

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

Учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет»

Кафедра госпитальной терапии

С.В. Тишковский

Л.В. Никонова

О.В. Гулинская

СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ АРТЕРИАЛЬНЫЕ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИИ

Пособие
для студентов лечебного, медико-психологического
факультетов и врачей

1-е издание

Гродно
ГрГМУ
2010

УДК 616.379-008.64-08 : 612.349.8(07)
ББК54.15я73
Н63

Рекомендовано Центральным научно-методическим советом УО «ГрГМУ»
(протокол № 6 от 22.05.2008 г.).

Авторы: ассистент кафедры госпитальной терапии, канд. мед. наук С.В. Тишковский;
доц. кафедры госпитальной терапии, канд. мед. наук Л.В. Никонова;
ассистент кафедры госпитальной терапии О.В. Гулинская.

Рецензент: зав. кафедрой госпитальной терапии, профессор, д-р мед. наук В.М. Пырочкин.

Тишковский С.В.
Н63 Симптоматические артериальные гипертензии при эндокринной патологии: пособие для студентов лечебного, медико-психологического факультетов и врачей / С.В. Тишковский, Л.В. Никонова, О.В. Гулинская. – 1-е изд. – Гродно: ГрГМУ, 2010. – 104 с.
ISBN 978-985-496-597-0

В пособии изложены современные данные об артериальных гипертензиях при заболеваниях эндокринной системы. Дана подробная характеристика основных эндокринных заболеваний, при которых наблюдается артериальная гипертензия, их этиология, патогенез, диагностика, дифференциальная диагностика и лечение.

Данное пособие предназначено для студентов лечебного, медико-психологического факультетов и врачей.

УДК 616.379-008.64-08 : 612.349.8(07)
ББК54.15я73

ISBN 978-985-496-597-0

© Тишковский С.В., Никонова Л.В.,
Гулинская О.В., 2010
© УО «ГрГМУ», 2010

ВВЕДЕНИЕ

Согласно статистике, из общего числа выявляемых артериальных гипертензий (АГ) примерно от 80-85% до 90-95% являются первичными (эссенциальная АГ), остальные от 5-10% до 15-20% относятся к вторичным или симптоматическим АГ. К последним принадлежат формы повышения артериального давления (АД), в основе которых заложено заболевание внутренних органов, ответственных хотя бы косвенно за регуляцию АД. В этих случаях АГ представляется лишь одним из симптомов какого-либо основного заболевания. При этом АГ, являясь следствием основного заболевания, часто определяет тяжесть его течения. В настоящее время таких клинических вариантов заболеваний, сопровождающихся повышением АД, насчитывается по разным авторам от 50 до 70. Классификации вторичных АГ весьма детализированы и разнообразны и включают крайне редко встречающиеся варианты. Ниже представлена одна из них.

КЛАССИФИКАЦИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПО ЭТИОЛОГИЧЕСКОМУ ПОДХОДУ (ВОЗ, 1996)

I. Первичная (эссенциальная, идиопатическая) гипертензия.

II. Вторичная гипертензия:

Почечная гипертензия:

- Ренопаренхиматозная гипертензия.
- Реноваскулярная гипертензия.
- Гипертензия после трансплантации почки (послетрансплантационная гипертензия).

Эндокринная гипертензия:

- **Феохромоцитома.**
- **Первичный минералокортикоидизм:**
 - **первичный гиперальдостеронизм;**
 - **дезоксикортикостерон-продуцирующая опухоль;**
- **Адреногенитальный синдром (врожденная гиперплазия коры надпочечников).**
- **Глюкокортикоидизм: Синдром Кушинга.**
- **Первичный гиперренизм.**
- **Акромегалия.**

- **Гиперпаратиреозидизм.**
- **Эндотелин-продуцирующая опухоль.**
- **Гипо- и гипертиреозидизм.**
- **Гипертензия климактерического периода.**
- **Диабетическое поражение почек.**

Гипертензия беременности:

- Преэклампсия/эклампсия.
- Преэклампсия на фоне существующей хронической гипертензии.
- Транзиторная гипертензия.

