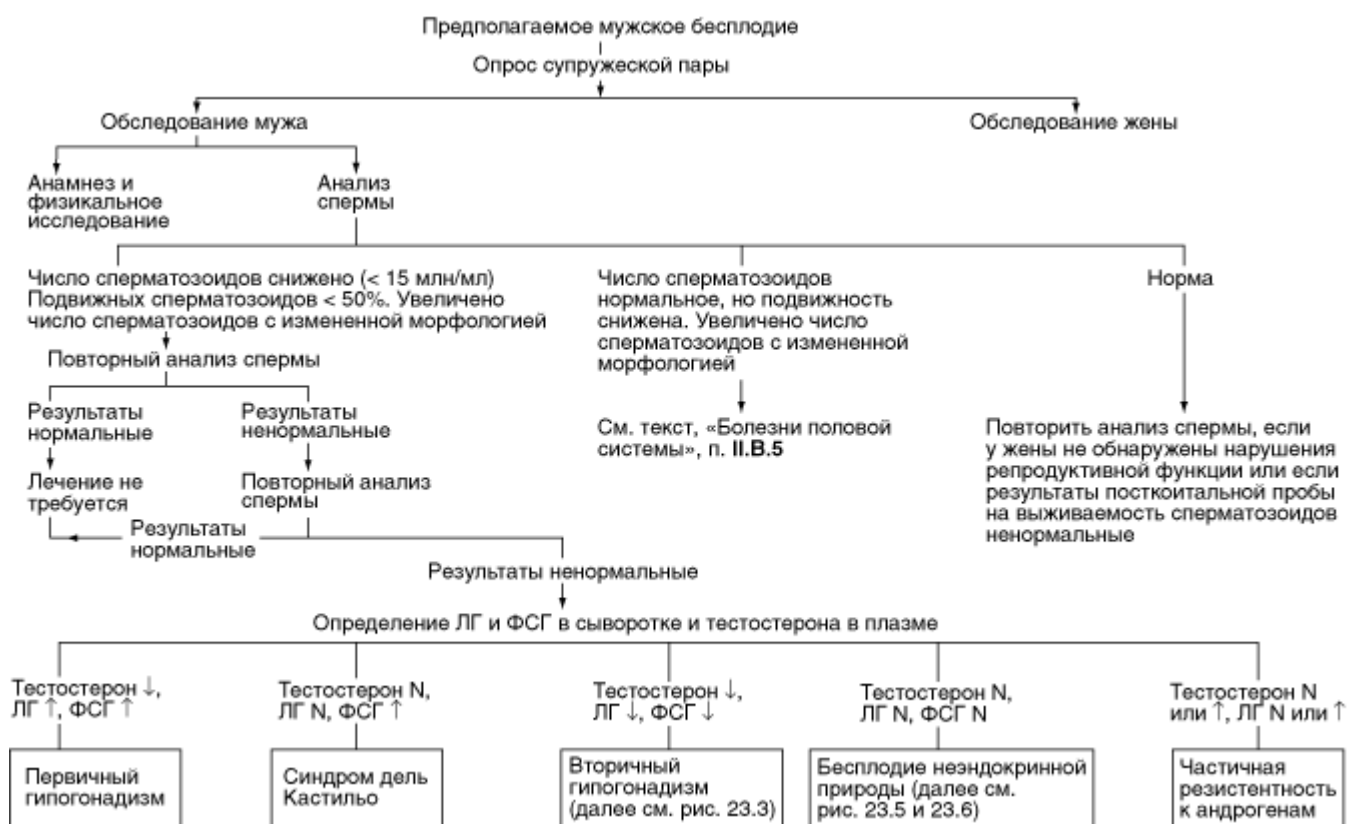


Рисунок 23.5. Обследование и лечение больного с азооспермией. N — норма. RS Swerdloff, C Wang, FC Kandeel. Evaluation of the infertile couple. Endocrinol Metabol Clin North Am 17:301—331, 1988.

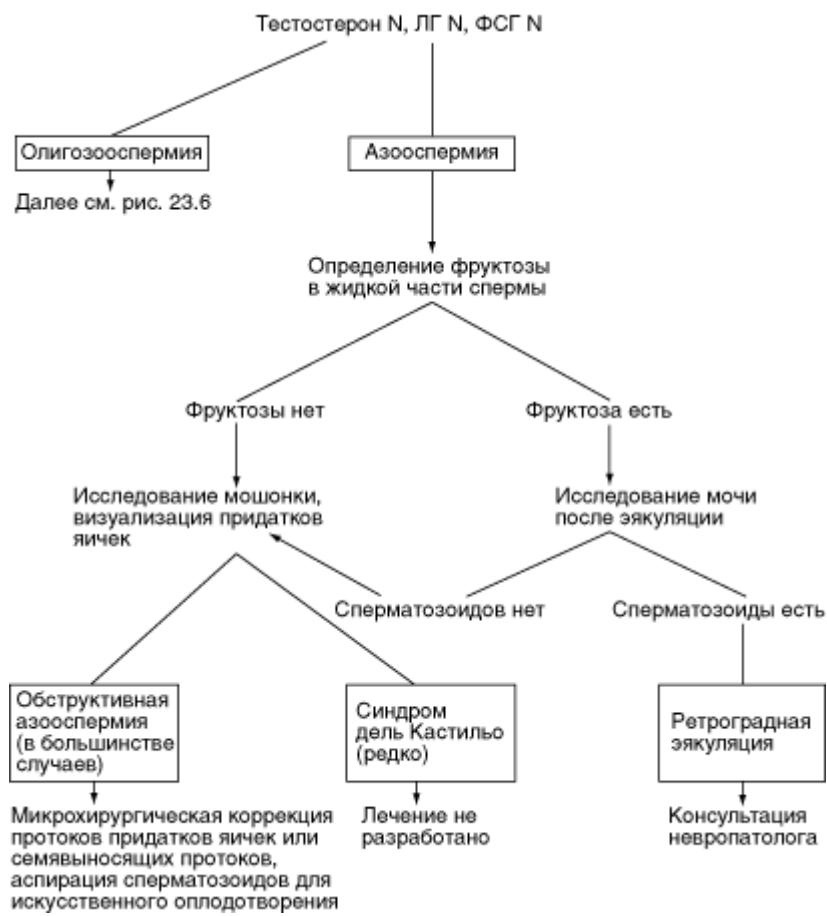


Рисунок 23.6. Обследование и лечение больного с олигозооспермией. N — норма. RS Swerdloff, C Wang, FC Kandeel. Evaluation of the infertile couple. Endocrinol Metabol Clin North Am 17:301—331, 1988.



Таблица 24.1. Причины гиперкальциемии

Усиленное вымывание кальция из костей

Первичный гиперпаратиреоз

Злокачественные новообразования

 Секреция ПТГ-подобных пептидов опухолями, локализующимися вне костей

 Секреция цитокинов опухолями, локализующимися в костях

 Разрушение кости метастазами

Длительная обездвиженность

Тиреотоксикоз

Гипервитаминоз А

Болезнь Педжета (деформирующий остоз)

Метафизарная хондродисплазия, тип Янсена

Усиленное всасывание кальция в кишечнике

Гипервитаминоз D

Гранулематозы

Злокачественные новообразования, секретирующие $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

Пониженная экскреция кальция в почках

Семейная доброкачественная гиперкальциемия

Тяжелый гиперпаратиреоз новорожденных

Синдром Бернетта

ОПН

Пониженное поглощение кальция костной тканью

Интоксикация алюминием

Псевдогиперкальциемия

Макроглобулинемия

Миеломная болезнь

Гиперальбуминемия

Другие причины

Надпочечниковая недостаточность

Феохромоцитома

Парентеральное питание

Тиазидные диуретики (например, метолазон)

Литий

Эстрогены, антиэстрогены (например, тамоксифен)

Таблица 24.2. Клинические проявления первичного гиперпаратиреоза

ЦНС

Утомляемость

Слабость

Головная боль

Депрессия

Нарушение памяти

Деменция

Психоз

Кома

Мышцы и суставы

Миопатия

Подагра

Псевдоподагра

Хондрокальциноз

Эрозивный артрит

Глаза

Катаракта

Отложение кальция в поверхностных слоях роговицы и передней пограничной пластинке

Сердечно-сосудистая система

Артериальная гипертензия

Аритмии

Обызвествление сердца и сосудов

ЖКТ

Язвенная болезнь (язвы локализуются преимущественно в двенадцатиперстной кишке)

Желудочно-пищеводный рефлюкс

Желчнокаменная болезнь

Запор

Почки

Полиурия и жажда

Снижение концентрационной способности почек

Мочекаменная болезнь

Нефрокальциноз

Почечный канальцевый ацидоз

Скелет

Остеопороз

Костные кисты

Бурые опухоли

Остеосклероз

Остеомаляция

Прочие проявления

Анемия

Лихорадка

Таблица 24.3. Сравнение биохимических признаков первичного гиперпаратиреоза, гуморальной паранеопластической гиперкальциемии и семейной доброкачественной гиперкальциемии

Показатель	Первичный гиперпаратиреоз	Гуморальная паранеопластическая гиперкальциемия	Семейная доброкачественная гиперкальциемия
Кальций в сыворотке	↑↑	↑↑	↑↑
ПТГ ₁₋₈₄ в сыворотке	↑↑	↓	N или ↑
ПТГ-подобные пептиды в сыворотке	N	↑↑	N

Фосфат в сыворотке	N или ↓	↓	N или ↓
Хлорид в сыворотке	N или ↑↑	N или ↓	N
Кальций в моче	N или ↑↑	↑↑	↓
цАМФ в моче	↑↑	↑↑	N или ↑
25(OH)D ₃ или в сыворотке	N или ↑↑	↓	N
Остеокальцин в сыворотке	N или ↑↑	↓	N

↑ — слегка повышен, ↑↑ — существенно повышен, ↓ — снижен, N — норма.

Таблица 24.4. Заболевания, сопровождающиеся эктопической продукцией 1,25(OH)₂D₃

Хронические гранулематозы

Саркоидоз
Туберкулез
Кокцидиоидоз
Гистоплазмоз
Кандидоз
Проказа
Гранулема, вызванная инородным телом (силиконовые протезы; липоидная пневмония)
Бериллиоз

Злокачественные новообразования

Лимфома
Лимфогранулематоз
Семинома
Рак почек

Таблица 24.5. Этиология гипокальциемии

Дефицит ПТГ

Послеоперационный гипопаратиреоз
Идиопатический гипопаратиреоз
Синдром Ди Джорджи (агенезия паращитовидных желез)
Метастазы в паращитовидные железы
Поражение паращитовидных желез при гранулематозах
Гемохроматоз
Болезнь Вильсона
Интоксикация алюминием
Лечение ¹³¹I

Подавление секреции ПТГ

Повышение уровня магния в сыворотке

Лечение амифостином

Резистентность к ПТГ

Псевдогипопаратиреоз

Типа Ia

Типа Ib

Типа Ic

Типа II

Аутоантитела к ПТГ (например, после хирургического лечения гиперпаратиреоза)

Дефицит магния

Усиленный захват кальция костями

Синдром голодных костей

Лечение ¹³¹I

Лечение остеомалиции витамином D

Нарушения обмена витамина D

Таблица 24.6. Классификация и дифференциальная диагностика форм резистентности к ПТГ

Заболевание	Гипокальциемия, гиперфосфатемия	Уровень ПТГ ₁₋₈₄ в сыворотке	Дефект G _{сальфа} ^(a)	Реакция почек (экскреция цАМФ) на введение ПТГ	Наследственная остеодистрофия Олбрайта	Резистентность к другим гормонам
Псевдогипопаратиреоз типа Ia	+	↑	+	↓	+	+
Псевдогипопаратиреоз типа Ib	+	↑	-	↓	-	-
Псевдогипопаратиреоз типа Ic	+	↑	-	↓	+	-
Псевдогипопаратиреоз типа II	+	N	-	N	-	-
Псевдопсевдогипопаратиреоз	-	N	+	N	+	-

↑ — повышение, ↓ — снижение, N — норма.

(a) Стимулирующая альфа-субъединица регуляторного белка, связывающего гуаниновые нуклеотиды.

Таблица 24.7. Характеристика препаратов кальция

Препараты	Содержание кальция в препарате, мг/1 г
Для в/в введения	
Кальция хлорид	360 (1 г/10 мл)
Кальция глюконат	90 (1 г/10 мл)
Для приема внутрь	

Кальция карбонат	400 (1 г/5 мл)
Кальция глюбионат	64 (1,8 г/5 мл)
Кальция глюконат	90
Кальция лактат	130
Кальция цитрат	211
Кальция фосфат	390

Таблица 24.8. Характеристика препаратов витамина D

Препарат	Активность по отношению к 25(OH)D ₃	Начало действия, сут	Длительность действия
Эргокальциферол	1	10—14	Недели—месяцы
Холекальциферол	1	10—14	Недели—месяцы
Дигидротахистерол	5—10	4—7	7—21 сут
Кальцифедиол	10—15	7—10	Недели—месяцы
Альфакальцидол	1000	1—2	2—3 сут
Кальцитриол	1000	1—2	2—3 сут

Глава 26. Болезни костей и нарушения минерального обмена у детей

Таблица 26.1. Уровень кальция в сыворотке у детей

Возраст	Общий кальций, ммоль/л
Новорожденные 1—3 нед ^(а)	1,9—2,85
Мальчики 1—15 лет и девочки 1—12 лет ^(б)	2,4—2,65
Юноши 15—17 лет ^(б)	2,37—2,63
Юноши 17—19 лет и девочки 12—15 лет ^(б)	2,37—2,6

Девушки 15—19 лет ^(б)	2,28—2,58
(а) Собственные данные. (б) MF Burritt et al. Pediatric reference intervals for 19 biologic variables in healthy children. Mayo Clin Proc 65:329—336, 1990.	

Таблица 26.2. Характеристика наиболее распространенных форм гипокальциемии у детей

Форма гипокальциемии	Лабораторные показатели (уровень веществ в сыворотке)			
	Фосфат	25(ОН)D ₃	1,25(ОН) ₂ D ₃	ПТГ _{1—84}
Новорожденные				
Ранняя гипокальциемия	N	N	N или ↓	N или ↓
Поздняя гипокальциемия				
Гипопаратиреоз	↑	N	N или ↓	↓
Почечная недостаточность	↑	N	↓	↑
Грудные дети и дети младшего возраста				
Тяжелое заболевание	N	N	N	↓
Гипопаратиреоз	↑	N	↓	↑
Псевдогипопаратиреоз	↑	N	↓	↑
Дефицит витамина D	N, ↓ или ↑	↓	N, ↓ или ↑↑	↑
Витамин-D-зависимый рахит	↓	N	↑	↑
Избыток фосфора	↑	N	?	↑
N — норма, ↑ — повышение, ↑↑ — значительное повышение, ↓ — понижение, ? — характерные изменения не установлены.				

Таблица 26.3. Заболевания, сопровождающиеся дефицитом ПТГ

Заболевание	Патология паращитовидных	Возраст проявления	Сопутствующие заболевания,
-------------	--------------------------	--------------------	----------------------------

	желез	болезни	анамнестические признаки, тип наследования
Преходящий гипопаратиреоз новорожденных	Подавление секреции ПТГ	2—10 дней	Гиперкальциемия у матери
Изолированный идиопатический гипопаратиреоз	Дефект синтеза, процессинга или секреции ПТГ	Любой	Обычно спорадический. Семейные формы наследуются аутосомно-рецессивно, аутосомно-доминантно или сцепленно с X-хромосомой
Синдром Ди Джорджи	Агенезия или дисгенезия	0—1 мес	Агенезия или дисгенезия тимуса, тяжелый иммунодефицит, врожденные пороки сердца. Большинство случаев спорадические, обусловлены делециями 22q11
Аутоиммунный полигландулярный синдром типа I	Аутоиммунное разрушение	3 года	Первичная надпочечниковая недостаточность, хронический генерализованный гранулематозный кандидоз кожи и слизистых, гипотиреоз, первичный гипогонадизм. Заболевание имеет семейный характер и поражает большинство братьев и сестер. Генетическая предрасположенность обусловлена мутациями генов на 21-й хромосоме
Гемохроматоз	Отложение железа	15 лет	Талассемии
Послеоперационный гипопаратиреоз	Повреждение или ишемический некроз	10 лет	Тиреоэктомия
Гипомагниемия	Подавление секреции ПТГ и резистентность к ПТГ	Любой	Хронический понос, врожденные и приобретенные заболевания ЖКТ или почек

Таблица 26.4. Этиология и лабораторная диагностика гиперкальциемии у детей

Причина	Лабораторные показатели					Примечания
	Фосфат в сыворотке	25(OH)D ₃ в сыворотке	1,25(OH) ₂ D ₃ в сыворотке	ПТГ ₁₋₈₄ в сыворотке	Кальций в моче	

Синдром Вильямса (идиопатическая гиперкальциемия новорожденных)	N	N	N или ↑	N	↑	Характерные клинические признаки: надклапанный стеноз аорты, лицо эльфа, умственная отсталость. Проявляется в грудном возрасте
Первичный гиперпаратиреоз	N или ↓	N или ↑	↑	↑	N или ↑	Обусловлен гиперплазией паращитовидных желез; нередко бывает компонентом МЭН типа I или типа IIa
Семейная доброкачественная гиперкальциемия (гетерозиготная гипокальциурическая гиперкальциемия)	N, ↑ или ↓	N или ↓	N	N или ↑	↓	Наследование аутосомно-доминантное
Злокачественные новообразования (паранеопластическая гиперкальциемия)	N или ↓	N или ↓	↓	↓	↑	Гиперкальциемия может быть вызвана ПТГ-подобными пептидами, секретируемыми опухолью, либо метастазами в кости, вызывающими локальный остеолит. При метастазах отмечаются боли в костях
Обездвиженность	N	N	↓	↓	↑	Обычно после тяжелых травм; при пара- и тетраплегии

N — норма, ↑ — повышение, ↓ — понижение.

Таблица 26.5. Классификация и этиология типов рахита

Типы и формы заболевания	Причины
Витамин-D-дефицитный рахит	Дефицит витамина D в рационе. Снижение синтеза предшественников 1,25(OH) ₂ D ₃ в коже из-за недостаточной инсоляции. Нарушение всасывания витамина D в тонкой кишке. Заболевания ЖКТ и печени. Инактивация метаболитов 25(OH)D ₃ в печени под влиянием лекарственных средств
Витамин-D-зависимый рахит	
Наследственный	
Витамин-D-зависимый рахит	Дефект 1-альфа-гидроксилазы в почках

типа I	
Витамин-D-зависимый рахит типа II	Дефект рецепторов $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в тканях-мишенях
Приобретенный	ХПН. Опухоль, образующая вещества, подавляющие синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в почках
Гипофосфатемический рахит	
Наследственный	
Витамин-D-резистентный рахит. X-сцепленный гипофосфатемический рахит	Дефект реабсорбции фосфата в проксимальных почечных канальцах и всасывания фосфата в тонкой кишке (мутации гена на Xp22, регулирующего активность Na/P-переносящих белков)
Аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит	Дефект реабсорбции фосфата (мутации на 12p13)
Аутосомно-рецессивный гиперкальциурический гипофосфатемический рахит	Дефект реабсорбции фосфата и кальция (мутации генов Na/P-переносящих белков на 5-й и 6-й хромосомах)
Гипофосфатемический рахит при наследственных синдромах	Первичный изолированный синдром Фанкони (нарушение реабсорбции фосфата, глюкозы и аминокислот в проксимальных почечных канальцах); вторичный синдром Фанкони при цистинозе, тирозинемии, галактоземии, синдроме Лоу
Приобретенный	Опухоль, образующая вещества, подавляющие реабсорбцию фосфата. Нейрофиброматоз. Синдром Мак-Кьюна—Олбрайта. Вторичный синдром Фанкони при миеломной болезни. Дефицит фосфора в рационе
Рахит, вызванный хроническим ацидозом	Почечный канальцевый ацидоз
Рахит недоношенных	Дефицит фосфора и кальция в рационе

Таблица 26.6. Биохимические признаки некоторых форм рахита

Форма рахита	Уровни веществ в сыворотке					
	Кальций	Фосфат	Бикарбонат	$25(\text{OH})\text{D}_3$	$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$	ПТГ ₁₋₈₄
Витамин-D-дефицитный рахит	↓	N, ↑ или ↓	N	↓	N, ↓ или ↑	↑

Рахит недоношенных	N или ↓	↓	N	N	↑	?
X-сцепленный гипофосфатемический рахит	N	↓	↓	↓	N или ↓	N или ↑
Аутосомно-рецессивный гиперкальциурический гипофосфатемический рахит	N	↓	N	N	↑	↓
Синдром Фанкони	N	↓	↓	N	N или ↑	N или ↑
Синдром Мак-Кьюна—Олбрайта	N	N	↓	N	N	?
Гипофосфатемический рахит, вызванный новообразованием	N	↓	N	N	↓	N
Витамин-D-зависимый рахит типа I	↓	↓	N	N	↓	↑
Витамин-D-зависимый рахит типа II	↓	↓	N	N	↑	↑

N — норма, ↑ — повышение, ↓ — понижение, ? — характерные изменения не установлены.

Таблица 26.7. Характеристика типов остеопороза у детей

Тип	Причина	Возраст проявления остеопороза	Наследование	Дополнения
Первичный остеопороз				
Идиопатический остеопороз, юношеская форма	Неизвестна	Препубертатный период	Приобретенное заболевание с генетической предрасположенностью	
Вторичный остеопороз				
Несовершенный остеогенез	Мутации генов коллагена	От внутриутробного до подросткового	Обычно аутосомно-доминантное	
Гомоцистинурия	Недостаточность цистатионинсинтазы	Начиная с 10 лет	Аутосомно-рецессивное	Умственная отсталость, арахнодактилия, дислокация хрусталика

Большая талассемия	Нарушение синтеза гемоглобина	Пубертатный период	Аутосомно-рецессивное	
Стероидный остеопороз	Избыток эндогенных или экзогенных кортикостероидов	Любой	Приобретенное заболевание	
Гипокинетический остеопороз	Снижение активности остеобластов	Любой	Приобретенное заболевание	
Злокачественные новообразования	Паранеопластическая остеомалиция	Любой	Приобретенное заболевание	Характерен болевой синдром

Таблица 26.8. Классификация несовершенного остеогенеза

Тип	Хрупкость костей	Склеры	Дисплазия зубов	Глухота	Наследование	Распространенность (среди новорожденных)
IA	Умеренная	Голубые ^(a)	Нет	У большинства больных	Аутосомно-доминантное	1:20 000
IB	Умеренная	Голубые ^(a)	Есть	У большинства больных	Аутосомно-доминантное	1:40 000
II	Чрезвычайная	Голубые ^(a)	В отдельных случаях	Данных нет	Обычно спорадическое, реже аутосомно-рецессивное	1:60 000
III	Сильная	Голубые у новорожденных ^(a)	В отдельных случаях	Более чем у половины больных	Аутосомно-рецессивное или аутосомно-доминантное	1:60 000
IVA	Умеренная или сильная	Нормальные	Нет	Более чем у половины больных	Аутосомно-доминантное	1:30 000
IVB	Умеренная или сильная	Нормальные	Есть	Более чем у половины больных	Аутосомно-доминантное	1:30 000

(a) Голубые склеры могут быть и у здоровых новорожденных и грудных детей.

Рисунок 26.1. Система регуляции концентрации Ca^{2+} в плазме. $[\text{Ca}^{2+}]$ — концентрация Ca^{2+} , (+) — стимуляция, (-) — торможение. Пунктирные линии: предполагаемые воздействия $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ на резорбцию костной ткани и синтез ПТГ.

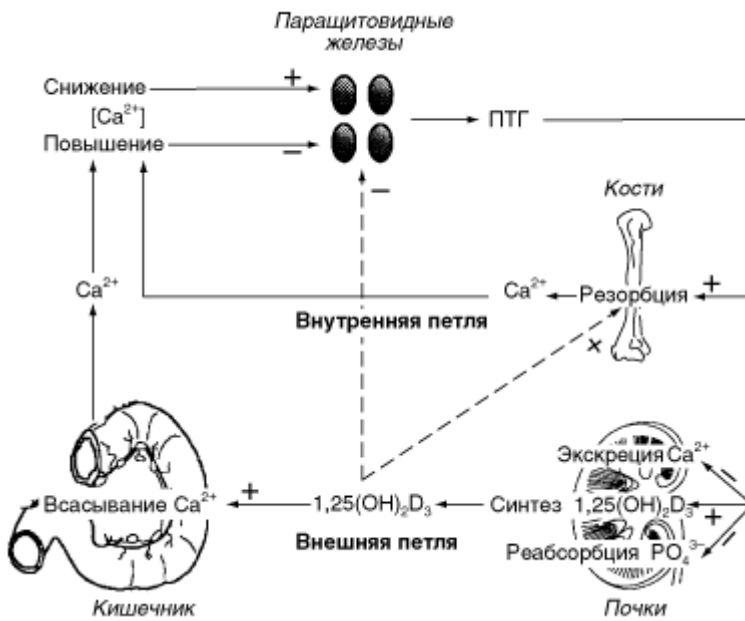


Рисунок 26.2. 10-летняя девочка с синдромом Вильямса (лицо эльфа).



Рисунок 26.3. Тяжелый рахит у 5-летнего ребенка: увеличение и разрежение нижних эпифизов бедренных костей и верхних эпифизов большеберцовых костей, разрежение зон предварительного обызвествления, выраженное искривление бедренных костей.



Рисунок 26.4. Метаболизм витамина D. (+) — стимуляция; (–) — торможение. JM Gertner. Disorders of bone and Mineral Metabolism. In BE Clayton, JM Round (eds.). Chemical Pathology and the Sick Child. Oxford: Blackwell, 1984.

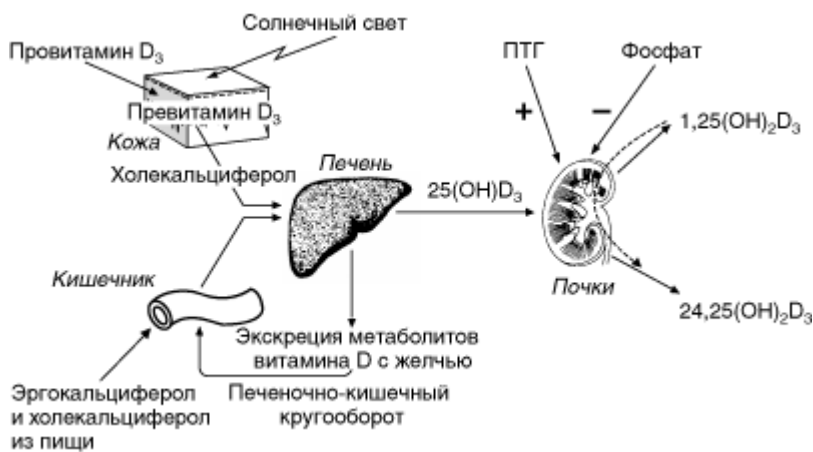


Рисунок 26.5. Тяжелые деформации длинных костей и ребер у 5-летнего ребенка с несовершенным остеогенезом. JM Gertner, L Root. *Osteogenesis imperfecta*. *Orthop Clin North Am* 20:151—162, 1990.

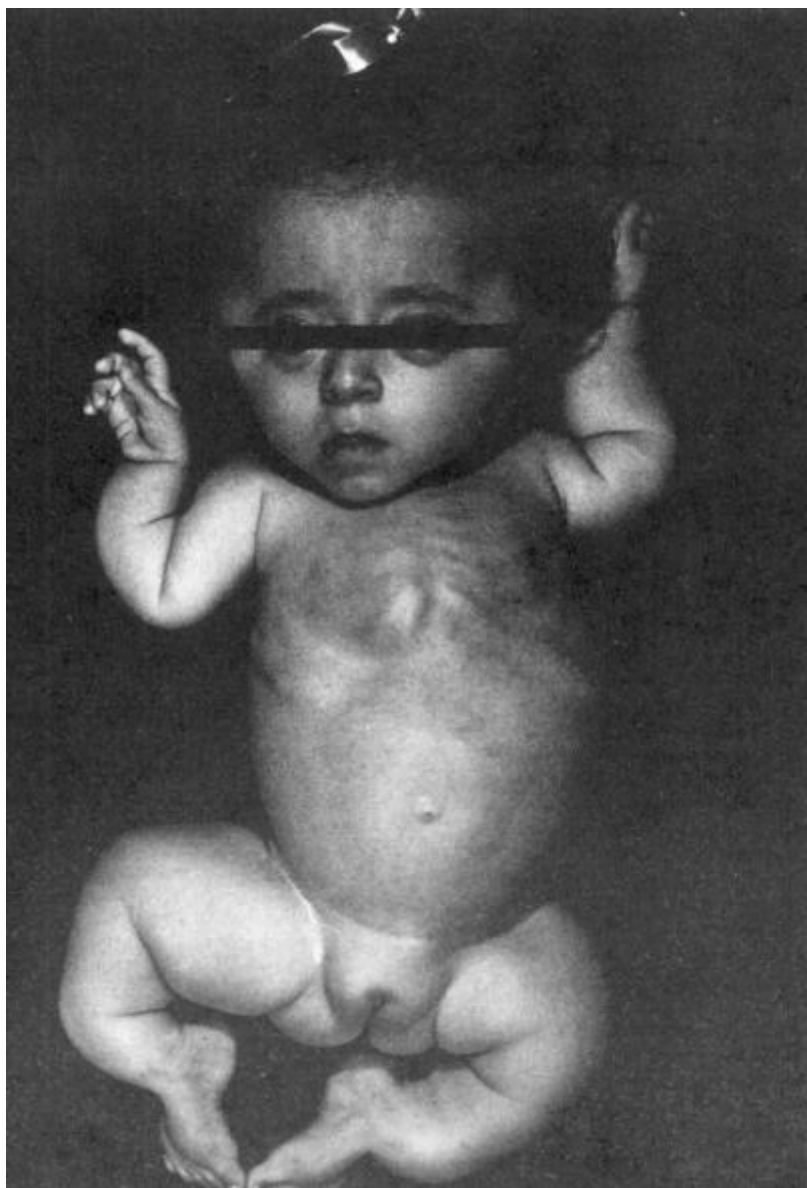


Рисунок 26.6. Остеопетроз у 6-месячного ребенка. Сцинтиграфия с изотопом железа: интенсивный захват железа печенью и селезенкой, обусловленный экстрамедуллярным кроветворением.

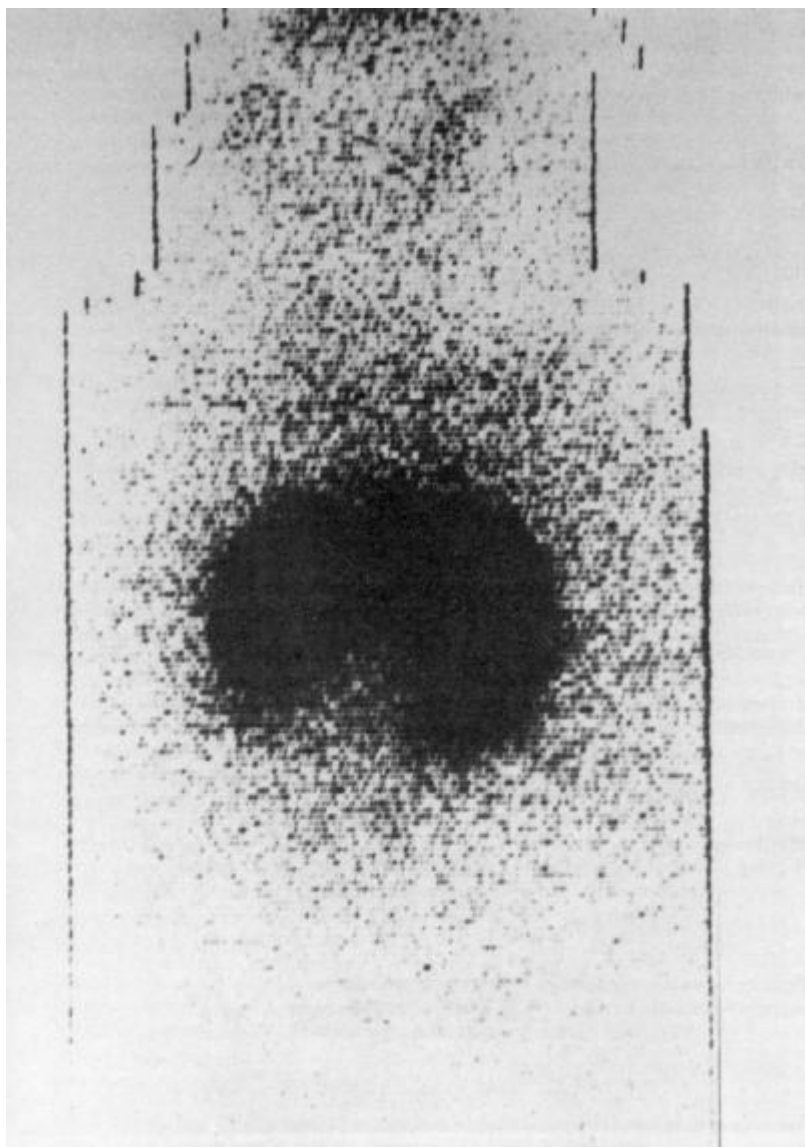
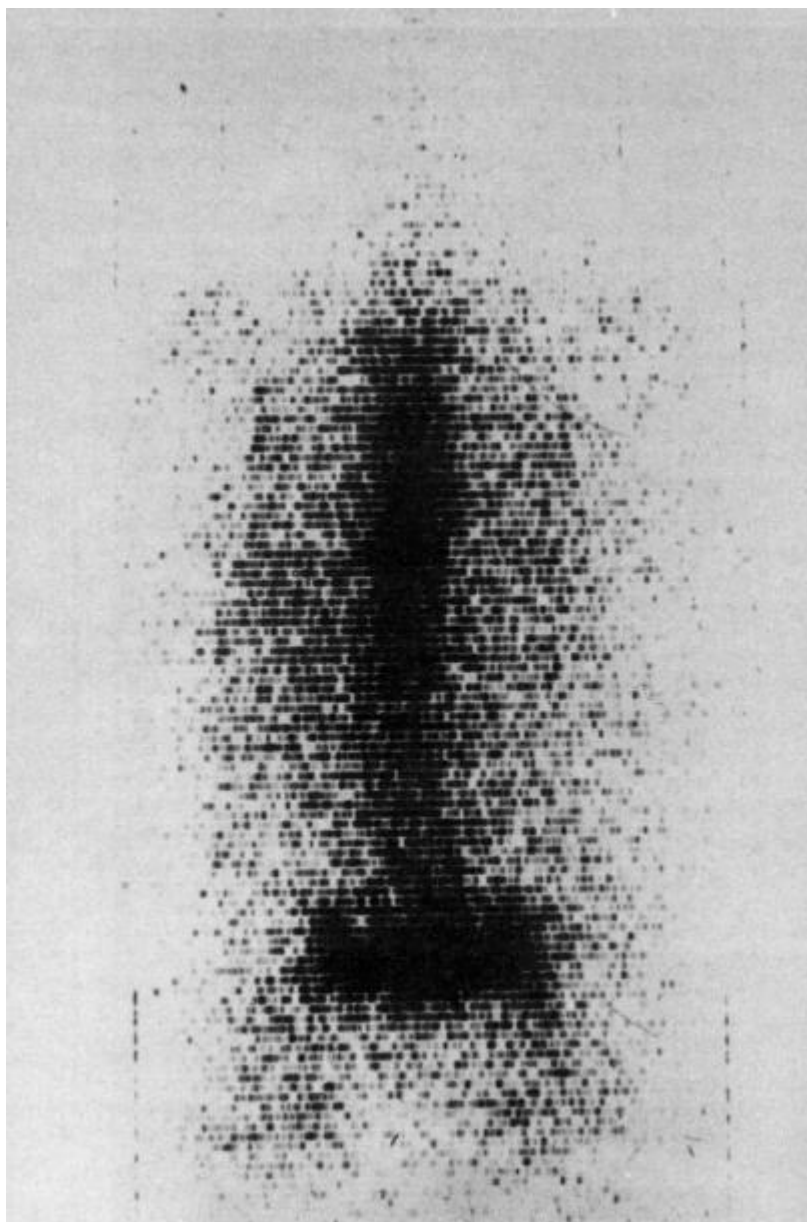


Рисунок 26.7. Сцинтиграфия с изотопом железа у ребенка с нормальным костномозговым кроветворением.



Глава 27. Оценка функции щитовидной железы

Таблица 27.1. Факторы, влияющие на содержание тироксинсвязывающего глобулина

Избыток тироксинсвязывающего глобулина^(а)

Беременность
 Острый гепатит
 Хронический активный гепатит
 Острая перемежающаяся порфирия
 Эстрогенсекретирующие опухоли
 Прием эстрогенов
 Героин
 Метадон
 Перфеназин
 Клофибрат
 Идиопатический
 Наследственный

Дефицит тироксинсвязывающего глобулина^(б)

Акромегалия
 Нефротический синдром
 Гипопротеинемия
 Хронические заболевания печени, например цирроз
 Андрогенсекретирующие опухоли
 Прием андрогенов
 Высокие дозы глюкокортикоидов
 Наследственный

(а) Приводит к повышению общего Т₄ и общего Т₃.

(б) Приводит к снижению общего Т₄ и общего Т₃.

Таблица 27.2. Факторы, нарушающие превращение Т₄ в Т₃

Системные заболевания (острые и хронические)
 Нарушения энергетического обмена: голодание, нервная анорексия, белково-энергетическая недостаточность
 Хирургические вмешательства
 Период новорожденности
 Пожилой возраст
 Глюкокортикоиды
 Пропранолол
 Амiodарон
 Рентгеноконтрастные вещества: натриевая соль иоподовой кислоты, иопановая кислота
 Пропилтиоурацил

Таблица 27.3. Поглощение радиоактивного йода щитовидной железой при различных тиреотоксических состояниях

Высокое

Низкое

Диффузный токсический зоб	Острая стадия подострого гранулематозного тиреоидита
Многоузловой токсический зоб	Тиреотоксическая стадия подострого лимфоцитарного тиреоидита
Токсическая аденома щитовидной железы	Диффузный токсический зоб при нагрузке йодом
Тиреотоксическая форма хронического лимфоцитарного тиреоидита	Вызванный йодом тиреотоксикоз (феномен йод-Базедов)
Хориокарцинома	Лечение тиреоидными гормонами
Пузырный занос	Гормонально-активные метастазы рака щитовидной железы
ТТГ-секретирующая аденома гипофиза	T ₄ - и T ₃ -секретирующая тератома яичника (яичниковая струма)

Таблица 27.4. Показатели функции щитовидной железы при бессимптомном повышении уровней T₄ и T₃

Состояние	Показатели				
	Общий T ₄	Общий T ₃	Расчетный свободный T ₄	Свободный T ₄	ТТГ
Избыток тироксинсвязывающего глобулина	↑	↑	N	N	N
Усиленное связывание тиреоидных гормонов альбумином	↑	N	↑	N	N
Повышение уровня транстретина	↑	N	↑	N	N
Генерализованная резистентность к тиреоидным гормонам	↑	↑	↑	↑	N или ↑
Нетиреоидное заболевание средней тяжести	↑	↓	↑	N, ↑ или ↓	N
Прием амиодарона	↑	N	↑	↑	N

N — норма, ↑ — повышение, ↓ — снижение.

Таблица 27.5. Влияние лекарственных средств на функцию щитовидной железы

Препараты и их мишени	Показатели				Примечания
	Общий T ₄	Свободный T ₄	Общий T ₃	ТТГ	
Гипоталамо-гипофизарная система					

Дофамин	↓	↓	↓	↓	
Леводофа	N	N	N	↓	При нетиреоидных заболеваниях не вызывает клинических проявлений гипотиреоза
Глюкокортикоиды	↓	↓	↓	↓	
Амфетамины	↑	↑	↑	Ни или ↑	Вызывают минимальные клинические проявления тиреотоксикоза
Метоклопрамид	N	N	N	↑	Уровень ТТГ повышается временно

Синтез и секреция тиреоидных гормонов

Сульфаниламиды, производные сульфанилмочевины, аминосалициловая кислота, фенилбутазон, аминоглутетимид, меркаптопурин	↓	↓	↓	↓	Вызывают минимальные клинические проявления гипотиреоза; обычно при сопутствующем заболевании щитовидной железы
Лития карбонат	↓	↓	↓	↑	Действует как синергист йодсодержащих препаратов, вызывающих гипотиреоз
Йодсодержащие препараты	↓ или ↑	↓ или ↑	↓ или ↑	↓ или ↑	В зависимости от дозы

Тироксинсвязывающий глобулин

Эстрогены, перфеназин, клофибрат, героин, метадон	↑	N	↑	N	Уровень тироксинсвязывающего глобулина повышен; свободный T ₃ в норме
Андрогены, даназол, глюкокортикоиды, аспарагиназа	↓	N	↓	N	Уровень тироксинсвязывающего глобулина снижен; свободный T ₃ в норме
Фенитоин	↓	↓	N	N	Подавляет связывание T ₄ и T ₃ с тироксинсвязывающим глобулином
Фенилбутазон, салицилаты, фенклофенак	↓	N	?	N	Подавляет связывание T ₄ и T ₃ с тироксинсвязывающим глобулином

Периферический метаболизм тиреоидных гормонов

Пропранолол, пропилтиоурацил, глюкокортикоиды	N	N	↓	N	Подавляют дейодирование T ₄ в T ₃ в периферических тканях
Натриевая соль иоподовой кислоты, иопановая кислота, амиодарон	↑	↑	↑	↓	Подавляют дейодирование T ₄ в гипофизе и в периферических тканях; йодсодержащие препараты действуют как синергисты амиодарона
Фенитоин	↓	↓	N	N	Усиливает поглощение T ₄ клетками и внутриклеточное расщепление T ₄ ; вызывает

					клинические признаки гипотиреоза у больных, получающих левотироксин
Фенобарбитал	↓	↓	?	↑	Усиливает внутриклеточное расщепление T ₄ ; вызывает клинические признаки гипотиреоза у больных, получающих левотироксин
Гепарин	N	↑	N	N	Подавляет поглощение T ₄ клетками
Натриевая соль иоподовой кислоты	↑	↑	↓	↑	Подавляет поглощение T ₄ клетками
Всасывание экзогенных тиреоидных гормонов в ЖКТ					
Холестирамин, колестипол, соевая мука	↓	↓	↓	↑	Подавляют всасывание тиреоидных гормонов в кишечнике
N — норма, ↑ — повышение, ↓ — снижение, ? — характерные изменения не установлены.					

Рисунок 27.1. Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система.