Кардиоваскулярная гипертензия:

- Коарктация аорты.
- Систолическая кардиоваскулярная гипертензия:

- гиперкинетичный синдром;
- недостаточность клапанов аорты;
- склероз аорты;
- тяжелая брадикардия (при атриовентрикулярной блокаде III степени);
- артериовенозные шунты, незарощение артериального (Баталова) протока.

Гипертензия, связанная с лекарственными средствами и другими веществами (медикаментозная гипертензия):

1. Оральными контрацептивами.
2. Карбеноксолоном (псевдоальдостеронизм).
3. Терапия глюкокортикостероидами в больших дозах (псевдокушингоидный синдром).
4. Эритропоэтином.
5. Циклоспорином.
6. Алкоголем.

Нейрогенная гипертензия:

- Гипертензия, вызванная неврологическими повреждениями.
- Сотрясение головного мозга.
- Синдром апное во время сна.

Разберем один из разделов вышеуказанной классификации: эндокринные гипертензии (выделены в классификации жирным шрифтом). При этом в пособии будут рассмотрены наиболее часто встречаемые из представленных выше.

ФЕОХРОМОЦИТОМА

Исторические аспекты

1886 г. Немецкий патологоанатом Frankel впервые описал феохромоцитому, найденную при аутопсии в двух надпочечниках у 18-летней девушки.

1893 г. Manasse сообщил о пациенте с феохромоцитомой и в 1896 г. продемонстрировал, что подобные опухоли приобретают желто-коричневый цвет при окраске солями хрома.

1894 г. Оливер и Шеффер определили, что вытяжка из мозгового слоя вещества надпочечников животных сильно повышает кровяное давление.

1899 г. Американский химик Дж. Абель выделил в чистом виде действующее вещество надпочечных желез – эпинефрин.

1901 г. Дж. Такаmine удалось выделить действующее вещество мозгового слоя надпочечников – адреналин.

1902 г. Kohn определил, что подобная гистохимическая хромаффинная реакция может быть в клетках из других частей тела (одного эмбрионального происхождения).

1904 г. Marchetti описал билатеральную надпочечниковую феохромоцитому, которую можно считать наследственной, однако первый документированный случай наследственной феохромоцитомы был описан HUMAN и Mencher в 1943 г.

1905 г. Т. Олдрич, Фридман, Паули дали точную химическую формулу адреналина.

1905 г. Ф. Штольц и Г. Дакин впервые синтезировали адреналин.

1912 г. L. Pick предложил термин «феохромоцитома» (от греч. *phaios* – темный цвет; *chroma* – соли хрома; *cytoma* – опухоль).

1926 г. Roux (Швейцария) и С.Н. Mayo (США) успешно удалили феохромоцитому. Оба пациента имели скрытую опухоль с пароксизмальными эпизодами гипертензии, которые прошли после операции.

1952 г. De Courcy отметил возрастание количества тиреоидных карцином, связанных с феохромоцитомой.

1953 г. Glushien сообщил о связи феохромоцитомы с ангиоматозом сетчатки (болезнь Хиппеля).

Эпидемиология

Феохромоцитома встречается у 1% больных с постоянно повышенным диастолическим АД, являясь одной из причин гипертензии. В популяции феохромоцитомы встречаются сравнительно редко, с частотой не превышающей 1:200 тыс. в год, а заболеваемость составляет не более 1 человека на 2 млн. населения. Опухоль может возникнуть у лиц любого возраста, но наиболее часто наблюдается между 20 и 40 годами. Распространенность феохромоцитом среди взрослых мужчин и женщин одинакова, однако среди детей встречается чаще у мальчиков – в 60%. Множественные опухоли у детей обнаруживаются чаще, чем у взрослых (соответственно в 35 и 8% случаев). В настоящее время не представляется возможным говорить о стопроцентной прижизненной диагностике хромаффинных опухолей надпочечников. Нередко феохромоцитома остается невыявленной, в таких случаях высок риск тяжелых сердечно-сосудистых нарушений, вплоть до смертельного исхода. Американские исследователи утверждают, что, несмотря на совершенство методов диагностики, приблизительно у 1/3 больных диагноз феохромоцитомы при жизни установить не представляется возможным.