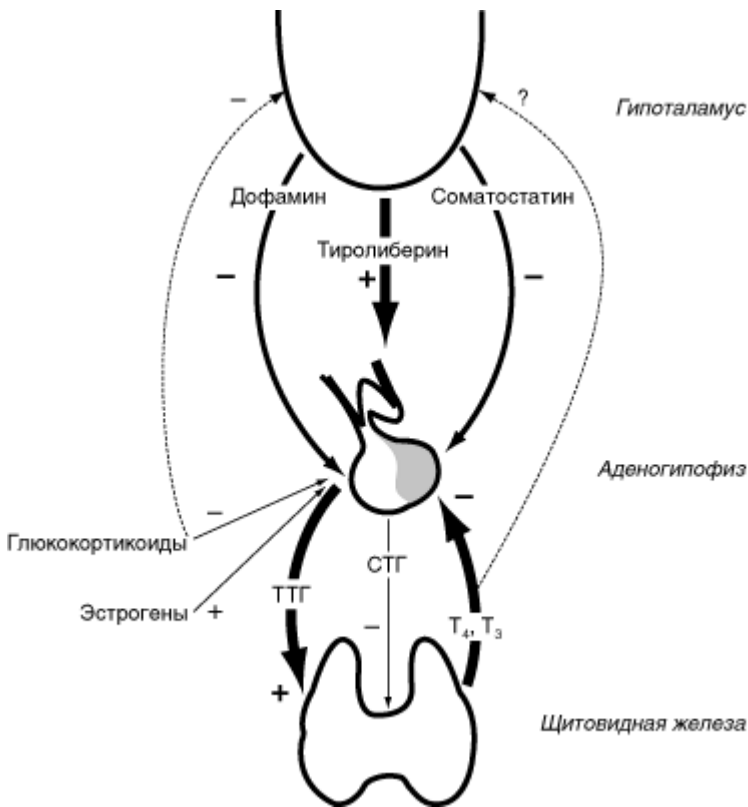


Рисунок 27.2.

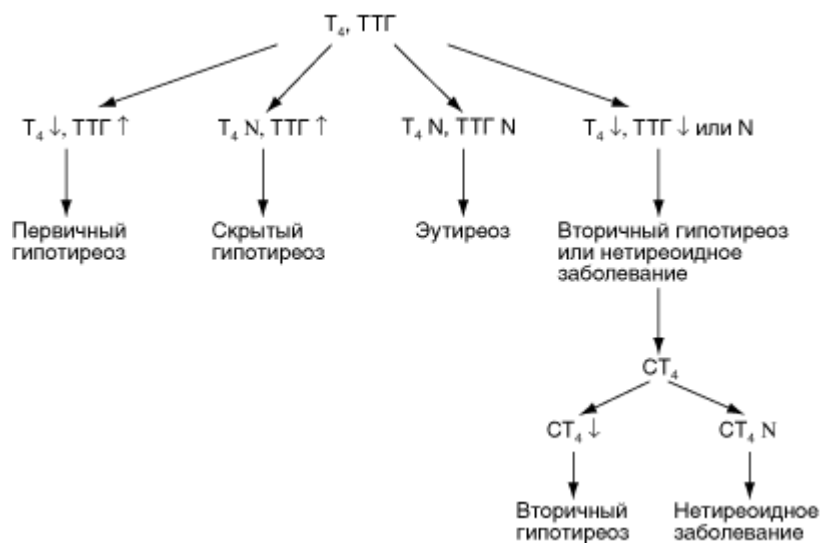
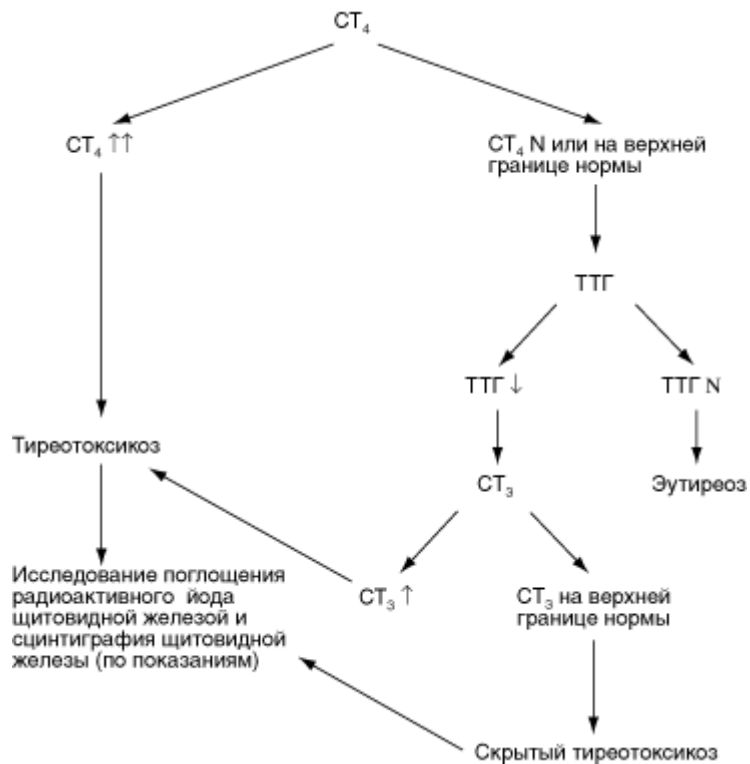


Рисунок 27.3.



Глава 28. Тиреоидит

Таблица 28.1. Синонимы разных форм тиреоидита	
Форма тиреоидита (основной термин)	Синонимы
Острый тиреоидит	Острый гнойный тиреоидит, гнойный тиреоидит, острый бактериальный тиреоидит, пиогенный тиреоидит, острый струмит
Подострый гранулематозный тиреоидит	Подострый тиреоидит, гранулематозный тиреоидит, тиреоидит де Кервена, болезнь де Кервена, зоб де Кервена, вирусный тиреоидит, гигантоклеточный тиреоидит
Подострый лимфоцитарный тиреоидит	Безболевого тиреоидит, молчащий тиреоидит, лимфоцитарный тиреоидит со спонтанно разрешающимся тиреотоксикозом, послеродовой тиреоидит
Хронический лимфоцитарный тиреоидит	Аутоиммунный тиреоидит, тиреоидит Хасимото, болезнь Хасимото, зоб Хасимото, хронический тиреоидит, лимфоматозная струма, хронический негнойный тиреоидит
Хронический фиброзный тиреоидит	Фиброзно-инвазивный тиреоидит, тиреоидит Риделя, зоб Риделя, струма Риделя, деревянистый тиреоидит

Таблица 28.2. Дифференциальный диагноз при подозрении на подострый гранулематозный тиреоидит
<p>Острый тиреоидит Флегмона шеи Кровоизлияние в кисту щитовидной железы Фарингит Эзофагит Средний отит Десневой или парадентальный абсцесс Диффузный токсический зоб (с болезненной при пальпации щитовидной железой) Недифференцированный рак щитовидной железы Синдром височно-нижнечелюстного сустава</p>

Таблица 28.3. Дифференциальный диагноз подострого лимфоцитарного тиреоидита и диффузного токсического зоба		
Признак	Подострый лимфоцитарный тиреоидит	Диффузный токсический зоб
Начало заболевания	Острое	Постепенное
Выраженность симптомов (обычно)	От легкой до умеренной	От умеренной до сильной

Длительность симптоматики на момент обследования (обычно)	< 3 мес	> 3 мес
Зоб	Очень плотный, диффузный, небольшой	Мягкий или умеренно плотный, диффузный, крупный
Шум крови над щитовидной железой	Отсутствует	Часто прослушивается
Экзофтальм, претибиальная микседема	Отсутствуют	Часто имеются
Отношение Т ₃ /Т ₄	< 20:1	> 20:1
Поглощение радиоактивного йода щитовидной железой	Снижено	Повышено

Таблица 28.4. Дифференциальный диагноз при тиреотоксикозе с пониженным поглощением радиоактивного йода щитовидной железой

Заболевание	Начало	Щитовидная железа	Отношение Т₃/Т₄	Антитиреоидные аутоантитела
Подострый лимфоцитарный тиреоидит	Острое	Плотный зоб, безболезненный при пальпации	< 20:1	Выявляются более чем в 50% случаев
Подострый гранулематозный тиреоидит	Острое	Зоб, болезненный при пальпации	< 20:1	Выявляются на начальной стадии болезни, вскоре исчезают
Тиреотоксикоз, вызванный йодом	Острое	Зоб часто многоузловой	Изменчиво	Не выявляются
Диффузный токсический зоб, вызванный большими дозами йодсодержащих препаратов	Постепенное	Диффузный зоб	> 20:1	Выявляются более чем в 80% случаев
Т ₄ - и Т ₃ -секретирующая тератома яичника (яичниковая струма) ^(a)	Постепенное	Нормальная	Данные отсутствуют	Не выявляются
Метастазирующий фолликулярный рак щитовидной	Постепенное	Может пальпироваться узел	Изменчиво	Не выявляются

железы ^(а)				
Передозировка тиреоидных гормонов	Разное	Нормальная	Зависит от лекарственного средства	Не выявляются
(а) Редкое заболевание.				

Таблица 28.5. Заболевания, при которых повышен риск хронического лимфоцитарного тиреоидита

Эндокринные заболевания

Диффузный токсический зоб
 Инсулинозависимый сахарный диабет
 Идиопатическая атрофия надпочечников
 Аутоиммунный орхит или оофорит
 Идиопатический гипопаратиреоз
 Аутоиммунный лимфоцитарный гипофизит

Неэндокринные аутоиммунные заболевания

Аутоиммунный гастрит
 Витилиго
 Ревматоидный артрит
 Иммунная тромбоцитопеническая пурпура
 Генерализованная миастения
 Синдром Шегрена
 Хронический активный гепатит
 СКВ
 Первичный билиарный цирроз печени

Другие заболевания

Почечно-канальцевый ацидоз
 Синдром Дауна
 Синдром Тернера
 Синдром Клайнфельтера

Глава 29. Гипотиреоз и тиреотоксикоз

Таблица 29.1. Классификация и этиология форм гипотиреоза

Гипотиреоз	Причины
Первичный	Гипоплазия или аплазия щитовидной железы ^(а) . Врожденные нарушения синтеза T ₄ и T ₃ ^(а) . Хронический лимфоцитарный тиреоидит ^(а) . Тяжелый дефицит йода ^(а) . Гипотиреоидная стадия подострого лимфоцитарного тиреоидита. Уменьшение массы ткани щитовидной железы. Хирургическое вмешательство. Лечение тиреотоксикоза ¹³¹ I.

	<p>Лучевая терапия опухолей шеи. Лекарственные средства. Неорганический или органический (например, амиодарон) йод. Антитиреоидные средства: тионамиды (пропилтиоурацил, тиамазол), калия перхлорат, калия тиоцианат. Литий</p>
Вторичный	
Гипофизарный	<p>Гипопитуитаризм^(а). Изолированный дефицит ТТГ^(а)</p>
Гипоталамический	<p>Пороки развития гипоталамуса^(а). Инфекции (энцефалит). Опухоли. Саркоидоз</p>
Периферический	<p>Генерализованная резистентность к тиреоидным гормонам^(а). Частичная периферическая резистентность к тиреоидным гормонам^(а). Инактивация циркулирующих Т₄, Т₃ или ТТГ</p>
(а) Встречается у грудных детей и детей младшего возраста.	

Таблица 29.2. Причины тиреотоксикоза	
Причина	Стимулятор секреции тиреоидных гормонов
Гиперфункция щитовидной железы	
Диффузный токсический зоб	Тиреостимулирующие аутоантитела
Многоузловой токсический зоб	Тиреостимулирующие аутоантитела
Токсическая аденома щитовидной железы	Нет (автономная секреция)
ТТГ-секретирующая аденома гипофиза	ТТГ
Избирательная резистентность гипофиза к тиреоидным гормонам	ТТГ
Пузырный занос и хориокарцинома	ХГ
Токсикоз беременных	ХГ
Разрушение щитовидной железы (пассивное поступление тиреоидных гормонов в кровь)	
Острый лимфоцитарный тиреоидит (редко)	Нет
Подострый гранулематозный тиреоидит (тиреотоксическая стадия)	Нет
Подострый лимфоцитарный тиреоидит (тиреотоксическая стадия)	Нет
Хронический лимфоцитарный тиреоидит (редко)	Нет

Прочие	
Передозировка тиреоидных гормонов	Нет
T ₄ - и T ₃ -секретирующая тератома яичника (яичниковая струма)	Нет (автономная секреция)
Метастазы рака щитовидной железы	Нет (автономная секреция)

Глава 30. Опухоли щитовидной железы у взрослых

Таблица 30.1. Одиночный узел щитовидной железы: признаки, позволяющие заподозрить рак^(а)

Анамнез

Семейный анамнез: медуллярный рак у родственника^(б)

Пол: узел в щитовидной железе мужчины —стораживающий признак^(б)

Перенесенное облучение

У детей: облучение средостения (лучевая терапия гиперплазии тимуса); облучение небных миндалин (лучевая терапия при увеличении миндалин)

У подростков: лучевая терапия угрей

Физикальное, морфологическое и лабораторное исследования

Характеристика роста опухоли: очень твердое при пальпации новообразование^(б), инфильтрация окружающих тканей^(б), быстрый рост, метастазы в шейные лимфоузлы^(б)

Функция щитовидной железы: повышен базальный уровень кальцитонина и уровень кальцитонина после стимуляции пентагастрином (признак медуллярного рака)

Визуализация узла

Рентгенография: мелкозернистые обызвествления (псаммозные тельца); на обзорном снимке могут выявляться очаги обызвествления в других органах

Сцинтиграфия: холодный узел при сцинтиграфии с ¹²³I

УЗИ: солидные образования чаще оказываются злокачественными, чем кистозные; смешанные солидно-кистозные образования занимают промежуточное положение

(а) По материалам исследования, проведенного в Израиле, на Гавайских и Маршалловых островах.

(б) Показание к операции.

AJ Van Herle and RP Uller. Thyroid cancer classification, clinical features, diagnosis and therapy. Pharmacol. Ther. 2:215, 1977, с разрешения Pergamon Press Ltd, Headington Hill Hall, Oxford OX3 0BW, UK.

Таблица 30.2. Гистологическая классификация опухолей щитовидной железы (см. также табл. 32.9)

Эпителиальные опухоли

Доброкачественные

Фолликулярная аденома

Прочие (например, папиллярная аденома)

Злокачественные

Фолликулярный рак

Папиллярный рак

Плоскоклеточный рак

Недифференцированный рак

<p>Веретеночлеточный тип Гигантоклеточный тип Мелкоклеточный тип Медуллярный рак Рак из клеток Гюртле</p> <p>Неэпителиальные опухоли Доброкачественные Злокачественные Фибросаркома Прочие</p> <p>Смешанные опухоли Карциносаркома Злокачественная гемангиоэндотелиома Лимфосаркома Тератома Метастазы Неклассифицируемая опухоль Опухолоподобные образования (например, аденоматозный зоб)</p>
<p>С Hedinger, LH Sobin, Histological Typing at Thyroid Tumors. Geneva: World Health Organization, 1974 (International Histological Classification of Tumours, No. 11), P. 17.</p>

Таблица 30.3. Содержание тиреоглобулина в сыворотке при неопухолевых заболеваниях щитовидной железы

Заболевание	Тиреоглобулин, нг/мл ($\bar{X} \pm s_x$)	Число обследованных
Норма (здоровые доноры)	$5,1 \pm 0,49$	95
Диффузный токсический зоб (тиреотоксическая стадия)	$176,0 \pm 30,0$	33
Многоузловой токсический зоб и токсическая аденома щитовидной железы	$145,0 \pm 27,0$	7
Подострый гранулематозный тиреоидит (тиреотоксическая стадия)	$138,8 \pm 74,5$	12
Аденома щитовидной железы	$424,6 \pm 189,4$	27
Эндемический зоб	$108,1 \pm 19,8$	77

X — среднее, s_x — стандартная ошибка среднего.
AJ Van Herle, Thyroid Nodules and Thyroid Cancer. In HE Carlson (ed), Endocrinology. New York: 1983, John Wiley & Sons.

Таблица 30.4. Обследование и лечение больных с одиночным узлом щитовидной железы

Результаты аспирационной биопсии	Лечение
Злокачественное или вызывающее подозрение новообразование	Операция ^(а)
Недостаточно материала для диагноза	Повторная аспирационная биопсия
Доброкачественное новообразование	
Коллоидный зоб	Левотироксин ^(б)
Хронический лимфоцитарный тиреоидит	Левотироксин ^(б)
Киста	Левотироксин ^(б)
Подострый тиреоидит	Наблюдение
Фолликулярное новообразование	
Сцинтиграфия щитовидной железы и определение поглощения йода щитовидной железой	
Горячий узел при тиреотоксикозе	¹³¹ I или операция
Горячий узел при эутиреозе	Наблюдение
Холодный узел или узел с промежуточным поглощением изотопа	Операция

(а) Недифференцированный рак обычно неоперабелен.

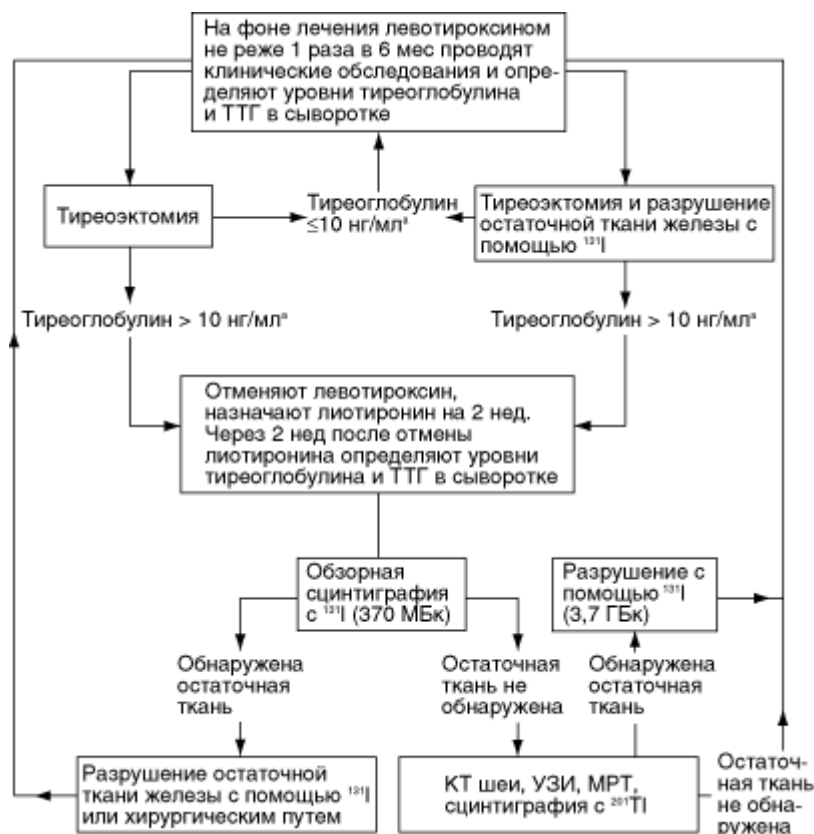
(б) Доза левотироксина зависит от характера заболевания. Цель лечения: профилактика дальнейшего роста кисты, узла или зоба. При появлении симптомов сдавления окружающих органов может потребоваться операция.

AJ Van Herle, Thyroid Nodules and Thyroid Cancer. In HE Carlson (ed), Endocrinology. New York: 1983, John Wiley & Sons.

Рисунок 30.1. Результаты гистологического исследования 76 узлов щитовидной железы, в которых при аспирационной биопсии обнаружили преобладание фолликулярных структур. SA DeJong, et al. Follicular cell predominance in the cytologic examination of dominant thyroid nodules indicates a 60% incidence of neoplasia. Surgery 108:794—800, 1990.



Рисунок 30.2. Стратегия послеоперационного ведения больных с дифференцированным раком щитовидной железы и отсутствием аутоантител к тиреоглобулину. AJ Van Herle, DG Brown, Thyroglobulin in Benign and Malignant Thyroid Disease. In SA Falk (ed), Thyroid Disease, Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine and Radiotherapy. New York: Raven Press, 1990. Pp 473—484.



Глава 31. Болезни щитовидной железы у новорожденных.

Программы профилактики гипотиреоза

Таблица 31.1. Зависимость IQ у детей с врожденным гипотиреозом от сроков диагноза и начала лечения^(а)

Возраст, мес	Средний IQ ^(б)	Диапазон колебаний IQ
0—3	89	64—107
3—6	71	35—96
> 6	54	25—80

(а) Анализ данных литературы, накопившихся до проведения программ массового обследования новорожденных.

(б) Тест Станфорд—Бине для детей старше 2 лет.

АН Klein et al. Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age 3 months. J Pediatr 81:912, 1972.

Таблица 31.2. Распространенность и формы гипотиреоза у новорожденных (данные массовых обследований)

Форма гипотиреоза	Распространенность
Первичный гипотиреоз Аплазия щитовидной железы (30%). Эктопическая щитовидная железа (зоб корня языка) (60%). Нарушения синтеза T ₄ и T ₃ (10%)	1:3800—1:4000
Преходящий первичный гипотиреоз	1:50 000 (США и Канада) 1:200—1:8000 (Европа)
Вторичный гипотиреоз	1:50 000—1:100 000

DA Fisher, Second International conference on neonatal thyroid screening: Progress report. J Pediatr 102:653, 1983.

Таблица 31.3. Этиология врожденного гипотиреоза

Первичный гипотиреоз

Дисгенезия щитовидной железы

Аплазия

Гипоплазия

Эктопическая щитовидная железа

Нарушения синтеза, секреции или периферического метаболизма тиреоидных гормонов

Лечение матери радиоактивным йодом

Нефротический синдром

Преходящий первичный гипотиреоз

Применение анти тиреоидных лекарственных средств для лечения тиреотоксикоза у матери

Дефицит йода у матери

Воздействие избытка йода на плод или новорожденного

Трансплацентарный перенос материнских тиреоблокирующих антител

Вторичный гипотиреоз

Пороки развития головного мозга и черепа

Разрыв ножки гипофиза при родовой травме или асфиксии

Врожденная аплазия гипофиза

Преходящий вторичный гипотиреоз

Таблица 31.4. Лабораторная и инструментальная диагностика врожденного гипотиреоза

Обязательные исследования (требуются для подтверждения диагноза)

Определение свободного T₄ или расчетного свободного T₄ в сыворотке новорожденного

Определение ТТГ в сыворотке новорожденного

Вспомогательные исследования

Поглощение радиоактивного йода щитовидной железой, либо скintiграфия железы, либо обзорная скintiграфия с ¹²³I или ^{99m}Tc-пертехнетатом

УЗИ щитовидной железы

Определение тиреоблокирующих антител в сыворотке матери и новорожденного

Определение уровня тиреоглобулина в сыворотке новорожденного
Рентгенография коленных суставов и стоп для определения костного возраста

Таблица 31.5. Возрастные нормы свободного T₄, общего T₄, общего T₃, индекса связывания тиреоидных гормонов, тироксинсвязывающего глобулина и ТТГ у детей^(а)

Возраст	Свободный T ₄ , нг%	Общий T ₄ , мкг%	Общий T ₃ , нг%	Индекс связывания тиреоидных гормонов	Тироксинсвязывающий глобулин, мг%	ТТГ, мЕ/л
Недоношенные	1,2 (0,5—1,6)	4,0 (2,0—6,5)	32 (14—50)	—	—	2,0 (0,8—5,2)
Пуповинная кровь (срочные роды)	1,5 (0,9—2,2)	10,2 (7,4—13,0)	45 (15—75)	0,90 (0,75—1,05)	5,6	9,0 (1,0—17,4)
1—3 дня	3,7 (2,2—5,3)	17,2 (11,8—22,6)	124 (32—216)	1,15 (0,90—1,40)	5,0	8,0 (1,0—17,4)
1—2 нед	2,7 (1,6—3,8)	13,2 (9,8—16,6)	250	1,00 (0,85—1,15)	—	4,0 (1,7—9,1)
2 нед—4 мес	1,5 (0,9—2,2)	10,7 (7,0—15,0)	180 (120—240)	0,95 (0,80—1,15)	—	2,3 (1,7—9,1)
4—12 мес	1,3 (0,7—1,9)	11,0 (7,8—16,5)	176 (110—280)	0,98 (0,88—1,12)	4,4 (3,1—5,6)	2,0 (0,8—8,2)
1—5 лет	1,5 (0,8—2,3)	10,5 (7,3—15,0)	168 (105—269)	0,99 (0,88—1,12)	4,2 (2,9—5,4)	2,0 (0,8—8,2)
5—10 лет	1,4 (0,7—2,1)	9,3 (6,4—13,3)	150 (94—241)	1,00 (0,88—1,12)	3,8 (2,5—5,0)	2,0 (0,7—7,0)
10—15 лет	1,3 (0,6—2,0)	8,1 (5,6—11,7)	113 (83—213)	1,01 (0,88—1,12)	3,3 (2,1—4,6)	1,9 (0,7—5,7)

(а) Средние значения; в скобках — диапазон колебаний.

SH La Franchi. Hypothyroidism, Congenital and Acquired. In SA Kaplan (ed), Clinical Pediatric and

Adolescent Endocrinology. Philadelphia: Saunders, 1982. P. 87, and Nichol's Institute normal reference range.

Таблица 31.6. Дифференциальная диагностика врожденного гипотиреоза

Состояние	Показатели функции щитовидной железы					
	При первичном обследовании		При подтверждении диагноза			
	Общий T ₄	ТТГ	Свободный T ₄	Общий T ₄	Индекс связывания тиреоидных гормонов	ТТГ
Первичный гипотиреоз	↓	↑	↓	↓	↓ или N	↑
Компенсированный первичный гипотиреоз	↓ или N	↑	N	N	N	↑
Преходящий первичный гипотиреоз	↓	↑	N	N	N	N
Вторичный гипотиреоз	↓	↓↓	↓	↓	↓ или N	↓ или N
Дефицит тироксинсвязывающего глобулина	↓	N	N	↓	↑	N

N — норма, ↑ — повышение, ↓ — снижение, ↓↓ — значительное снижение (ниже предела чувствительности метода).

Таблица 31.7. Дозы левотироксина для лечения врожденного гипотиреоза

Возраст	Левотироксин, мкг/кг/сут
0—3 мес	10—14
3—6 мес	8—12
6—12 мес	6—8
1—5 лет	4—6
6—12 лет	3—5
> 12 лет	2—4

Таблица 31.8. Ведение детей с врожденным гипотиреозом

Клиническое и лабораторное обследования (рост, развитие ЦНС, психическое развитие, ТТГ, общий или свободный T₄):

через 1 и 4 нед после начала лечения,
каждые 1—2 мес в течение первого года,
каждые 2—3 мес в течение второго и третьего года.

Цель обследования и лечения:

поддерживать уровень общего T₄ в сыворотке в пределах 10—16 мкг%,
поддерживать уровень ТТГ в сыворотке < 10 мЕ/л, не допуская повышения уровня общего T₄ и тиреотоксикоза.

Рентгенографическая оценка костного возраста:

ежегодно.

Пробы на психомоторное развитие и интеллект:

первая — в 1—1,5 года,
повторная — в 5 лет, при необходимости — раньше

Глава 32. Болезни щитовидной железы у детей

Таблица 32.1. Классификация зоба у детей

Приобретенный нетоксический зоб

У девочек в пубертатном периоде (возможно, связан с увеличением потребности в йоде)

Вызванный йодом

Идиопатический

Врожденный нетоксический зоб

Эндемический зоб

Зоб при тиреоидите

Остром

Подостром

Хроническом

Диффузный токсический зоб

Опухоли щитовидной железы

Доброкачественные

Злокачественные

Таблица 32.2. Классификация, этиология и эпидемиология тиреоидита у детей

Тип	Этиология	Распространенность
Хронический лимфоцитарный тиреоидит	Аутоиммунная	Очень распространенная болезнь; в последние годы повысилась заболеваемость детей и подростков; 10—20% всех заболеваний щитовидной железы у детей
Подострый гранулематозный тиреоидит	Вирусная	1,5% всех заболеваний щитовидной железы у детей
Острый тиреоидит	Бактериальная	Редкое заболевание

Таблица 32.3. Дифференциальная диагностика тиреоидита

Заболевание	Температура тела	Зоб	Число лейкоцитов	Уровни T ₄ и T ₃	Антитиреоидные аутоантитела	Поглощение радиоактивного йода щитовидной железой
Острый тиреоидит	Высокая	Болезненный, может быть флюктуация	↑	N	Отсутствуют	N
Подострый гранулематозный тиреоидит	Обычно повышена	Плотный, болезненный	N	Вначале повышены, затем могут снижаться	Вначале присутствуют (титр низкий), затем исчезают	↓
Хронический лимфоцитарный тиреоидит	Нормальная	Плотный, узловатый или с неровной поверхностью, безболезненный	N	N или ↓ (в 5% случаев ↑)	Присутствуют (титр умеренный или высокий)	N, ↑ или ↓

N — норма, ↑ — повышение, ↓ — снижение.

Таблица 32.4. Клинические проявления гипотиреоза у детей**Жалобы**

Задержка роста

Плохой аппетит

Запоры

Сонливость

Плохая успеваемость в школе

Непереносимость холода

Слабость, утомляемость

Сухая, грубая кожа

Прибавка в весе

Симптомы**Общие**

Низкорослость

Избыточный вес

Тупой, безразличный взгляд

Зоб (не всегда)

Бледная, холодная кожа

Позднее прорезывание зубов

Речь замедленная, голос хриплый, низкий

Запоры

Кровь

Нормохромная нормоцитарная анемия

Гипохромная микроцитарная анемия (дефицит железа из-за меноррагии или ахлоргидрии)

Макроцитарная анемия (дефицит витамина B₁₂ или фолиевой кислоты)**Сердце**

Брадикардия
Перикардальный выпот
Уплотнение зубца Т на ЭКГ
Нервная система и скелетные мышцы
Замедление сухожильных рефлексов за счет фазы расслабления
Острая энцефалопатия (редко)
Слабость, сонливость, оглушенность
Иногда гипертрофия мышц (например, синдром Дебре—Семелена: атлетическое телосложение, но мускулатура обычно ослаблена; чаще при врожденном гипотиреозе; патогенез не изучен)
Повышенное содержание белка в СМЖ
Задержка психического развития (если лечение не начато сразу после рождения)
Потеря памяти
Нейросенсорная тугоухость
Атаксия
Миопатия (повышение активности КФК)
Туннельные нейропатии
Гипоталамо-гипофизарно-гонадная система
Обычно задержка полового развития
Иногда преждевременное половое развитие
Аменорея или олигоменорея
Скелет
Отставание костного возраста от паспортного
Дисгенезия эпифизов (из-за дефицита Т ₄ оссификация эпифизов происходит неравномерно; на рентгенограмме выявляется зернистость эпифизов)
Остеохондропатия головки бедренной кости
Увеличение турецкого седла (при длительном первичном гипотиреозе из-за гипертрофии тиреотропных клеток аденогипофиза)

Таблица 32.5. Функция щитовидной железы при различных заболеваниях

Заболевание	Т ₄	Свободный Т ₄	Расчетный свободный Т ₄	Т ₃	Индекс связывания тиреоидных гормонов	Реверсивный Т ₃	ТТГ	Секреция ТТГ в пробе с тиролиберином
Первичный гипотиреоз	↓	↓	↓	↓	↓ или N	↓	↑	↑↑
Гипофизарный гипотиреоз	↓	↓	↓	↓	↓ или N	↓	↓ или N	↓
Гипоталамический гипотиреоз	↓	↓	↓	↓	↓ или N	↓	↓ или N	Запаздывает или N
Дефицит тироксинсвязывающего глобулина	↓	N	N	↓	↑	↓ или N	N	N
Избыток тироксинсвязывающего	↑	N	N	↑	↓	↑ или N	N	N

щего глобулина								
Тиреотоксикоз	↑	↑	↑	↑	↑	↑	или N (редко)	↓
Псевдодисфункция щитовидной железы при нетиреоидном заболевании средней тяжести	↑ или N	↑, ↓ или N	↑, ↓ или N	↓	↑ или N	↑ или N	↓ или N	N
Псевдодисфункция щитовидной железы при тяжелом нетиреоидном заболевании	↓ или N	↓ или N	↓ или N	↓	↑	↑ или N	↓ или N	N

N — норма, ↑ — повышение, ↓ — снижение.

Таблица 32.6. Причины тиреотоксикоза у детей

Диффузный токсический зоб
Токсическая аденома щитовидной железы
Передозировка тиреоидных гормонов
Избыток ТТГ
Подострый тиреоидит (тиреотоксическая стадия)
Преходящий тиреотоксикоз при хроническом лимфоцитарном тиреоидите (хашитоксикоз)
Острый психоз
Тиреотоксикоз, вызванный йодом (в США встречается редко)

Таблица 32.7. Клинические проявления диффузного токсического зоба у детей

Орган	Симптомы	Жалобы
Глаза	Глазные щели сильно расширены Отставание верхнего века при взгляде вниз и нижнего — при взгляде вверх Экзофтальм ^(а) Отек конъюнктивы ^(а) Офтальмоплегия ^(а)	Нечеткость зрения Двоение в глазах
Щитовидная железа	Увеличена Над железой прослушивается местный сосудистый шум, при пальпации ощущается дрожание Прослушивается шум над венами шеи	
Кожа	Бархатистая, теплая (вителиго) Гладкая, влажная Утолщена, гиперпигментирована, отечна ^(б)	Приливы Потливость Отеки голеней ^(б)

	Локальные слизистые отеки (претибиальная микседема) ^(б) Симптом барабанных палочек ^(б)	
Сердце	Тахикардия Усиленный верхушечный толчок Внесердечные шумы Аритмии Увеличение пульсового давления (митральная регургитация)	Сердцебиение
ЖКТ	Усиленная перистальтика	Понос Жажда Повышенный аппетит
ЦНС	Мелкий тремор Гиперрефлексия	Возбудимость
Мышцы	Атрофия Миастения Периодический паралич	Мышечная слабость Быстрая утомляемость
Дыхательная система	Повышенная частота дыхания	Одышка при нагрузке
Обмен веществ	Ускорение роста Повышение концентрации кальция в моче Гиперкальциемия	Непереносимость жары Потеря веса Иногда прибавка в весе от переедания
Психика		Возбудимость Раздражительность Эмоциональная лабильность Нарушение концентрации внимания Плохая успеваемость в школе
Половое развитие	У девочек — задержка менархе У мальчиков — гинекомастия	
(а) У детей эти симптомы выражены слабее, чем у взрослых. (б) Очень редко наблюдаются у детей.		

Таблица 32.8. Факторы риска рака щитовидной железы у ребенка с узлами щитовидной железы

Мужской пол
Облучение головы и шеи
Недавнее появление узла
Быстрый рост узла
Одиночный узел

Холодный узел при скintiграфии с ^{131}I
Солидный узел при УЗИ
Узел не уменьшается при лечении левотироксином
Симптомы сдавления органов шеи
Увеличение шейных лимфоузлов

Таблица 32.9. Классификация узлов щитовидной железы (см. также табл. 30.2)

Неопухолевые

Киста
Абсцесс
Подострый тиреоидит (очаг воспаления в одной доле)
Хронический лимфоцитарный тиреоидит
Аплазия одной доли щитовидной железы
Киста парашитовидной железы

Доброкачественные новообразования

Аденома
 Фолликулярная
 Макрофолликулярная (коллоидная)
 Микрофолликулярная
Трабекулярная (эмбриональная)
Тубулярная (фетальная)
Папиллярная
 Из клеток Гюртле
Тератома (главным образом у новорожденных)

Злокачественные новообразования

Папиллярный рак
Фолликулярный рак
Папиллярно-фолликулярный рак (наиболее часто)
Плоскоклеточный рак
Медуллярный рак
Недифференцированный рак
Другие злокачественные новообразования
 Лимфосаркома
 Метастаз в щитовидную железу

Рисунок 32.1. Дифференциальная диагностика зоба у детей. С Alter and T Moshang: Diagnostic Dilemma — the Goiter. In Pediatric Clinics of North America, vol. 38, No 3, June 1991.



Рисунок 32.2. Обследование детей при подозрении на гипотиреоз. CT_4 — свободный T_4 в сыворотке, T_4 — общий T_4 в сыворотке, N — норма, ↑ — повышение, ↓ — снижение.

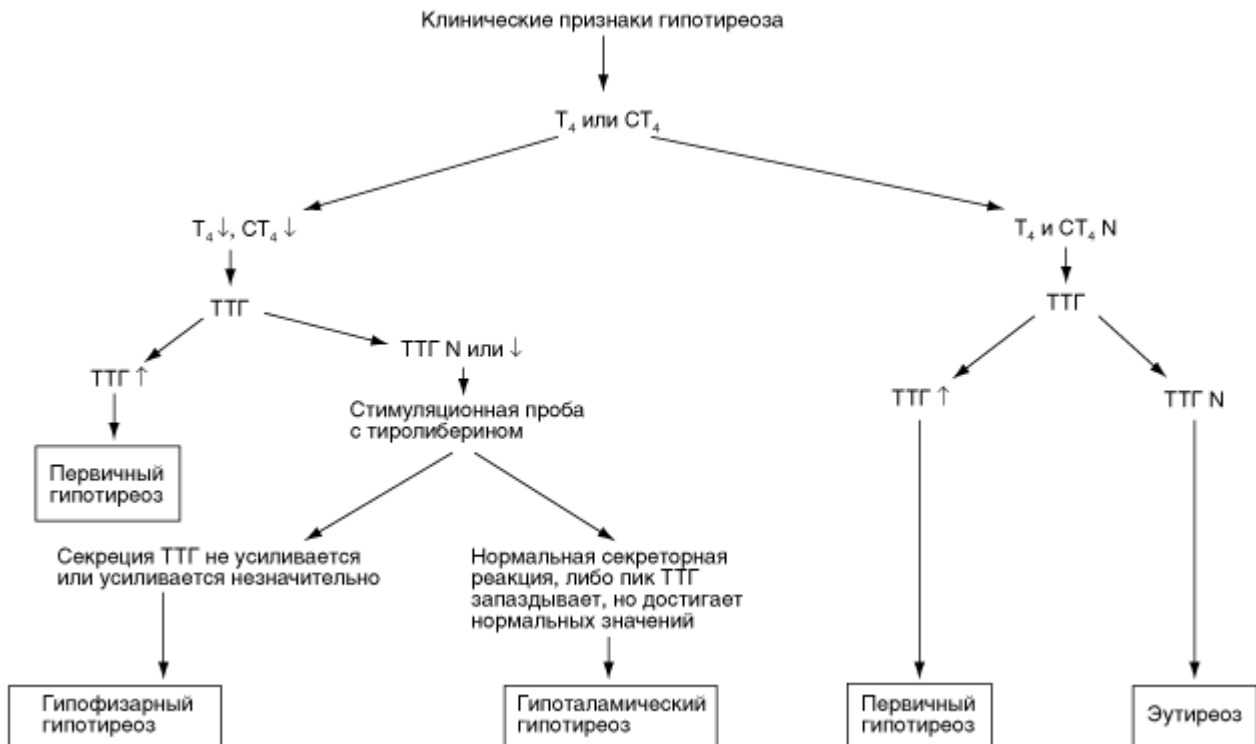


Таблица 33.1. Классификация и этиология гипогликемии у детей

Преходящая гипогликемия у новорожденных

Дефицит глюкозы или ее источников

- Недоношенность
- Внутриутробная задержка развития (маловесные новорожденные)
- Меньший из близнецов
- Болезнь гиалиновых мембран
- Токсикоз беременных

Гиперинсулинемия

- Сахарный диабет у матери или диабет беременных
- Гемолитическая болезнь новорожденных

Стойкая гипогликемия у новорожденных, грудных детей и детей старшего возраста

Гиперинсулинемия

- Незидиобластоз
- Гиперплазия бета-клеток поджелудочной железы
- Инсулинома
- Синдром Беквита—Видемана
- Непереносимость лейцина

Дефицит контринсулярных гормонов

- Гипопитуитаризм
- Изолированный дефицит СТГ
- Изолированный дефицит АКТГ
- Первичная надпочечниковая недостаточность
- Дефицит глюкагона
- Дефицит адреналина

Дефицит глюкозы или ее источников

- Гипогликемия голодания
- Болезнь кленового сиропа

Гликогенозы

- Гликогеноз типа I (недостаточность глюкозо-6-фосфатазы или глюкозо-6-фосфат-транслоказы)
- Гликогеноз типа III (недостаточность амило-1,6-глюкозидазы)
- Гликогеноз типа VI (недостаточность фосфоорилазы в печени)
- Недостаточность гликогенсинтетазы

Дефицит карнитина, недостаточность ацил-КоА-дегидрогеназ среднецепочечных и длинноцепочечных жирных кислот

Нарушения глюконеогенеза

- Недостаточность фруктозодифосфатазы
- Недостаточность пируваткарбоксилазы
- Недостаточность фосфоенолпируваткарбоксикиназы

Другие наследственные нарушения обмена углеводов

- Галактоземия (недостаточность галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы)
- Непереносимость фруктозы (недостаточность фруктозодифосфатальдозазы)

Алкогольная гипогликемия

Лекарственная гипогликемия

Инсулин

Пероральные сахаропонижающие средства
Вальпроевая кислота
Салицилаты

Таблица 33.2. Концентрация глюкозы в крови в зависимости от возраста

Возрастная группа	Концентрация глюкозы, ммоль/л ^(а)	
	в крови	в сыворотке или плазме
Недоношенные и маловесные новорожденные	1,9—3,1	2,2—3,6
Доношенные новорожденные и дети в возрасте до 2 лет (натошак)	2,8—5,3	3,3—6,1
2 года — взрослые (натошак)	2,8—5,6	3,3—6,1

(а) Чтобы выразить концентрацию глюкозы в мг%, нужно умножить концентрацию, выраженную в ммоль/л, на 18, например: концентрация глюкозы в ммоль/л = 2,2; концентрация в мг% = $2,2 \times 18 \approx 40$.

Таблица 33.3. Определение метаболитов и гормонов в пробе с глюкагоном при стойкой гипогликемии^(а)

Метаболиты	Гормоны
Обязательные анализы	
Глюкоза	Инсулин
Свободные жирные кислоты	Кортизол
Кетоновые тела	СТГ
Лактат	T ₄ , ТТГ ^(б)
Мочевая кислота	Глюкагон
Дополнительные анализы ^(в)	
Карнитин	Проинсулин
Аланин	С-пептид

(а) Метаболиты и гормоны определяют в крови (плазме), взятой до и через 30 мин после в/в или в/м введения глюкагона (30 мкг/кг). См. также приложение А, п. XI.В.

(б) Измеряют однократно (до или после введения глюкагона).

(в) Для этих анализов рекомендуется заморозить небольшие количества плазмы или сыворотки.

Таблица 33.4. Последовательность пробного медикаментозного лечения стойкой гипогликемии у новорожденных

Продолжительность лечения	Препарат	Доза
1-е — 3-и сутки	Гидрокортизон или преднизон	Гидрокортизон: 5 мг/кг/сут в/м, или преднизон: 1—2 мг/кг/сут внутрь
4—6-е сутки	Соматропин	0,5 мкг/сут в/м
7—11-е сутки	Диазоксид	10—25 мг/кг/сут внутрь в 3 приема

Если у ребенка со стойкой гипогликемией и подтвержденной гиперинсулинемией ни один из способов медикаментозного лечения не эффективен, показана панкреатэктомия.