Этиология

Феохромоцитома – это классический представитель опухолей, происходящих из клеток диффузной нейроэндокринной системы (APUD-системы), основным отличительным признаком которых является способность захвата и декарбоксилирования аминов, что позволяет объяснить сложные клинико-морфологические феномены этого заболевания. Опухоль развивается из специфических хромаффинных клеток симпатoadреналовой системы, эмбриогенетически родственных клеткам симпатической нервной системы и дающих положительную хромаффинную реакцию, то есть способность окрашиваться солями хрома в желто-коричневый цвет. Причины заболевания неизвестны. Феохромоцитома встречается

спорадически, но в 10% наблюдений не исключается генетическая природа заболевания, ассоциированная с некоторыми семейными синдромами. Наследственность определяется геном доминантного типа с высокой степенью пенетрантности.

Наследственные синдромы МЭН (множественная эндокринная неоплазия) 2А (синдром Сиппла). 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.

МЭН 2В. Компоненты синдрома: феохромоцитома, медулярный рак щитовидной железы, утолщение роговичных нервов, аденома паращитовидной железы, марфаноподобный синдром, нейромы слизистых оболочек губ, век, языка, ганглионейромы кишечника, мегаколон (рис. 1).



Рис. 1. Внешний вид лица и тела больного с синдромом множественной эндокринной неоплазии. Двусторонняя феохромоцитома надпочечников, медулярная карцинома, марфаноидная внешность (толстые губы, высокий рост, астеническое телосложение, длинные конечности относительно туловища, арахнодактилия), гинекомастия.

Нейроэктодермальные синдромы:
– феохромоцитома +
нейрофиброматоз типа NF-1 (рис. 2);



Рис. 2. Нейрофиброматоз у пациента с феохромоцитомой.

– феохромоцитома + мозжечково-ретикулярный гемангиобластоматоз 2 типа (синдром Хиппеля-Линдау). Заболевание

с аутосомно-доминантным типом наследования. Причиной изменений является мутация VHL-гена в 3-й хромосоме. Фенотипическими проявлениями заболевания могут быть ангиобластомы, ретинальные ангиомы, гемангиобластомы и нейробластомы мозжечка и спинного мозга, рак почек, кисты и опухоли поджелудочной железы, почек, придатка яичка, эндолимфатические кисты. При этом синдроме феохромоцитомы выявляются лишь у 10-20% пациентов.

Патогенез

Патогенез заболевания обусловлен избыточным поступлением в кровь адреналина и норадреналина. В большинстве случаев феохромоцитома секретирует оба вида катехоламинов. Некоторые опухоли продуцируют только один из этих моноаминов; очень редко преобладает дофамин. Кроме катехоламинов, феохромоцитома может продуцировать серотонин, адренокортикотропный гормон, вазоактивный интестинальный пептид, соматостатин, опиоидные пептиды, α -меланоцистостимулирующий гормон, кальцитонин и нейропептид Y (мощный вазоконстриктор).

Соответствий между размерами опухоли, уровнем катехоламинов в крови и клинической картиной не существует. Мелкие опухоли могут синтезировать и секретировать в кровь большое количество катехоламинов, тогда как крупные опухоли метаболизируют катехоламины в собственной ткани и секретируют лишь небольшую их часть.

Еще одно образное название феохромоцитомы – «десятипроцентная опухоль» – связано с тем, что в 10% наблюдений она бывает злокачественной, в 10% – локализуется вне надпочечников, в 10% – встречается двустороннее поражение, в 10% – сочетается с наследственной патологией и в 10% – обнаруживается у детей.

В 90% случаев феохромоцитомы возникают в мозговом веществе надпочечников. Гораздо реже опухоли локализируются вне надпочечников: в 8% – в аортальном поясничном параганглии (органе Цукеркандля), менее чем в 2% случаев – в брюшной и грудной полостях (параганглиях, мочевом пузыре, воротах печени и почек) и менее чем в 0,1% случаев – в области шеи (бифуркация

сонной артерии). Описаны интраперикардальные и миокардиальные феохромоцитомы, которые обычно располагаются в области левого предсердия.

Спорадические одиночные феохромоцитомы чаще локализируются в правом надпочечнике, в то время как семейные формы являются двусторонними мультицентричными. При двусторонних опухолях надпочечников увеличивается вероятность наследственных синдромов.