Таблица 33.5. Диагностика гипогликемии у детей старше 1 месяца

А. При симптомах гипогликемии

1. Взять кровь до введения глюкагона и через 30 мин после введения.
2. Взять как можно быстрее пробу мочи. Измерить содержание кетоновых тел в моче; при их отсутствии на фоне гипогликемии можно заподозрить гиперинсулинемию или дефицит карнитина; если кетоновые тела определяются, вероятны гипогликемия голодания, дефицит контринсулярных гормонов, врожденные нарушения обмена гликогена или глюконеогенеза.
3. Измерить концентрацию глюкозы в исходной пробе крови. Если гипогликемия подтверждена, определить содержание метаболитов и гормонов (см. табл. 33.3).
4. Если концентрация глюкозы после введения глюкагона повышается более чем на 2,2 ммоль/л, вероятна гиперинсулинемия.
5. Если концентрация инсулина в сыворотке при подтвержденной гипогликемии превышает 717 пмоль/л, следует заподозрить лекарственную гиперинсулинемию (ребенку могли ввести инсулин). Госпитализировать и провести пробу с голоданием (см. гл. 33, п. VI.Г и приложение А, п. XI.А).
6. Если уровень кортизола ниже 10 мкг%, вероятна первичная надпочечниковая недостаточность или изолированный дефицит АКТГ. Если уровень СТГ ниже 5 нг/мл, вероятно заболевание аденогипофиза. Госпитализировать для обследования.

Б. Симптомы гипогликемии нет, но в анамнезе есть указания на приступы гипогликемии

1. Выяснить связь симптомов со временем приема и составом пищи, учитывая возраст ребенка; исключить лекарственную гипогликемию и случайный прием алкоголя; выяснить, нет ли повышенной потребности в соли, имеется ли внутричерепная патология; оценить скорость роста.
2. Провести осмотр и физикальное исследование для выявления гепатомегалии (симптом гликогенозов и нарушений глюконеогенеза), гиперпигментации (симптом надпочечниковой недостаточности), задержки роста, неврологических нарушений (симптомы заболевания аденогипофиза).
3. Госпитализировать для обследования:
 - а. Провести пробу с голоданием; при появлении симптомов гипогликемии перейти к этапам А.1—4.
 - б. Для оценки функции аденогипофиза и надпочечников провести гипогликемическую пробу с аргинином и инсулином (см. табл. 9.2 и приложение А, п. II.Б).
4. При необходимости провести биопсию печени с гистохимическим исследованием и определением активности ферментов *in vitro*.
5. При подозрении на идиопатическую реактивную гипогликемию у подростков провести пероральный тест на толерантность к глюкозе (доза глюкозы — 1,75 г/кг; но не более 75 г —

см. приложение А, п. IX).

Таблица 33.6. Клинический и дифференциальный диагноз гипогликемии у детей

Состояние	Клиническая характеристика гипогликемии	Кетонные тела в моче	Восстанавливающие моносахариды в моче	Гепатомегалия	Метаболиты в сыворотке		Проба с глюкагоном (прирост концентрации глюкозы)		Проба с голоданием (изменения концентраций метаболитов и инсулина в плазме)				
					Свободные жирные кислоты	Мочевая кислота	После еды	Натощак	Глюкоза	Инсулин	Кетонные тела	Аланин	Лактат
Норма		N	N	Нет	N	N	↑↑	↑	↓	↓	↑	↓	N
Гиперинсулинемия	Рецидивирующая, тяжелая	N	N	Нет	N или ↓	N	↑↑	↑↑	↓↓	↑↑	↓↓	N	N
Гипогликемия голодания	Тяжелая, проявляется при голодании	↑↑↑	N	Нет	N	N	↑	N или ↓	↓↓	↓	↑↑	↓↓	N
Гипопитуитаризм	Средней тяжести, проявляется при голодании	↑↑	N	Нет	N	N	↑	N или ↓	↓↓	↓	↑↑	↓↓	N
Первичная надпочечниковая недостаточность	Тяжелая, проявляется при голодании	↑↑	N	Нет	N	N	↑	N или ↓	↓↓	↓	↑↑	↓↓	N
Гликогеноз типа I	Тяжелая, стойкая	↑	N	Выраженная	↑↑	↑↑	Отсутствует	Отсутствует	↓↓	↓	↑↑	↑↑	↑↑
Гликогеноз типа III	Умеренная, проявляется при голодании	↑↑	N	Умеренная	N	N	↑	Отсутствует	↓↓	↓	↑↑	↓↓	N
Гликогеноз типа VI	Легкая или умеренная	↑↑	N	Умеренная	N	N	N или ↓	Отсутствует	↓	↓	↑↑	↓↓	N
Недостаточность фруктозо-1,6-бисфосфатазы	Тяжелая, проявляется при голодании	↑↑↑	N	Выраженная	↑↑	↑↑	↑	Отсутствует	↓↓	↓	↑↑	↑↑	↑↑

Галактоземия	Тяжелая, после питания молоком или молочными продуктами	N	↑↑↑	Выраженная	N	N	↑	Отсутствует	↓	↓	↑	↓	N
Непереносимость фруктозы	Тяжелая, после употребления фруктозы	N	↑↑↑	Выраженная	N	N	↑	N или ↓	↓	↓	↑	↓	N
Дефицит карнитина	Средней тяжести или тяжелая, проявляется при голодании	N	N	Отсутствует или умеренная	↓	N	↑	Отсутствует или ↓	↓	↓	↓	N	N или ↑

N — норма, ↑ — умеренное повышение, ↑↑ — значительное повышение, ↑↑↑ — очень сильное повышение, ↓ — умеренное снижение, ↓↓ — значительное снижение.

Глава 34. Гипогликемия у взрослых

Условия взятия крови	Концентрация глюкозы, ммоль/л	
	В плазме	В крови
Натощак	< 3,3	< 2,8
Через 3—4 ч после еды или после приема глюкозы	< 2,8	< 2,2

Гормон	Начало секреции	Начало действия	Эффекты
Адреналин, норадреналин	Быстрое	Быстрое	Подавляет утилизацию глюкозы мышцами; усиливает глюконеогенез в печени; стимулирует секрецию глюкагона; подавляет секрецию инсулина; стимулирует гликогенолиз в печени ^(а)
Глюкагон	Быстрое	Быстрое	Усиливает гликогенолиз и глюконеогенез в печени
Кортизол	Отсроченное	Обычно немедленное	Усиливает глюконеогенез в печени; подавляет утилизацию глюкозы мышцами
СТГ	Отсроченное	Отсроченное	Подавляет утилизацию глюкозы мышцами; усиливает

		глюконеогенез в печени ^(б)
(а) Только норадреналин.		
(б) Не доказано.		

Таблица 34.3. Клинические проявления гипогликемии

Адренергические (обусловлены активацией вегетативной нервной системы; могут возникать при быстром падении концентрации глюкозы)

Слабость
Потливость
Тахикардия
Сердцебиение
Тремор
Повышенная возбудимость
Раздражительность
Покалывание губ и пальцев
Чувство голода
Тошнота
Рвота

Неврологические (обусловлены нарушением функции ЦНС; возникают при значительном снижении концентрации глюкозы)

Головная боль
Гипотермия
Нарушения зрения
Психическая заторможенность
Оглушенность
Амнезия
Судороги
Кома

Таблица 34.4. Гипогликемия у взрослых: причины и дифференциальный диагноз

Гипогликемия голодания

Голодание
Лекарственная гипогликемия
 Инсулин
 Пероральные сахаропонижающие средства
 Салицилаты, пентамидин, пропранолол
 Ингибиторы МАО, окситетрациклин, дизопирамид, хинин
Алкогольная гипогликемия
Инсулинома
Опухоли, не содержащие бета-клетки (см. табл. 34.5)
Тяжелая печеночная недостаточность
Надпочечниковая недостаточность
Почечная недостаточность
Другие причины

Аутоантитела к инсулину^(б)
Аутоантитела к рецептору инсулина
Сепсис
Тропическая малярия

Реактивная гипогликемия

Идиопатическая реактивная гипогликемия
Нарушение толерантности к глюкозе
Пострезекционная гипогликемия
Надпочечниковая недостаточность^(а)
Инсулинома^(а)
Аутоантитела к инсулину^(б)

(а) Чаще проявляется как гипогликемия голодания.

(б) Неизвестно, какая именно форма гипогликемии преобладает.

Таблица 34.5. Опухоли, не содержащие бета-клетки, но вызывающие гипогликемию

Крупные мезенхимные опухоли (~ 50%)
Мезотелиома
Фибросаркома
Нейрофиброма
Нейрофибросаркома
Веретеночклеточная саркома
Лейомиосаркома
Рабдомиосаркома
Гепатоцеллюлярный рак (~ 25%)
Рак надпочечников (5—10%)
Опухоли ЖКТ (5—10%)
Лимфомы (5—10%)
Прочие опухоли (редко)
Опухоли почек
Злокачественные новообразования легких
Рак легкого
Карциноид бронхов

Таблица 34.6. Питание больного в день пробы на толерантность к смешанным углеводам

Завтрак (если пробу начинают вскоре после пробуждения больного)

1. Булочка с глазурью, весом 70—85 г, либо 3 ломтика поджаренного хлеба (35 г полисахаридов); 250—300 мл яблочного или апельсинового сока (37 г моно- и дисахаридов), или
2. 1,5 чашки любых хлопьев (например, кукурузных) без сахара, изюма и др. добавок (30—40 г полисахаридов); 110—115 г обезжиренного молока (6 г моно- и дисахаридов); 250—300 мл яблочного или апельсинового сока (37 г моно- и дисахаридов), или
3. 1 тарелка овсяной каши без сахара (30 г полисахаридов); 110—115 г обезжиренного молока (6 г моно- и дисахаридов); 250—300 мл яблочного или апельсинового сока (37 г моно- и дисахаридов).

Второй завтрак (если больной уже позавтракал за 4—5 ч до обследования)

1. Два бутерброда (30 г полисахаридов); три крекера (8 г полисахаридов); 110—115 мл сока или кока-колы (37 г моно- и дисахаридов), или
2. 1 тарелка макарон (30 г полисахаридов); 1/2 чашки томатного сока (5 г моно-, ди- и полисахаридов); 110—115 мл сока или кока-колы (37 г моно- и дисахаридов), или
3. 170 г жареной картошки (30 г полисахаридов); 1 тарелка сырых овощей (5 г полисахаридов); 110—115 мл сока или кока-колы (37 г моно- и дисахаридов)

Рисунок 34.1. Изменения концентраций глюкозы (А) и инсулина (Б) в плазме на протяжении 16 ч у людей с нормальной толерантностью к глюкозе. Завтрак, обед и ужин содержали равное количество углеводов. Стрелками отмечено время приема пищи. В опыте участвовали 8 человек с нормальным весом (сплошные линии) и 9 человек с ожирением (пунктирные линии).

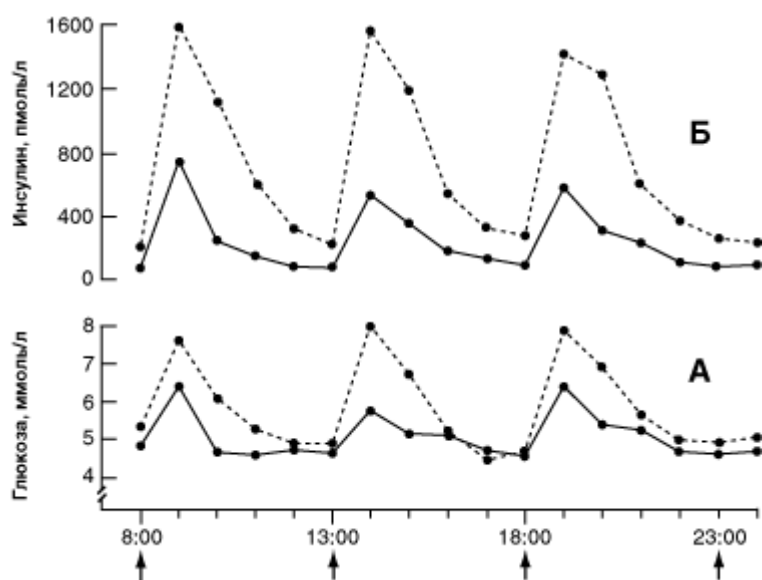


Рисунок 34.2. Изменения отношения (концентрация инсулина, пмоль/л)/(концентрация глюкозы, ммоль/л) при длительном голодании. А — здоровые люди, Б — больные с инсулиномой. Кровь из вены брали сразу после пробуждения (1) и в конце периода голодания (2).

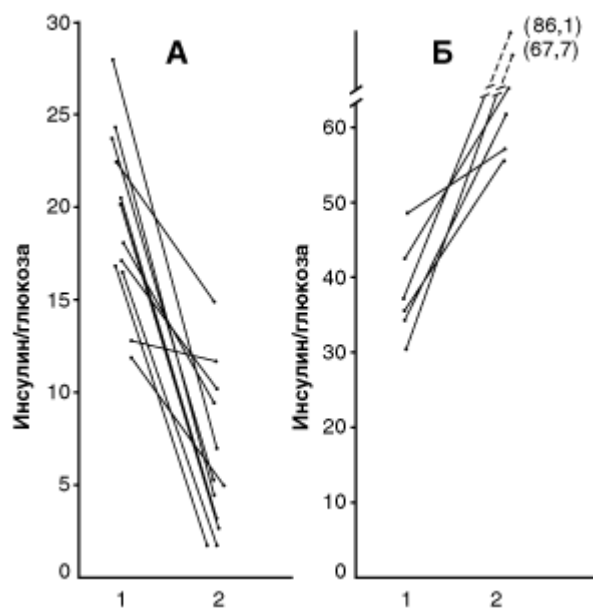
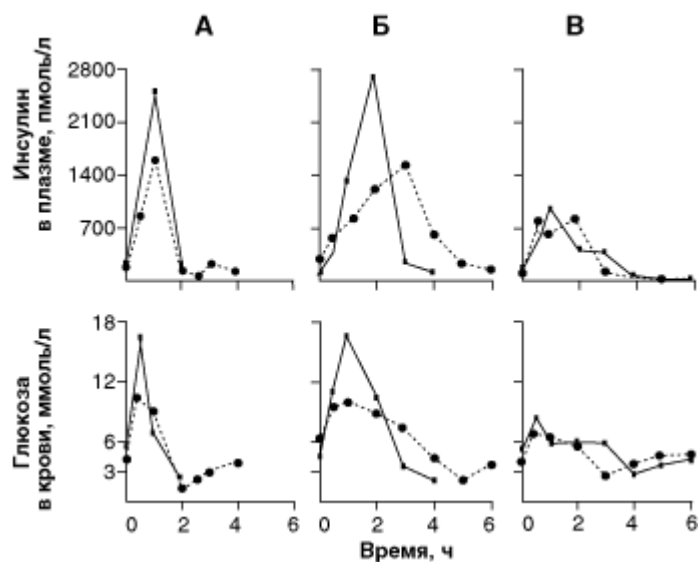


Рисунок 34.3. Изменения концентраций глюкозы в крови и инсулина в плазме после приема 100 г глюкозы. А — пострезекционная гипогликемия, Б — нарушение толерантности к глюкозе, В — идиопатическая реактивная гипогликемия. В каждом случае обследовали двух больных.



Глава 35. Дислипидемии

Таблица 35.1. Биохимическая характеристика липопротеидов человека

Свойства	Хиломикроны	ЛПОНП	ЛППП	ЛПНП	ЛПВП
Размер частиц, нм	75—1200	40—70	25—35	22—28	5—12
Плотность, г/см ³	< 0,98	0,98— 1,006	1,006— 1,019	1,019— 1,063	1,063—1,210
Подвижность при электрофорезе в агарозном геле	Остаются на старте	Пре-бета	Медленная пре-бета	Бета	Альфа
Состав, %					
Холестерин	3—7	20—30	30—50	51—58	18—25
Триглицериды	80—95	50—65	30—40	4—10	3—7
Фосфолипиды	3—6	15—20	20—25	18—24	24—32
Белок	1—2	6—10	10—15	18—22	45—55
Апопротеины	B48, AI, AII, AIV, CI, CII, CIII, E	B100, CI, CII, CIII, E	B100, E	B100	AI, AII, AIV, CI, CII, CIII, E
Место образования или источник	Тонкая кишка, липиды пищи	Печень, тонкая кишка	ЛПОНП	ЛПОНП, ЛППП	Тонкая кишка, печень
Атерогенность	Не доказана	Не доказана	Весьма вероятна	Доказана	Антиатерогенные вещества

Таблица 35.2. Диагностика, профилактика и лечение гиперхолестеринемии

Уровни холестерина

Нормальный

Общий холестерин: < 200 мг%

Холестерин ЛПНП: < 130 мг%

Пограничный

Общий холестерин: 200—239 мг%

Холестерин ЛПНП: 130—159 мг%

Повышенный

Общий холестерин: ≥ 240 мг%

Холестерин ЛПНП: ≥ 160 мг%

Задачи лечебно-профилактических мероприятий

У больных без ИБС или двух любых факторов риска ИБС^(а) (кроме повышенного уровня холестерина)

Снизить уровень общего холестерина до значений < 240 мг%

Снизить уровень холестерина ЛПНП до значений < 160 мг%

У больных с ИБС или с двумя любыми факторами риска ИБС^(а)

Снизить уровень общего холестерина до значений < 200 мг%

Снизить уровень холестерина ЛПНП до значений < 130 мг%

Показания к медикаментозному лечению

У больных без ИБС или двух любых факторов риска ИБС^(а)

Общий холестерин ≥ 270 мг%

Холестерин ЛПНП ≥ 190 мг%

У больных с ИБС или с двумя любыми факторами риска ИБС^(а)

Общий холестерин ≥ 240 мг%

Холестерин ЛПНП ≥ 160 мг%

(а) Факторы риска: мужской пол, раннее развитие ИБС в семейном анамнезе (до 55 лет у одного из родителей либо у брата или сестры), курение, артериальная гипертония, уровень холестерина ЛПВП < 35 мг%, сахарный диабет, цереброваскулярные заболевания или окклюзия периферических сосудов в семейном анамнезе, ожирение (избыточный вес превышает 30%).

Отчет комиссии экспертов Национальной Программы по выявлению, классификации и лечению гиперхолестеринемии у взрослых в США (Arch. Intern. Med. 148:36—69, 1988).

Таблица 35.3. Фенотипы липопротеидов при гиперлиппротеидемиях

Фено тип	Хиломикроны	Остаточные компоненты хиломикронов	ЛПОНП	ЛППП	ЛПНП
I	↑	N	N	N	N
IIa	N	N	N	N	↑
IIb	N	N	↑	N	↑
III	N	↑	N	↑	N
IV	N	N	↑	N	N
V	↑	N	↑	N	N

N — норма, ↑ — повышение.

Таблица 35.4. Первичные гиперлиппротеидемии

Заболевание	Генетические и молекулярные дефекты	Повышен уровень	Липиды плазмы		Фенотип липопротеидов	Распространенность
			Холестерин	Триглицериды		
Семейная гиперхолестеринемия	Мутации гена рецептора ЛПНП	ЛПНП	↑↑↑	N	IIa	1:500
		ЛПНП, ЛППП, ЛПОНП	↑↑↑	N или ↑	IIb	?
Семейный дефект апопротеина B100	Мутация гена апопротеина B100	ЛПНП	↑↑	N	IIa	1:500
Семейная дисбеталипопротеидемия	Мутации гена апопротеина E	ЛППП, остаточных компонентов хиломикронов	↑	↑	III	1:10 000
Семейная гипертриглицеридемия	Неизвестны	ЛПОНП	N или ↑	↑↑	IV	1:500
Семейная гиперлипопротеидемия с фенотипом V	Разные дефекты или их комбинации	ЛПОНП, хиломикронов	N или ↑	↑↑↑	V	?
Семейная недостаточность липопротеидлипазы	Недостаточность липопротеидлипазы, дефицит апопротеина СII	Хиломикронов	N или ↑	↑↑↑	I	Очень редко
Семейная смешанная гиперлипопротеидемия	Избыточная продукция апопротеина B100	ЛПНП, ЛПОНП, ЛППП	N или ↑	N или ↑	IIa, IIb, IV, V	1:250

N — норма, ↑ — небольшое повышение, ↑↑ — умеренное повышение, ↑↑↑ — значительное повышение.

(а) Среди населения.

Таблица 35.5. Влияние образа жизни на содержание липидов

Фактор	Холестерин ЛПНП	Холестерин ЛПВП	Триглицериды
Снижение веса	±	↑	↓
Пищевые жиры			

Насыщенные жирные кислоты	↑	↓	±
Полиненасыщенные жирные кислоты	↓	±, ↓	±
Мононенасыщенные жирные кислоты	↓	±	±
Клетчатка	↓	↑	↓
Алкоголь	±	↑	↑
Физическая нагрузка	±	↑	↓
Курение	±	↓	±
↑ — повышение, ↓ — снижение, ± — изменения незначительны.			