Клинические проявления

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

Артериальная гипертония. Почти у 50% больных с феохромоцитомой имеется АГ, а у 40-50% наблюдаются гипертонические кризы. Ортостатические изменения АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) у нелеченных больных с артериальной гипертонией заставляют заподозрить феохромоцитому. Эти изменения могут быть обусловлены подавлением симпатических рефлексов и уменьшением объема циркулирующей крови (ОЦК). У больных с феохромоцитомой АД нестабильно, колеблется в широких пределах и плохо контролируется лекарственными средствами.

Приступы (катехоламиновые кризы). Для катехоламиновых кризов наиболее характерна классическая триада симптомов в виде

внезапной сильной головной боли, повышенного потоотделения и сердцебиения, которая имеет высокую специфичность. Отсутствие всех трех симптомов определенно отвергает диагноз феохромоцитомы.

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 повторяются 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 β -адренорецепторами спазм периферических сосудов обуславливает похолодание и влажность кистей и стоп, а также бледность лица. Возрастание сердечного выброса (β -адреностимуляция) и сужение сосудов приводит 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 отмечается сильная усталость. 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. Зарегистрированы приступы после приема β -адреноблокаторов, никотина, трициклических антидепрессантов, морфина, метоклопрамида, дроперидола, производных фенотиазина.

Физикальное исследование. Пациенты с активно секреторными опухолями обычно худые, возбужденные, АД повышено. У больных отмечается 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. У 40% больных с артериальной гипертонией имеется гипертоническая ретинопатия I или II ст., у 53% – III или IV ст. После удаления опухоли и нормализации АД состояние глазного дна почти всегда улучшается.

По особенностям течения выделяют три формы заболевания:

- пароксизмальная форма артериальной гипертензии (встречается у 1/3 больных);
- постоянная форма артериальной гипертензии (отмечается у 50% больных);
- бессимптомная форма, протекающая без характерных признаков (отмечается у 1/5 больных).

По степени выраженности клинических симптомов различают три стадии заболевания:

- I стадия – начальная (редкие приступы с короткими гипертоническими кризами (систолическое АД до 200 мм рт. ст.);
- II стадия – компенсированная (продолжительные приступы (до 30 мин) не чаще 1 раза в неделю с повышением систолическое АД до 250 мм рт. ст. с гипергликемией, глюкозурией; в межприступный период сохраняется постоянная артериальная гипертензия);
- III стадия – декомпенсированная (ежедневные продолжительные гипертонические кризы с подъемом систолического АД до 300 мм рт. ст. и сохранение гипертензии в межприступный период; сохраняется гипергликемия и глюкозурия, нарушается зрение, волосяной покров).

Осложнения катехоламиновых кризов. Гипертензия, которая сопровождает феохромоцитому, в основном является следствием интенсивной циркуляции катехоламинов, высвобождающихся из опухоли. Систематическое поступление норадреналина и адреналина увеличивает ЧСС и сопротивление в периферических сосудах, усиливает сократимость миокарда и понижает венозный тонус. Гипертонические кризы сопровождаются кардиоваскулярными осложнениями. Иногда развиваются инфаркты миокарда и острый отек легких (как следствие левожелудочковой недостаточности). Другое частое остро развивающееся осложнение – инсульт. Ишемический инсульт возникает в результате повышенной коагуляции и сосудистого спазма, геморрагический – в результате высокой артериальной гипертензии. Дилатация желудочков с пристеночным тромбозом иногда ведет к эмболии сосудов мозга. В результате длительной периферической вазоконстрикции за

гипертоническим кризом может последовать шок. При феохромоцитоме может развиваться острый геморрагический некроз опухоли. Он проявляется симптомами острого живота, ассоциированного с гипертензией, которая потом может смениться гипотензией. Последовательно отмечаются артериальная и венозная дилатация (как результат падения уровня катехоламинов) и внезапная смерть.

Диагностика

Феохромоцитому называют «великой притворщицей», поскольку ее клинические проявления чрезвычайно разнообразны и могут имитировать около сотни различных заболеваний. Некоторые из них также сопровождаются повышением уровня катехоламинов, поэтому дифференциальная диагностика затруднена. Для установления правильного диагноза всегда требуются лабораторные исследования.