Таблица 35.6. Диета для снижения уровня холестерина ЛПНП

Компонент диеты	Первый этап диетотерапии (% общей калорийности)	Второй этап диетотерапии (% общей калорийности)
Насыщенные жирные кислоты	< 10	< 7
Полиненасыщенные жирные кислоты	< 10	< 10
Мононенасыщенные жирные кислоты	10—15	10—15
Общее содержание жиров	< 30	< 30
Углеводы	50—60	50—60
Белки	10—20	10—20
Холестерин, мг%	< 300	< 200

Таблица 35.7. Медикаментозное лечение дислиппротеидемий

Препарат	Механизм действия	Изменения концентраций, %			Суточная доза	Побочные эффекты
		Холестерин ЛПНП	Холестерин ЛПВП	Триглицериды		

Секвестранты желчных кислот	Усиливают экскрецию холестерина	↓ 10—30	Не влияют	Не влияют или ↑		Метеоризм, запоры
Холестирамин					8—24 г	
Колестипол					10—30 г	
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы	Усиливают катаболизм ЛПНП и ЛППП; подавляют синтез холестерина	↓ 20—60	↑ 5—10	↓ 10—30		Нарушения функции печени, повышение активности КФК
Аторвастатин					10—80 мг	
Ловастатин					10—80 мг	
Правастатин					5—40 мг	
Симвастатин					5—40 мг	
Флувастатин					20—80 мг	
Церивастатин					100—300 мкг	
Никотиновая кислота	Подавляет липолиз и синтез ЛПОНП	↓ 10—30	↑ 10—30	↓ 20—30	1—8 г	Приливы, зуд, тошнота, изжога, понос, гиперурикемия, нарушение толерантности к глюкозе
Производные фиброевой кислоты	Подавляют синтез ЛПОНП; усиливают окисление свободных жирных кислот; стимулируют липопротеидлипазу	↓ 10—15	↑ 10—30	↓ 30—50		Тошнота, понос, метеоризм, желчнокаменная болезнь, повышение активности аминотрансфераз, миалгия
Безафибрат					600 мг	
Гемфиброзил					1,2 г	

Клофибрат					2 г	
Фенофибрат					200 мг	
Ципрофибрат					100 мг	
Этофибрат					500 мг	
Пробукол	Ускоряет катаболизм ЛПНП в печени; подавляет перекисное окисление липидов; препятствует образованию ксантомных клеток	↓ 10—15	↓ 20—30	Не влияют	1 г	Понос
↓ — снижение, ↑ — повышение.						

Таблица 35.8. Схемы комбинированной гиполипидемической терапии

А. Снижение уровня холестерина ЛПНП

1. Секвестрант желчных кислот + ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы
2. Секвестрант желчных кислот + никотиновая кислота
3. Ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы + никотиновая кислота
4. Секвестрант желчных кислот + пробукол

Б. Снижение уровня триглицеридов (если он постоянно > 500 мг%)

1. Гемфиброзил + никотиновая кислота
2. Гемфиброзил + никотиновая кислота + рыбий жир

В. Лечение смешанной гиперлиппротеидемии

1. Секвестрант желчных кислот + гемфиброзил
2. Ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы + гемфиброзил
3. Ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы + никотиновая кислота

Глава 36. Принципы диагностики и лечения наследственных нарушений обмена веществ

Таблица 36.1. Классификация наследственных нарушений обмена веществ

- Нарушения метаболизма малых молекул
 - Нарушения метаболизма аминокислот
 - Нарушения метаболизма органических кислот
 - Нарушения метаболизма углеводов
- Лизосомные болезни накопления
 - Мукополисахаридозы
 - Сфинголипидозы
 - Олигосахаридозы
- Нарушения энергетического обмена

Нарушения окисления
Нарушения синтеза и распада жирных кислот
Гликогенозы
Пероксисомные болезни
Нарушения транспорта молекул
Нарушения обмена пуринов и пиримидинов
Дефекты рецепторов

Таблица 36.2. Признаки наследственных нарушений обмена веществ

Клинические проявления

Тяжелое, угрожающее жизни состояние новорожденного
Задержка физического развития
Задержка психического развития
Отсутствие прибавки в весе
Желудочно-кишечные нарушения
Одышка
Неврологические и поведенческие отклонения
Необычные запахи
Спланхномегалия
Глазные симптомы
Изменения кожи
Периодичность появления симптомов

Лабораторные данные

Моча: кетоновые тела; восстанавливающие моносахариды
Кровь: панцитопения, ацидоз, гипогликемия, кетонемия

Семейный анамнез

Близкородственный брак
Сходные наследственные заболевания

Таблица 36.3. Лабораторные исследования при подозрении на наследственное нарушение обмена веществ

Общедоступные исследования

Глюкоза в крови или плазме
Кетоновые тела в плазме и моче
рН крови, бикарбонат
Лактат и пируват в плазме
Аммиак в плазме

Специальные исследования

Метаболиты в моче
Аминокислоты в моче
Аминокислоты в плазме
Органические кислоты в моче
Карнитин в плазме

Таблица 36.4. Диагностика лизосомных болезней накопления

Гликозаминогликаны в моче
Хроматография ди- и олигосахаридов мочи
Биопсия кожи или конъюнктивы
Исследование лизосомных ферментов в плазме

Таблица 36.5. Коррекция наследственных нарушений обмена веществ

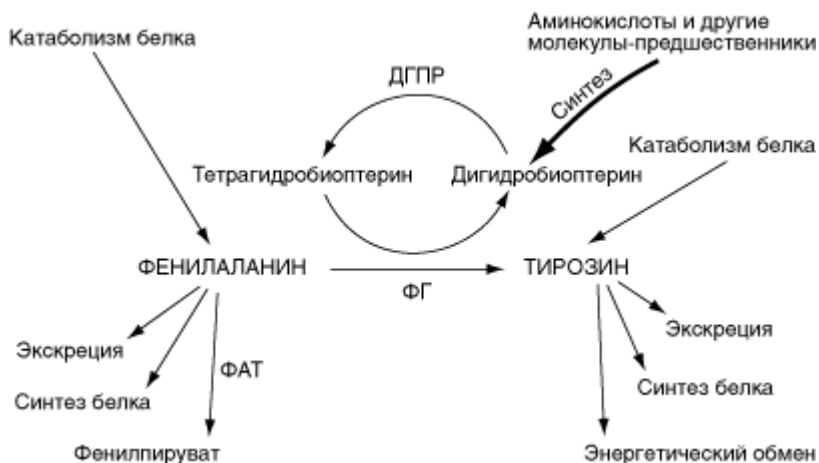
Коррекция метаболитов

Ограничение субстрата
Восполнение продукта
Направление субстрата на другой путь метаболизма

Коррекция ферментов

Восполнение кофермента (витамина)
Стимуляция фермента
Восполнение фермента
 Трансплантация
 Введение фермента
Генотерапия

Рисунок 36.1. Упрощенная схема метаболизма фенилаланина у человека. ДГПР — дигидроптеридинредуктаза, ФАТ — фенилаланинаминотрансфераза, ФГ — фенилаланингидроксилаза.



Глава 37. Гликогенозы

Таблица 37.1. Классификация, биохимическая и генетическая характеристика гликогенозов

Тип и синонимы	Дефектный фермент	Наследование	Ткани или клетки, в которых выявляется дефект					Структура и особенность накопления гликогена
			Печень	Мышцы	Эритроциты	Лейкоциты	Фибробласты	

0 (недостаточность гликогенсинтетазы)	Гликогенсинтетаза	Аутосомно-рецессивное	+						Нормальная структура, пониженное содержание
I (болезнь Гирке, гепаторенальный гликогеноз)	Ферментная система печени, превращающая глюкозо-6-фосфат в глюкозу; тип Ia: глюкозо-6-фосфатаза, тип Ib: глюкозо-6-фосфат-транслоказа	Аутосомно-рецессивное	+						Нормальная структура, повышенное содержание
II (болезнь Помпе)	Лизосомная альфа-D-глюкозидаза	Аутосомно-рецессивное	+	+		±	+		Нормальная структура, повышенное содержание, гликоген накапливается в лизосомах
III (болезнь Форбса, болезнь Кори, болезнь остаточного декстрина)	Амило-1,6-глюкозидаза, 4-альфа-D-глюканотрансфераза (?)	Аутосомно-рецессивное	+	+	+	+	+		Короткие боковые цепи, повышенное содержание
IV (болезнь Андерсен, амилопектиноз)	1,4-альфа-глюкан-ветвящий фермент	Аутосомно-рецессивное	+	+	+	+	+		Удлиненные боковые цепи, нормальное содержание
V (болезнь МакАрдля, недостаточность мышечной фосфорилазы)	Фосфорилаза в мышцах	Аутосомно-рецессивное		+					Нормальная структура, умеренно повышенное содержание
VI (болезнь Герса)	Фосфорилаза в печени	Аутосомно-рецессивное	+		+	+			Нормальная структура, повышенное содержание
VII (болезнь Таруи)	Мышечная фосфофруктокиназа	Аутосомно-рецессивное		+	+	+	+		Нормальная структура, повышенное содержание
IXa	Киназа фосфорилазы	Аутосомно-рецессивное	+	±	+	+			Нормальная структура, повышенное содержание

IXb	Альфа-субъединица киназы фосфорилазы	Сцепленное с полом	+		±	±	±	Нормальная структура, повышенное содержание
-----	--------------------------------------	--------------------	---	--	---	---	---	---

Таблица 37.2. Характеристика гликогенозов, сопровождающихся гипогликемией голодания

Тип	Клинические проявления	Биохимические признаки	Реакция на глюкагон
0	Задержка роста, гепатомегалии нет	Тяжелая гипогликемия и кетоацидоз натошак; гипергликемия и лактацидоз после еды	Во время голодания глюкагон не повышает уровень глюкозы; после еды глюкагон повышает уровень глюкозы и снижает уровень лактата
Ia и Ib	Гепатомегалия, ацидоз, гипервентиляция, увеличение почек, задержка роста, кровоточивость, ксантоматоз, задержка полового развития, подагра, аденома печени и печеночноклеточный рак; у взрослых — почечная недостаточность и хроническая железодефицитная анемия; при гликогенозе типа Ib — нейтропения, рецидивирующие инфекции, воспалительные заболевания кишечника	Тяжелая гипогликемия голодания, особенно у грудных детей; лактацидоз, гиперурикемия, выраженная гипертриглицеридемия, умеренная гиперхолестеринемия, небольшое повышение активности печеночных аминотрансфераз, нарушение функции тромбоцитов	Уровень глюкозы не повышается или повышается незначительно; лактацидоз усиливается
III	Гепатомегалия, гипервентиляция, кетоацидоз, иногда спленомегалия, задержка роста и полового развития, миопатия; почки не увеличены; у некоторых больных — кардиомегалия	После длительного голодания — умеренная или тяжелая гипогликемия с кетоацидозом; нормальный уровень лактата и мочевой кислоты натошак, легкая или умеренная гиперлиппротеидемия, повышение активности печеночных аминотрансфераз	Через 2 ч после приема богатой углеводами пищи глюкагон вызывает повышение уровня глюкозы. Если голодание продолжается больше 2 ч, уровень глюкозы после введения глюкагона не повышается или повышается незначительно; уровень лактата не повышается
VI, IXa, IXb	Гепатомегалия; иногда задержка роста и физического развития; с возрастом клинические проявления постепенно исчезают; у подростков размеры печени нормализуются. У взрослых симптомы отсутствуют	Гипогликемия голодания отсутствует или слабо выражена; нормальные уровни лактата и мочевой кислоты; иногда легкая гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия и повышение активности аминотрансфераз	Повышение уровня глюкозы и снижение уровня лактата

Рисунок 37.1. Упрощенная схема метаболизма гликогена. 1 — гексокиназа (глюкокиназа), 2 — глюкозо-6-фосфатаза, 3 — фосфоглюкомутаза, 4 — глюкозо-1-фосфат-уридилтрансфераза, 5 — гликогенсинтетаза, 6 — 1,4-альфа-глюкан-ветвящий фермент, 7 — фосфорилаза, 8 — амило-1,6-глюкозидаза.



Глава 38. Инсулинозависимый сахарный диабет: этиология, патогенез и принципы терапии

Таблица 38.1. Классификация и характеристика препаратов человеческого инсулина				
Группа	Разновидности	Начало действия	Пик действия, ч	Длительность действия, ч
Препараты сверхкороткого действия	Лизпро-инсулин	5—10 мин	0,5—2,5	3—4
Препараты короткого действия	Человеческий инсулин короткого действия	30 мин	1—4	5—8
Препараты средней длительности действия	Человеческий инсулин НРН	1—3 ч	6—12	18—26
	Человеческий инсулин ленте	1—3 ч	6—12	18—26
	Человеческий инсулин семиленте	1—3 ч	6—12	18—26
Препараты длительного действия	Человеческий инсулин ультраленте	4—8 ч	14—20	20—36
Комбинированные препараты ^(a)	Комбинированный человеческий	30 мин	Зависит от соотношения	

	инсулин		КОМПОНЕНТОВ
(а) Это смеси человеческих инсулинов короткого действия и средней длительности действия в разных соотношениях.			

Глава 39. Инсулинозависимый сахарный диабет: диагностика и лечение

Таблица 39.1. Оценка результатов перорального теста на толерантность к глюкозе			
А. Оценка результатов классического двухчасового перорального теста на толерантность к глюкозе у мужчин и небеременных женщин по критериям Американской диабетической ассоциации (1998 г.)			
Состояние	Концентрация глюкозы в плазме, ммоль/л		
	Натощак	Через 30, 60, 90 мин после приема глюкозы	Через 120 мин после приема глюкозы
Норма	< 6,1	< 11,1 (во всех пробах)	< 7,8
Нарушение толерантности к глюкозе	6,1—6,69	≥ 11,1 (хотя бы в одной пробе)	7,8—11,09
Сахарный диабет	≥ 7,0	≥ 11,1 (хотя бы в одной пробе)	≥ 11,1
Б. Оценка результатов упрощенного двухчасового перорального теста на толерантность к глюкозе у мужчин и небеременных женщин по критериям Американской диабетической ассоциации (1998 г.)			
Состояние	Концентрация глюкозы в плазме или в капиллярной крови через 2 ч после приема глюкозы, ммоль/л		
Норма	< 7,8		
Нарушение толерантности к глюкозе	7,8—11,09		
Сахарный диабет	≥ 11,1		
В. Оценка результатов упрощенного двухчасового перорального теста на толерантность к глюкозе у мужчин и небеременных женщин по критериям ВОЗ (1985 г.)			
Состояние	Концентрация глюкозы, ммоль/л		
	Венозная кровь	Капиллярная кровь	Плазма
Норма			

Натощак	$\leq 5,6$	$\leq 5,6$	$\leq 6,4$
Через 2 ч после приема глюкозы	$< 6,7$	$< 7,8$	$< 7,8$
Нарушение толерантности к глюкозе			
Натощак	$< 6,7$	$< 6,7$	$< 7,8$
Через 2 ч после приема глюкозы	6,7—10,0	7,8—11,1	7,8—11,1
Сахарный диабет			
Натощак	$\geq 6,7$	$\geq 6,7$	$\geq 7,8$
Через 2 ч после приема глюкозы	$\geq 10,0$	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$

Таблица 39.2. Режимы самостоятельного контроля уровня глюкозы в крови^(а)

Режим	Уровень глюкозы измеряют перед							
	завтраком	вторым завтраком	обедом	полдником	ужином	последним приемом пищи или перед сном	23:00—24:00	3:00—4:00
Ежедневный	+		+		+	+		
1 раз в 8 сут	+		+		+	+		
3 сут подряд ежемесячно ^(б)	+	+	+	+	+	+	+	+

(а) Частый контроль уровня глюкозы в крови дает возможность оценить правильность лечения и при необходимости корректировать дозы инсулина. Для этого обязательно нужно записывать результаты измерений.

(б) При плохом самочувствии или сопутствующих заболеваниях определяют уровень глюкозы не реже 8 раз в сутки, а иногда и чаще. **Если уровень глюкозы превысит 13 ммоль/л, измеряют уровень кетоновых тел в моче.**

Таблица 39.3. Типовая форма рекомендаций по коррекции доз инсулина короткого действия

Уровень глюкозы, ммоль/л	Дозы инсулина короткого действия ^(а)			
	Перед завтраком	Перед обедом	Перед ужином	Перед последним приемом

				пищи или перед сном
0—3,3	...ед	...ед	...ед	...ед
3,4—5,5	...ед	...ед	...ед	...ед
5,6—8,3	...ед	...ед	...ед	...ед
8,4—11,1	...ед	...ед	...ед	...ед
11,2—13,9 ⁽⁶⁾	...ед	...ед	...ед	...ед
14,0—16,6 ⁽⁶⁾	...ед	...ед	...ед	...ед
16,7—19,4 ⁽⁶⁾	...ед	...ед	...ед	...ед
19,5—22,2 ⁽⁶⁾	...ед	...ед	...ед	...ед
22,3—25,0 ⁽⁶⁾	...ед	...ед	...ед	...ед
25,1—27,8 ⁽⁶⁾	...ед	...ед	...ед	...ед
> 27,8 ⁽⁶⁾	...ед	...ед	...ед	...ед
Инсулин средней длительности действия ^(а)	...ед	...ед	...ед	...ед

Поправка на гликемический индекс пищи^(в)

Если Вы собираетесь есть пищу с высоким гликемическим индексом (изделия из кукурузы, булочки, картофель, блюда китайской кухни, макароны, пиццу, гамбургеры), надо **увеличить дозу инсулина на ... ед^(а)**.

Поправка на физическую активность

Если Вам пришлось затратить большие физические усилия или если в ближайшее время предстоит физическая нагрузка, надо **уменьшить дозу инсулина на ... ед^(а) или лишний раз поесть.**

Если вы плохо себя чувствуете или заболели

1. Взвешивайтесь не реже 3 раз в сутки. Потеря веса указывает на обезвоживание. Если вес снизился, потребляйте побольше подсоленной жидкости (супов или бульонов).

2. Каждые 2—4 ч проверяйте мочу на кетоновые тела. Наличие кетоновых тел при высоком уровне глюкозы в крови означает, что Вы нуждаетесь в большем количестве инсулина.

3. Дополнительная суточная доза инсулина составляет 10—20% суточной дозы, которая требуется для поддержания уровня глюкозы в крови около 5,6 ммоль/л.

Дополнительную дозу инсулина распределяют поровну на 8 инъекций. Инъекции делают круглосуточно, каждые 3 ч.

Если уровень глюкозы в крови > **13,3 ммоль/л, но кетоновых тел в моче нет**, то суточную дозу инсулина увеличивают на **10%**.

Если уровень глюкозы в крови $> 13,3$ ммоль/л и кетоновые тела в моче есть, то суточную дозу инсулина увеличивают на **20%**.

4. Если Ваше состояние не улучшилось, уровень глюкозы в крови не снизился, кетоновые тела не исчезли из мочи, появилась рвота, вес продолжает снижаться и Вы не знаете, что делать дальше, **обратитесь к врачу.**

5. При сопутствующих заболеваниях инсулин действует на ткани слабее, чем обычно (даже если Вы едите меньше, чем всегда), поэтому нужно увеличить дозу инсулина.

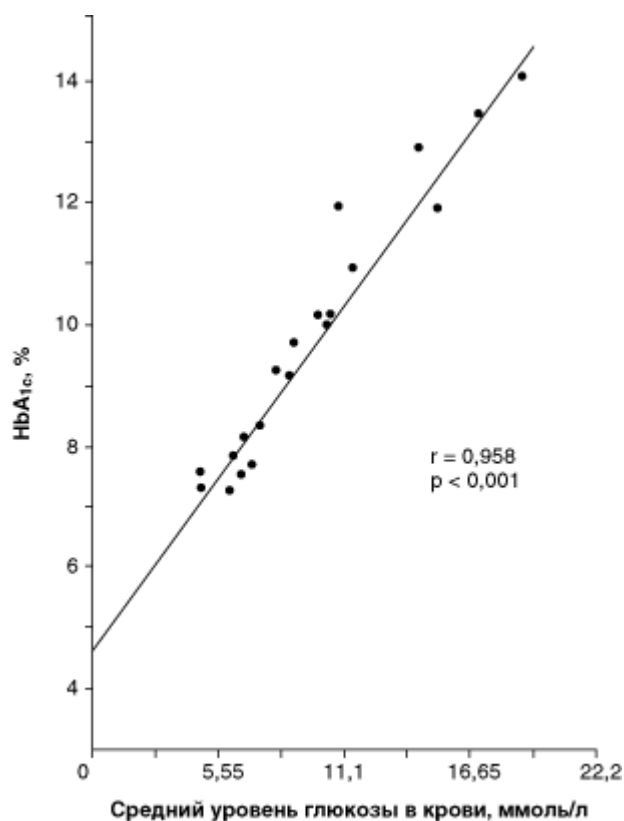
6. В редких случаях сопутствующее заболевание может вызвать падение уровня глюкозы в крови ниже 5,6 ммоль/л. В таких случаях надо уменьшить дозу инсулина.

(а) Заполняет врач с учетом веса, особенностей питания и физической активности больного.

(б) Если уровень глюкозы в крови поднимется до этих величин, обязательно измерьте уровень кетоновых тел в моче.

(в) Нужно объяснить больному, что такое гликемический индекс (см. гл. 39 п. XIII.Г).

Рисунок 39.1. Зависимость между уровнем гликозилированного гемоглобина A (HbA_{1c}) и уровнем глюкозы в крови. D Nathan, Glycosylated hemoglobin; what it is and how to use it. Clin Diab 1:1, 1983.



Глава 40. Диабетический кетоацидоз и гиперосмолярная кома

Таблица 40.1. Потери жидкости и электролитов при диабетическом кетоацидозе

	Физиологические потребности	Потери
Вода	1500—2000 мл/м ²	100 мл/кг (60—100 мл/кг)

Натрий	45 мэкв/м ²	6 мэкв/кг (5—13 мэкв/кг)
Калий	35 мэкв/м ²	5 мэкв/кг (4—6 мэкв/кг)
Хлорид	30 мэкв/м ²	4 мэкв/кг (3—9 мэкв/кг)
Фосфор ^(а)	10 мэкв/м ²	3 мэкв/кг (2—5 мэкв/кг)
Магний ^(б)		0,5—1,5 мэкв/кг

(а) 1 ммоль/л = 1,8 мэкв/л = 3,1 мг%.

(б) 1 ммоль/л = 2 мэкв/л = 2,4 мг%.

MA Sperling, Diabetic ketoacidosis. *Pediatr Clin North Am* 31:596, 1984.

Таблица 40.2. Схема лечения диабетического кетоацидоза

Время, ч	Назначения
Жидкости	
0—2	<p>А. Взрослые: 0,9% NaCl со скоростью 1 л/ч. Дети: 0,9% NaCl в дозе 500 мл/м²</p> <p>Б. 0,9% NaCl можно вводить и дольше, до стабилизации основных физиологических показателей</p> <p>В. При уровне натрия в сыворотке > 150 мэкв/л в зависимости от степени гипернатриемии можно использовать 0,45; 0,6; 0,7% NaCl</p>
2—48	<p>А. Можно перейти на 0,45% NaCl; некоторые эндокринологи рекомендуют применять в первые 2—12 ч более концентрированные инфузионные растворы (0,6% или 0,7% NaCl)</p> <p>Б. На более поздних этапах лечения по мере устранения дегидратации можно применять 0,18; 0,23; 0,3% NaCl</p> <p>В. Скорость инфузии</p> <p>1. Взрослые: по мере устранения дегидратации скорость инфузии уменьшают примерно до 500 мл/ч в зависимости от клинической картины и имеющихся потерь жидкости</p> <p>2. Дети:</p> <p>а. Объем инфузионного раствора рассчитывают, исходя из того, что общая потребность в жидкости составляет 4000 мл/м²/сут</p> <p>б. Объем инфузионного раствора рассчитывают как сумму физиологической потребности в жидкости (1500—2000 мл/м²/сут) и дефицита жидкости (10% физиологической потребности). Этот объем нужно возместить за 48 ч. Этот вариант инфузионной терапии дает большую свободу маневра и позволяет индивидуализировать лечение</p> <p>3. Значительные потери жидкости (как с мочой, так и через ЖКТ) требуют восполнения</p> <p>Г. При уровне глюкозы в крови ≤ 14 ммоль/л к инфузионному раствору добавляют 5% глюкозы</p>

Калий	
0—2	<p>А. Надо дождаться результатов определения уровня калия в сыворотке</p> <p>Б. При симптомах гипокалиемии (изменения ЭКГ, кишечная непроходимость, гипорефлексия) в инфузионный раствор добавляют КСI</p> <p>1. Взрослые: КСI вводят в/в со скоростью 20—40 мэкв/ч. Может потребоваться большая скорость инфузии:</p> <p>а. если уровень калия в сыворотке < 2,5 мэкв/л, скорость составляет 60 мэкв/ч;</p> <p>б. если уровень калия в сыворотке < 2,0 мэкв/л, скорость составляет 80 мэкв/ч</p> <p>Следят за ЭКГ и часто определяют уровень калия в сыворотке.</p> <p>При анурии калий вводят, только если есть тяжелая гипокалиемия. КСI вводят в/в в дозе 10—30 мэкв за 1—2 ч. Необходимо следить за ЭКГ и часто определять уровень калия в сыворотке</p> <p>2. Дети: КСI вводят в/в со скоростью 0,5 мэкв/кг/ч</p>
2—8	<p>В зависимости от уровня калия в сыворотке и необходимости одновременно восполнить дефицит калия и фосфора вводят либо КСI, либо фосфат калия. В обоих случаях количество калия составляет 20—40 мэкв/л</p>
8—48	<p>Необходимо часто определять уровень калия в сыворотке, чтобы быстро менять его концентрацию в инфузионном растворе</p>
Фосфаты	
<p>А. На начальных этапах лечения восполнять фосфор обязательно</p> <p>Б. Треть общих потребностей в калии можно компенсировать фосфатом калия в течение 24 ч</p> <p>В. Если фосфат калия недоступен, используют КСI</p> <p>Г. Следят за уровнем кальция, не допуская гипокальциемии</p> <p>Д. При почечной недостаточности фосфаты не назначают</p>	
Бикарбонат	
<p>А. Целесообразно назначить бикарбонат при:</p> <p>1. Угрожающей жизни гиперкалиемии</p> <p>2. Тяжелом ацидозе (рН < 6,9), особенно при шоке, не поддающемся инфузионной терапии</p> <p>3. Тяжелом лактацидозе</p> <p>Б. Если принято решение вводить бикарбонат, надо уменьшить количество натрия в инфузионном растворе на величину, равную содержанию натрия в бикарбонате</p> <p>В. Взрослым вводят 44—50 мэкв за 1—2 ч. Детям вводят 1—2 мэкв/кг</p> <p>Г. Нельзя вводить бикарбонат струйно</p>	
Инсулин	
<p>А. Непрерывная инфузия</p> <p>1. 125 ед инсулина короткого действия разводят в 250 мл 0,9% NaCl, чтобы в 2 мл инфузионного раствора содержалась 1 ед инсулина</p> <p>2. Используют насос с регулируемой скоростью введения</p> <p>3. Скорость: 0,1 ед/кг/ч</p> <p>4. Инфузию продолжают до устранения диабетического кетоацидоза. Улучшение обычно наступает через 8—24 ч</p> <p>Б. В/м инъекции (если не удастся быстро установить инфузионную систему, например из-за спадения вен)</p> <p>1. Взрослые: насыщающая доза — 10—20 ед инсулина короткого действия в дельтовидную мышцу; затем по 5—10 ед каждый час, пока уровень глюкозы в крови не снизится до приемлемого уровня; затем по 5—10 ед каждые 2—4 ч</p>	

2. Дети: 0,25—1 ед/кг в/м каждые 2—4 ч. При легком диабетическом кетоацидозе дозу уменьшают вдвое
 В. Как только уровень глюкозы в крови снизится до 14 ммоль/л, вместо 0,9% NaCl начинают инфузию 5% глюкозы

Общие требования

А. Внимательно следят за основными физиологическими показателями и неврологическими симптомами
 Б. Заводят лист наблюдений. В него записывают результаты всех определений уровня глюкозы в крови и других лабораторных показателей; объемы и состав введенных растворов; потери жидкости; дозы и скорость инфузии инсулина
 В. Для измерения уровня глюкозы в капиллярной крови берут кровь из мочки уха или из пальца вначале каждые 30—60 мин, а затем каждые 2—4 ч
 Г. Другие лабораторные показатели определяют вначале каждые 1—4 ч; после стабилизации состояния больного — реже
 Д. Измеряют уровень калия в сыворотке и регистрируют ЭКГ в отделении II

Справочные сведения:

- Осмоляльность инфузионных растворов: 0,9% NaCl = 308 мосмоль/кг; 0,45% NaCl = 154 мосмоль/кг; 0,9% NaCl с 5% глюкозы = 560 мосмоль/кг; 0,45% NaCl с 5% глюкозы = 406 мосмоль/кг; 5% глюкозы = 250 мосмоль/кг
- Площадь поверхности тела: новорожденные — 0,2—0,3 м²; 10 кг — 0,5 м²; 30 кг — 1,0 м²; 50 кг — 1,5 м²; 70 кг — 1,7 м²
- Расчет осмоляльности плазмы: $2 \times ([Na^+] + [K^+]) + [глюкоза]/18 + АМК/2,8$
- Анионный интервал = $[Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$. Норма: 12 ± 4 мэкв/л
- Расчетная концентрация натрия = $[Na^+] + 1,6 \text{ мэкв/л} \times ([глюкоза] \times 18 - 100) / 100$

Таблица 40.3. Сравнительная характеристика гиперосмолярной комы и диабетического кетоацидоза

Признаки	Гиперосмолярная кома	Диабетический кетоацидоз
Общие	Выраженная дегидратация; ацидоза нет	Выраженный ацидоз и умеренная дегидратация
	Часто коматозное состояние	Коматозное состояние редко
	Гипервентиляции нет	Гипервентиляция
Возраст	Чаще пожилой	Дети и молодые люди
Тип сахарного диабета	Инсулинонезависимый	Инсулинозависимый
Сахарный диабет в анамнезе	У 50%	Почти у всех
Предвестники	За несколько дней или недель	Менее чем за сутки
Неврологические симптомы	Очень часты	Редки
Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания и болезни почек	Примерно у 85%	Примерно у 15%
Лабораторные данные		
Глюкоза в крови, ммоль/л	Обычно > 40	Обычно < 40

Кетоновые тела в сыворотке	N	Выявляются даже при многократном разведении сыворотки
Натрий в сыворотке	N, ↑ или ↓	Обычно ↓
Калий в сыворотке	N или ↑	N, ↑ или ↓
Бикарбонат в сыворотке, мэкв/л	> 16	< 10
Анионный интервал, мэкв/л	10—12	> 12
pH крови	N	< 7,35
Осмоляльность плазмы, мосмоль/кг	> 350	< 350
АМК, мг%	60—90	25—30
Свободные жирные кислоты, мэкв/л	< 1000	> 1500
Последствия		
Тромбоз	Очень часто	Очень редко
Смертность, %	20—50	1—10
Лечение сахарного диабета после выхода из неотложного состояния	Диета или диета в сочетании с пероральными сахаропонижающими средствами	Инсулинотерапия
N — норма, ↑ — повышение, ↓ — снижение. GP Kozak, AR Rolla, Diabetic Comas. In GP Kozak (ed), Clinical Diabetes Mellitus. Philadelphia: Saunders, 1982. P. 132.		

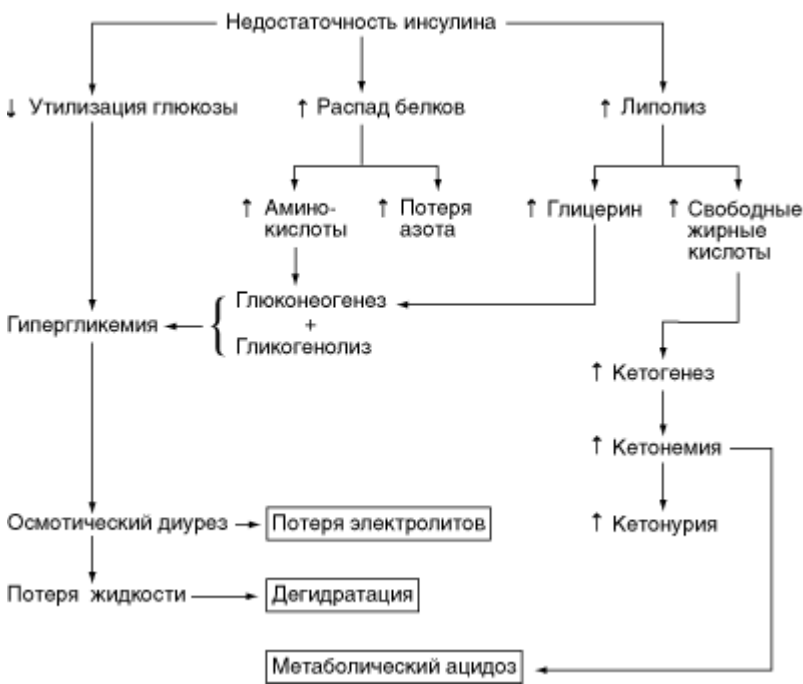
Таблица 40.4. Схема лечения гиперосмолярной комы

	Первоочередные мероприятия	После стабилизации основных физиологических показателей
Жидкости	<ol style="list-style-type: none"> 0,9% NaCl со скоростью 1 л/ч. За 4—6 ч восполняют дефицит натрия (500 мэкв). Каждый час измеряют уровни электролитов 	<ol style="list-style-type: none"> При стабильном АД и достаточном диурезе переходят к инфузии 0,45% NaCl со скоростью 250—500 мл/ч. Когда уровень глюкозы в крови снизится до 14 ммоль/л, к инфузионному раствору добавляют 5% глюкозы. За 12—24 ч восполняют дефицит воды (5—10 л)
Калий	<ol style="list-style-type: none"> Ежечасно измеряют уровень калия в сыворотке При нормальном уровне калия или 	<ol style="list-style-type: none"> Корректируют дозы KCl в соответствии с результатами измерений уровня калия в сыворотке

	при гипокалиемии немедленно начинают инфузию KCl со скоростью 20 мэкв/ч; при олигурии скорость уменьшают вдвое	
Инсулиноterapia	В/в инфузия инсулина короткого действия со скоростью 0,05—0,1 ед/кг/ч. Ежечасно измеряют уровень глюкозы в крови	1. Снижают скорость инфузии до 1—3 ед/ч. Перед приемом пищи делают дополнительные п/к инъекции инсулина короткого действия. 2. Каждые 4 ч измеряют уровни глюкозы в крови и электролитов в сыворотке

HD Tildesley, AD Morrison, Diabetic Ketoacidosis and Hyperosmolar Coma. In DT Krieger, CW Bardin (eds), Current Therapy in Endocrinology 1983—1984. Burlington, Ontario, B.C.: Decker, 1983. P. 181.

Рисунок 40.1. Патогенез диабетического кетоацидоза. ↑ — повышение, ↓ — снижение. MB Davidson, Diabetes Mellitus and Hypoglycemia. In JM Hershman (ed), Endocrine Pathophysiology: A Patient-Oriented Approach. Philadelphia: Lea & Febiger, 1982.



Глава 41. Инсулинонезависимый сахарный диабет: диагностика и лечение

Таблица 41.1. Производные сульфанилмочевины					
Препарат	Начальная доза, мг/сут	Поддерживающая доза, мг/сут	Максимальная доза, мг/сут	Длительность действия, ч	Число приемов в сутки
Препараты 1-го поколения					
Ацетогексамид	250—500	250—1500	1500	10—24	1—2

Карбутаид	250—1000	250—2000	2000	6—12	2—3
Толазамид	100—250	100—1000	1000	10—16	1—2
Толбутаид	250—1000	250—3000	3000	6—12	2—3
Хлорпропамид	100—250	100—500	500	24—60	1
Препараты 2-го поколения					
Глибенкламид	1,25—5	1,25—20	20	8—12	1—2
Гликвидон	15	15—120	120	6—12	2—3
Гликлазид	160	80—320	320	8—12	1—2
Глимепирид	1—2	1—4	8	16—24	1
Глипизид	2,5—5	2,5—40	40	8—12	1—2

Таблица 41.2. Схемы инсулинотерапии

1. Вводят инсулин средней длительности действия **1 раз в сутки** (перед завтраком)
2. Вводят инсулин средней длительности действия **2 раза в сутки** (2/3 общей суточной дозы перед завтраком и 1/3 перед обедом)
3. Комбинации препаратов короткого действия и средней длительности действия
 - а. Вводят комбинированный препарат или одновременно вводят инсулин короткого действия и инсулин средней длительности действия **1 раз в сутки**. На долю инсулина короткого действия приходится 1/3, а на долю инсулина средней длительности действия — 2/3 общей суточной дозы
 - б. Вводят комбинированный препарат или одновременно вводят инсулин короткого действия и инсулин средней длительности действия **2 раза в сутки** (перед завтраком и перед ужином). 2/3 общей суточной дозы вводят перед завтраком. На долю инсулина короткого действия приходится по 1/3, а на долю инсулина средней длительности — по 2/3 утренней и вечерней доз
 - в. Вводят инсулин **3 раза в сутки**. Перед завтраком вводят комбинированный препарат или одновременно вводят инсулин короткого действия (1/3) и инсулин средней длительности действия (2/3). Перед обедом вводят только инсулин короткого действия, перед сном — только инсулин средней длительности действия. 2/3 общей суточной дозы вводят перед завтраком
4. За 30 мин **перед каждым приемом пищи** вводят инсулин короткого действия, а перед сном — небольшую дозу инсулина средней длительности действия
5. Комбинация препаратов **короткого и длительного действия**: одновременно вводят инсулин короткого действия и инсулин длительного действия перед завтраком. За 30 мин перед обедом и ужином вводят инсулин короткого действия

Глава 42. Сахарный диабет и беременность

Таблица 42.1. Показатели трехчасового перорального теста на толерантность к глюкозе со 100 г глюкозы у беременных без сахарного диабета по данным Американской диабетической ассоциации (1998 г.)

Время после приема глюкозы, ч	Концентрация глюкозы, ммоль/л	
	В плазме	В капиллярной крови
0	< 5,83	< 5,0
1	< 10,55	< 9,1
2	< 9,16	< 8,0
3	< 8,05	< 7,0

Таблица 42.2. Лечение сахарного диабета на разных стадиях беременности

Стадия	Задачи лечения	Желаемый уровень глюкозы в капиллярной крови натощак, ммоль/л
До зачатия	Нормализовать уровень глюкозы в крови	4,4—6,6
I триместр	Предупредить самопроизвольный аборт. Снизить риск пороков развития. Не допускать кетонемии	< 8,8
II триместр	Снизить риск макросомии плода. Периодически измерять уровни лейцина, треонина и свободных жирных кислот в сыворотке	< 7
III триместр	Снизить риск болезни гиалиновых мембран. Снизить риск мертворождения. Не допускать кетонемии и диабетического кетоацидоза	< 7
Послеродовой период	Добиться нормальной лактации. Наблюдать за новорожденным. Применять контрацепцию	< 10

Таблица 42.3. Планирование режима инсулинотерапии

Расчет суточной потребности в инсулине

Инсулинозависимый сахарный диабет: до зачатия и в I триместре — 0,5 ед/кг идеального веса, во II и в III триместрах — 0,7 ед/кг идеального веса

Инсулинонезависимый сахарный диабет и диабет беременных: если вес превышает идеальный более чем на 35%, удвоить расчетную дозу инсулина

Распределение суточной дозы

2/3 суточной дозы — перед завтраком; соотношение инсулин короткого действия: инсулин NPH = 1:2

1/3 суточной дозы — перед ужином; соотношение инсулин короткого действия: инсулин NPH = 1:1

Пример: при весе 60 кг общая суточная доза = $0,7 \times 60 = 42$ ед: перед завтраком вводят 9 ед инсулина короткого действия и 19 ед инсулина NPH, перед ужином — 7 ед инсулина короткого действия и 7 ед инсулина NPH

Интенсивная инсулинотерапия (при весе 60 кг)

Исходные дозы

Перед завтраком	Перед обедом	Перед ужином	Перед сном
Инсулин короткого действия, 9 ед	Инсулин короткого действия, 8 ед	Инсулин короткого действия, 8 ед	Инсулин NPH, 17 ед

Калорийность и состав диеты

Общая калорийность: $35 \text{ ккал} \times 60 \text{ кг} = 2100 \text{ ккал}$

Доля углеводов: 45%

Содержание углеводов: 237 г

Распределение углеводов, г

Завтрак	Второй завтрак	Обед	Полдник	Ужин	Прием пищи перед сном
45	22	55	30	55	30

Рекомендуемое соотношение количеств углеводов и доз инсулина, г/ед

Завтрак	Обед	Ужин
5:1	7:1	7:1

Коррекция доз инсулина в зависимости от уровня глюкозы в крови

Уровень глюкозы в крови натощак, ммоль/л	Изменение дозы инсулина короткого действия, ед; (–) — отнять, (+) — прибавить
< 3,3	– 3
3,3—4,4	– 2
4,5—5,5	Исходная доза
5,6—7,2	+ 1
7,3—8,8	+ 2
8,9—10,5	+ 3
10,6—12,2	+ 4
> 12,2	+ 5

Таблица 42.4. Сахарный диабет у беременных: риск врожденных пороков развития		
Порок развития	Относительный риск^(а)	Самый поздний срок появления, недели после менструации
Синдром каудальной дисплазии	252	5
Анэнцефалия	3	6
Позвоночные расщелины, гидроцефалия или другие дефекты ЦНС	2	6
Пороки сердца	4	
Транспозиция магистральных артерий		7
Дефекты межжелудочковой перегородки		8
Дефект межпредсердной перегородки		8
Атрезия прямой кишки и заднего прохода	3	8
Аномалии почек	5	
Агенезия	6	7
Кистозная почка	4	7
Удвоение мочеточника	23	7
Situs inversus	84	6

(а) Отношение частоты среди детей беременных с сахарным диабетом к частоте среди детей беременных без сахарного диабета.
 J Kucera. Rate and type of congenital anomalies among offsprings of diabetic women. J Reprod Med 7:61, 1971; JL Mills, L Baker, AS Goldman. Malformations in infants of diabetic mothers occur before the seventh gestational week: Implications for treatment. Diabetes 28:292, 1979.

Таблица 42.5. Беременность при инсулинозависимом и инсулинонезависимом сахарном диабете: профилактика врожденных пороков развития						
Источник	Нормализация уровня глюкозы в крови путем интенсивной инсулинотерапии до зачатия			Лечение сахарного диабета после установления беременности		
	Общее число	Число	%	Общее число	Число	%

	новорожденных	новорожденных с пороками развития		новорожденных	новорожденных с пороками развития	
Fuhrmann, 1983, 1984	185	2	1,1	473	31	6,6
Goldman, 1986	44	0	0	31	2	6,5
Damm, 1989	197	2	1,0	61	5	8,2
Steel, 1990	143	2	1,4	96	10	10,4
Kitzmler, 1991	84	1	1,2	110	12	10,4
Всего	653	7	1,1	771	60	7,8
Затраты на уход за новорожденными с пороками развития	\$400 260			\$3 430 900		

Таблица 42.6. Правила инфузии инсулина короткого действия во время родов

А. Начало инфузионной терапии

1. При уровне глюкозы в крови > 7,2 ммоль/л: раствор Рингера с лактатом, 125 мл/ч
2. При уровне глюкозы в крови < 7,2 ммоль/л: раствор Рингера с лактатом и 5% глюкозы, 125 мл/ч

Б. Начало инфузии инсулина: добавляют 25 ед инсулина короткого действия к 250 мл 0,9% NaCl (0,1 ед/мл)

В. Коррекция скорости инфузии инсулина

Уровень глюкозы в крови, ммоль/л	Скорость инфузии инсулина, ед/ч	Индивидуальная доза
< 3,9	0,0	
3,9—5,0	0,5	
5,1—6,1	1,0	
6,2—7,2	2,0	
7,3—8,3	3,0	
8,4—9,4	4,0	
9,5—10,5	5,0	

> 10,5	Измерить уровень кетоновых тел в моче	
--------	---------------------------------------	--

Глава 43. Перспективы диагностики и лечения сахарного диабета

Таблица 43.1. Аутоантитела к антигенам бета-клеток

Тип аутоантител	Антиген	Метод выявления	Частота выявления в доклиническом периоде инсулинозависимого сахарного диабета, %	За сколько лет до клинического проявления инсулинозависимого сахарного диабета обнаруживаются аутоантитела
АОК	Цитоплазматические антигены островковых клеток (преимущественно бета-клеток)	Непрямая иммунофлюоресценция на замороженных срезах поджелудочной железы	60—80	12
кф-АОК	Те же	Тот же	10—20	8
АПОК	Поверхностные антигены островковых клеток	Непрямой иммунопероксидазный метод	15—20	5
ААИ	Инсулин, проинсулин	РИА, ИФА	30—60	8
GAD-65	Глутаматдекарбоксилаза, изоформа с молекулярной массой 65 000 (кодируется геном GAD2 на 10p11-12)	РИА, ИФА, иммунопреципитация, иммуноблоттинг	80—95	15
GAD-67	Глутаматдекарбоксилаза, изоформа с молекулярной массой 67 000 (кодируется геном GAD1 на 2q31)	РИА, ИФА, иммунопреципитация, иммуноблоттинг	60—80	10
IA-2 (синонимы: IA-2бета, ICA512,	Фосфотирозинфосфатаза секреторных гранул бета-клеток	РИА, иммунопреципитация, иммуноблоттинг	70—90	10—12

аутоантитела к триптическому фрагменту с молекулярной массой 44 000)				
Аутоантитела к триптическому фрагменту с молекулярной массой 37 000	Фогрин — белок секреторных гранул бета-клеток, сходный с фосфопротеидфосфатазой	Иммунопреципитация, иммуноблоттинг	70—90	10—12

Сравнительная прогностическая ценность аутоантител и их комбинаций: (GAD-65 + IA-2 + ААИ) > (GAD-65 + IA-2) > (АОК + ААИ) > GAD-65 > IA-2 > АОК > кф-АОК > ААИ > АПОК

АОК — аутоантитела к антигенам островковых клеток; кф-АОК — комплементфиксирующие аутоантитела к антигенам островковых клеток; АПОК — аутоантитела к поверхностным антигенам островковых клеток; ААИ — аутоантитела к инсулину; GAD-65 — аутоантитела к изоформе глутаматдекарбоксилазы с молекулярной массой 65 000; IA-2 — аутоантитела к фосфотирозинфосфатазе.

Рисунок 43.1. Гипотетическая схема патогенеза инсулинонезависимого сахарного диабета и синдрома инсулинорезистентности. ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности

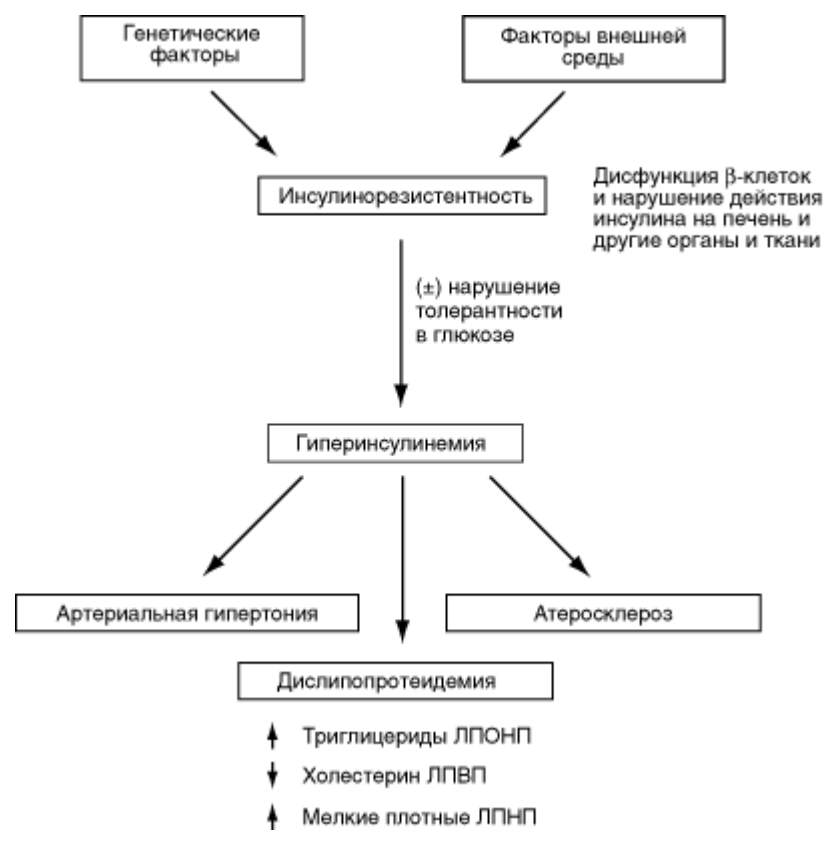


Таблица 44.1. Медиаторы и гормоны, секретируемые нормальными и опухолевыми клетками АПУД-системы

Медиаторы (биологически активные амины)

Катехоламины

Адреналин

Норадреналин

Дофамин

Серотонин

Гистамин

Ацетилхолин

Пептидные гормоны

Гормоны аденогипофиза и гипоталамуса

АКТГ

Пролактин

СТГ

МСГ

ТТГ

Гипоталамический соматостатин

Гормоны щитовидной железы

T₄

Кальцитонин

Гормоны паращитовидных желез

ПТГ

Гастроэнтеропанкреатические гормоны

Гастрин

Секретин

Холецистокинин

Гастроингибирующий пептид

Вещество Р

Инсулин

Глюкагон

Панкреатический соматостатин

Панкреатический полипептид

ВИП

Таблица 46.1. Выбор методов визуализации^(а)

Локализация и вид заболевания	Изотопные методы							Неизотопные методы				
	¹³¹ I	¹²³ I	^{99m} Tc	²⁰¹ Tl и ^{99m} Tc ^(б)	МЙБГ	²⁰¹ Tl	ЙХ	УЗИ	КТ	МРТ	ФГ	АНГ
Аденогипофиз												

Гормонально-активная аденома (акромегалия, гипопизарный синдром Кушинга, гиперпролактинемия)									2	1		
Гормонально-неактивная аденома									2	1		
Надпочечники												
Надпочечниковый синдром Кушинга							3		1	2		
Первичный гиперальдостеронизм							3		1		2	
Феохромоцитома					2				1			3
Избыток надпочечниковых андрогенов									1			
Первичная надпочечниковая недостаточность									1	2		
Рак надпочечников									1			2
Опухоли, происходящие из нервного гребня												
Карциноид					1				2			
Нейробластома, параганглиома					1				2			
Щитовидная железа												
Диффузный токсический зоб	1 ^(в)	1	2 ^(г)									
Узлы щитовидной железы		2	3 ^(г)					1 ^(д)				
Тиреоидит												
Подострый гранулематозный тиреоидит		1										
Подострый лимфоцитарный тиреоидит		1										
Врожденный гипотиреоз		1 ^(е)										
Рак щитовидной железы	1 ^(в)					2			3			
Паращитовидные железы												
Аденома				2				1			3	

Поджелудочная железа												
Инсулинома									1	2		3
Глюкагонома									1	2		3
Гастронома									1	2		3
Другие опухоли из островковых клеток									1	2		3
Т₄- и Т₃-секретирующая тератома яичника (яичниковая струма)		1								2		

МЙБГ — мета-¹²³I-бензилгуанидин или мета-¹³¹I-бензилгуанидин, ЙХ — ¹³¹I-холестерин, ФГ — флебография (селективная катетеризация вен с взятием крови), АНГ — ангиография.
(а) Цифры обозначают очередность выбора метода: 1 — в 1-ю очередь, 2 — во 2-ю очередь, 3 — в 3-ю очередь.
(б) Субтракционная сцинтиграфия.
(в) Применяют также для лечения.
(г) Если ¹²³I недоступен или если больной получает заместительную терапию тиреоидными гормонами.
(д) Под контролем УЗИ проводят аспирационную биопсию.
(е) Исследование поглощения ¹²³I щитовидной железой и супрессивную пробу с перхлоратом.

Глава 47. Хирургическое лечение эндокринных болезней

Таблица 47.1. Причины гиперкальциемии

Злокачественные новообразования

Солидные опухоли

 Метастазы в кости

 Опухоли, секретирующие ПТГ-подобные пептиды

Гемобластозы: миеломная болезнь, лейкозы, лимфомы

Эндокринные нарушения

Гиперпаратиреоз (вместе со злокачественными новообразованиями обуславливает 90% всех случаев гиперкальциемии)

Другие: тиреотоксикоз, гипотиреоз, первичная надпочечниковая недостаточность, акромегалия, ВИПома

Повышенное поступление кальция

Синдром Бернетта

Гипервитаминоз D

Гипервитаминоз A

Тиазидные диуретики

Литий

Эстрогены

Гранулематозы

Саркоидоз

Туберкулез

Бериллиоз

Прочие заболевания

Семейная доброкачественная гиперкальциемия

Синдром Вильямса

ОПН с рабдомиолизом

Длительный постельный режим

Лабораторная ошибка

Таблица 47.2. Лабораторная диагностика при гиперкальциемии

Общепринятые исследования

Кровь

Кальций

Фосфат

ПТГ

Хлорид

pH

Щелочная фосфатаза

Электрофорез белков

Мочевая кислота

Креатинин

Гематокрит

Прочие исследования

Общий анализ мочи

Суточная экскреция кальция с мочой

Рентгенография грудной клетки

Экскреторная урография

Специальные исследования

Пробы с дексаметазоном

1,25(OH)₂D₃

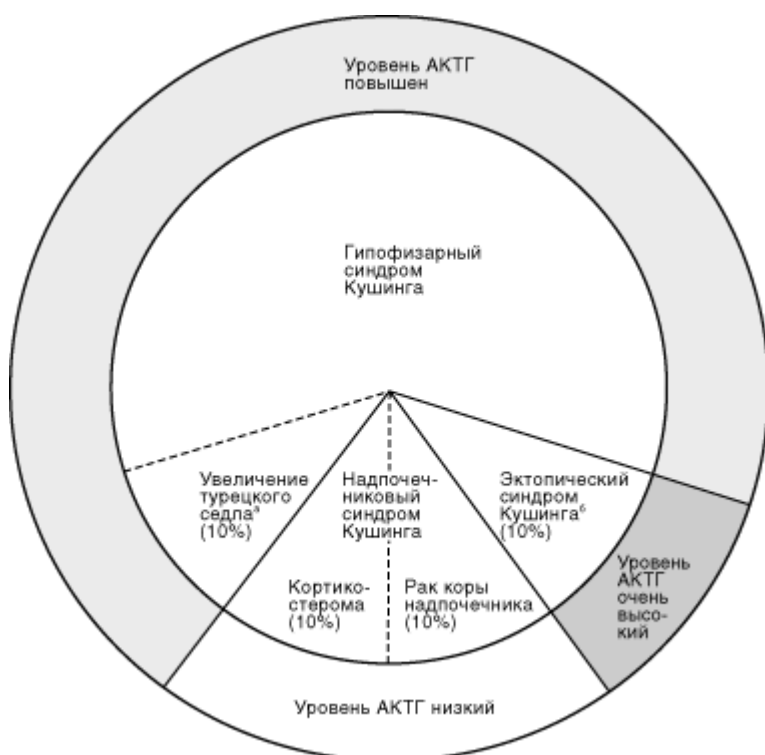
Нефрогенный цАМФ

Суточная экскреция фосфата с мочой

Рентгенография кистей

Биопсия кости

Рисунок 47.1. Этиология и характеристика вариантов эндогенного синдрома Кушинга.



^а АКТГ-секретирующая микроаденома гипофиза или гиперплазия кортикотропных клеток.

^б АКТГ-секретирующие негипофизарные опухоли: рак легкого, рак поджелудочной железы, карциноид, медулярный рак щитовидной железы.

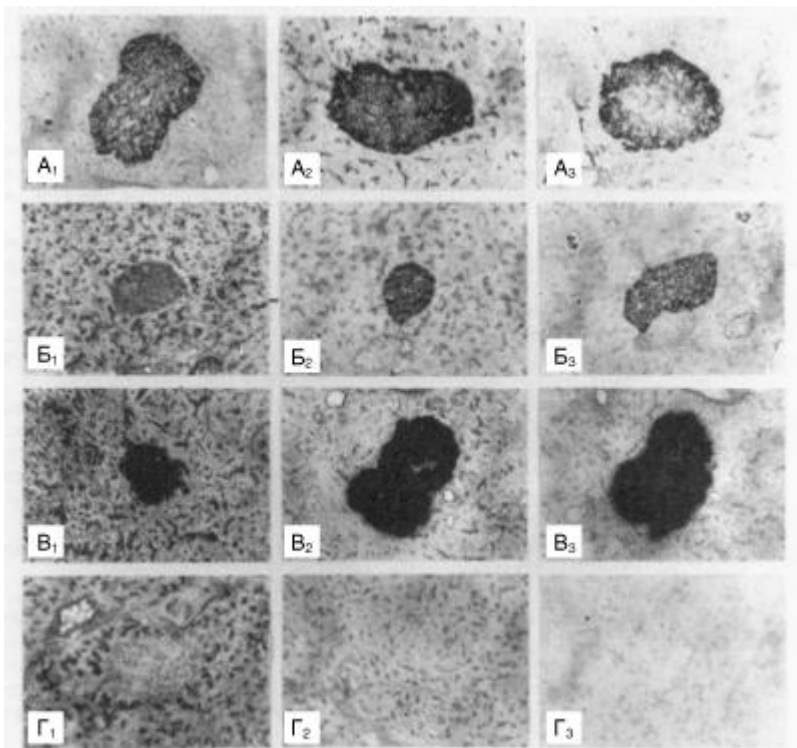
RB Welbourn, Some aspects of adrenal surgery. Br J Surg 67:723, 1980.

Глава 49. Аутоиммунные полигландулярные синдромы

Таблица 49.1. Памятка для родственников больного аутоиммунным полигландулярным синдромом типа II

Симптомы	Вероятное заболевание
Прибавка в весе, зябкость, высокое АД	Гипотиреоз
Потеря веса, постоянное ощущение жары, постоянное возбуждение, чувство тревоги, ощущение песка в глазах, экзофтальм, потливость	Тиреотоксикоз
Анемия, быстрая утомляемость	Аутоиммунный гастрит
Гиперпигментация, потеря веса, головокружение, слабость, тошнота	Первичная надпочечниковая недостаточность
У мужчин: снижение полового влечения, бесплодие	Тестикулярная недостаточность
У женщин: снижение полового влечения, приливы, бесплодие	Яичниковая недостаточность
Постоянная жажда, полиурия, повышенный аппетит	Инсулинозависимый сахарный диабет

Рисунок 49.1. Иммунопереоксидазное окрашивание островков поджелудочной железы крысы и мыши сыворотками родственников больных аутоиммунным полигландулярным синдромом типа II, содержащими рестриктированные и нерестриктированные аутоантитела к островковым клеткам. А₁—А₃ и В₁—В₃ — островки крысы, Б₁—Б₃ и Г₁—Г₃ — островки мыши, А₁—А₃ и Б₁—Б₃ — нерестриктированные аутоантитела, В₁—В₃ и Г₁—Г₃ — рестриктированные аутоантитела, А₁, Б₁, В₁, Г₁ — разведение сывороток 1:5, А₂, Б₂, В₂, Г₂ — разведение сывороток 1:25, А₃, Б₃, В₃, Г₃ — разведение сывороток 1:125. Сыворотка с нерестриктированными аутоантителами в любых разведениях ярко окрашивает островки крысы и мыши, а сыворотка с рестриктированными аутоантителами окрашивает только островки крысы. R Gianani, et al. Prognostically significant heterogeneity of cytoplasmic islet cell antibodies in relatives of patients with type I diabetes. *Diabetes*, 41:347, 1992



Глава 50. Лечение гормонально-зависимых опухолей

Таблица 50.1. Клинические классификации рака предстательной железы TNM и Whitmore—Jewett

TNM		Whitmore—Jewett	
Стадия	Описание	Стадия	Описание
T1a	Опухоль не пальпируется; обнаружена при гистологическом исследовании; поражено ≤ 5% иссеченной ткани	A1	Опухоль не пальпируется; при гистологическом исследовании в нескольких фрагментах иссеченной ткани обнаруживаются опухолевые клетки

T1b	Опухоль не пальпируется; обнаружена при гистологическом исследовании; поражено > 5% иссеченной ткани	A2	Опухоль не пальпируется; при гистологическом исследовании обнаруживается диффузный рост опухоли
T1c	Опухоль не пальпируется; в сыворотке выявлен специфический простатический антиген		
T2a	Опухоль пальпируется; захватывает менее половины одной доли железы; максимальный размер $\leq 1,5$ см	В1N	Опухоль пальпируется; захватывает менее половины одной доли железы; окружена нормальной тканью
T2b	Опухоль пальпируется; захватывает более половины одной доли железы, но не обе доли; максимальный размер > 1,5 см	В1	Опухоль пальпируется; захватывает более половины одной доли железы
T2c	Опухоль пальпируется; захватывает обе доли железы; размер > 1,5 см	В2	Опухоль пальпируется; захватывает одну долю железы целиком либо обе доли
T3a	Опухоль пальпируется; односторонняя; выходит за пределы капсулы железы	C1	Опухоль пальпируется; выходит за пределы капсулы железы, но не распространяется на семенные пузырьки
T3b	Опухоль пальпируется; двусторонняя; выходит за пределы капсулы железы		
T3c	Опухоль пальпируется; распространяется на семенные пузырьки	C2	Опухоль пальпируется; распространяется на семенные пузырьки
N1	Имеются метастазы в 1 лимфоузле; максимальный размер метастазов ≤ 2 см		
N2	Имеются метастазы в 1 или нескольких лимфоузлах; максимальный размер метастазов ≤ 5 см		
N3	Имеются метастазы в нескольких лимфоузлах; максимальный размер метастазов > 5 см	D	Имеются отдаленные метастазы
M1	Имеются отдаленные метастазы		

Приложение А. Исследование функции эндокринных желез с помощью стимуляционных и супрессивных проб

Таблица А.1. Оценка результатов классического двухчасового перорального теста на толерантность к глюкозе у мужчин и небеременных женщин по критериям Американской диабетической ассоциации (1998 г.)

Состояние	Концентрация глюкозы в плазме, ммоль/л		
	Натощак	Через 30, 60, 90 мин после приема глюкозы	Через 120 мин после приема глюкозы
Норма	< 6,1	< 11,1 (во всех пробах)	< 7,8
Нарушение толерантности к глюкозе	6,1—6,69	≥ 11,1 (хотя бы в одной пробе)	7,8—11,09
Сахарный диабет	≥ 7,0	≥ 11,1 (хотя бы в одной пробе)	≥ 11,1

Таблица А.2. Оценка результатов упрощенного двухчасового перорального теста на толерантность к глюкозе у мужчин и небеременных женщин по критериям ВОЗ (1985 г.) и Американской диабетической ассоциации (1998 г.)

Состояние	Концентрация глюкозы в плазме через 2 ч после приема глюкозы, ммоль/л
Норма	< 7,8
Нарушение толерантности к глюкозе	7,8—11,09
Сахарный диабет	≥ 11,1

Таблица А.3. Нормальные показатели трехчасового перорального теста на толерантность к глюкозе со 100 г глюкозы у беременных по данным Американской диабетической ассоциации (1998 г.)

Время после приема глюкозы, ч	Концентрация глюкозы в плазме, ммоль/л
0	< 5,83
1	< 10,55
2	< 9,16
3	< 8,05

Таблица А.4. Схема длинной пробы с дексаметазоном				
Этапы пробы	Сутки	Дексаметазон внутри	Определение уровней свободного кортизола и 17-ГКС в суточной моче	Определение концентрации кортизола в сыворотке в 8:00 и 16:00
Госпитализация	0	–	–	–
Определение базальных уровней гормонов	1-е	–	+	–
	2-е	–	+	+
Прием низкой дозы дексаметазона (2 мг/сут)	3-и	0,5 мг каждые 6 ч, начиная с 6:00	+	+
	4-е	То же	+	+
Прием высокой дозы дексаметазона (8 мг/сут)	5-е	2 мг каждые 6 ч, начиная с 6:00	+	+
	6-е	То же	+	+

Таблица А.5. Схема длинной пробы с АКТГ				
Этапы пробы	Сутки	Инфузия тетракозактида (0,25 мг в 500 мл 0,9% NaCl) в течение 8 ч, начиная с 8:00	Определение уровней 17-ГКС и креатинина в суточной моче	Определение концентрации кортизола в сыворотке в 8:00 и 16:00
Госпитализация	0	–	–	–
Определение базальных уровней гормонов	1-е	–	+	–
Инфузия тетракозактида	2-е	+	+	+
	3-и	+	+	+
	4-е	+	+	+