Контингент больных, подлежащих обследованию на наличие феохромоцитомы:

- пациенты с тяжелой стойкой артериальной гипертензией, характеризующейся кризовым течением при неэффективности применения стандартной гипотензивной терапии;
- любая форма артериальной гипертензии у детей;
- наличие МЭН-синдромов, а также ближайшее родство с такими больными, даже если симптомы феохромоцитомы и нарушения АД отсутствуют;
- повышение АД после назначения β -адреноблокаторов или ганглиоблокаторов;
- изменения электрокардиограммы или лабораторных показателей, которые можно объяснить повышением уровня катехоламинов в крови;
- необъяснимая лихорадка;
- новообразование в области надпочечников, выявленное при ультразвуковом исследовании, компьютерной (рис. 3) или магнитно-резонансной томографии.



Рис. 3. Феохромоцитома левого надпочечника. Мультиспиральная компьютерная томография с болюсным контрастированием.

Лабораторная диагностика.

Основной критерий диагноза феохромоцитомы – повышенный уровень катехоламинов или продуктов их распада в моче или плазме.

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 в разовой порции мочи, полученной сразу после приступа. Ложноположительные результаты могут отмечаться у больных, принимавших хлорпромазин, бензодиазепины или симпатомиметики.

Достаточно простым и достоверным методом является определение общей концентрации свободных катехоламинов (норадреналина, адреналина и дофамина) в моче. Исследование концентрации ванилилминдальной кислоты в моче менее надежно, поскольку часто дает ложноотрицательные или ложноположительные результаты. На результат этого анализа влияют многие лекарственные средства и пищевые продукты.

Разработка надежных методов определения содержания катехоламинов и их метаболитов в моче сделала ненужным проведение малоспецифичных медикаментозных тестов, которые сопряжены со значительным риском. Однако одна из модификаций адренолитического теста может оказаться полезной в качестве лечебной пробы у больных с гипертоническим кризом, наводящим на мысль о феохромоцитоме. При постоянной гипертензии и АД не ниже 160/110 мм рт. ст. применяется проба с α -адреноблокаторами – фентоламином или тропafenом. Вводят внутривенно 5 мг фентоламина или 1 мл 1% либо 2% раствора тропафена. Снижение АД в течение 5 мин на 40/25 мм рт. ст. по сравнению с исходным

позволяет заподозрить наличие феохромоцитомы. Следует учитывать, что после применения α -адреноблокаторов возможно развитие ортостатического коллапса, поэтому после проведения пробы больные в течение 2 ч должны лежать. Провокационные тесты у лиц с нормальным АД таят в себе опасность, поэтому показания к их проведению возникают редко.

Установление локализации опухоли. При установлении диагноза феохромоцитомы по данным физикального и лабораторного исследований необходимо визуализировать опухоль. Компьютерная или магнитно-резонансная томография органов брюшинного пространства, брюшной полости и таза позволяют выявить до 95% феохромоцитом, так как 97% опухолей локализуются ниже диафрагмы и 90% являются внутринадпочечниковыми. Возможности рентгенологической диагностики расширяет применение мультиспиральной компьютерной томографии с болюсным контрастированием.

Сцинтиграфия с мета-¹³¹I-бензилгуанидином или мета-¹²³I-бензилгуанидином является чувствительным и специфичным методом визуализации надпочечниковых и венадпочечниковых феохромоцитом. Пока это исследование выполняют лишь в отдельных клиниках, но в будущем оно может стать методом массового обследования.

Лечение

Единственным радикальным методом лечения катехоламинсекретирующих опухолей является хирургический. Операция может быть отложена в случаях острого нарушения коронарного кровообращения, выраженной сердечно-сосудистой недостаточности до их исчезновения или смягчения течения. Операцию лучше производить в клиниках, имеющих опыт ведения больных с феохромоцитомой. Хирургическая смертность при этом оказывается ниже 2-3%.

Перед операцией необходимо стабилизировать АД; как правило, этого удается достичь за несколько дней. Лечение проводится в палате интенсивной терапии.

Неотложное медикаментозное лечение:

- строгий постельный режим, изголовье кровати должно быть приподнято;
- блокада α -адренорецепторов (тропафен в/в, струйно 1 мл 1% раствора в 10 мл изотонического раствора NaCl; повторять введение каждые 5 мин до купирования криза);
- блокаду β -адренорецепторов для предупреждения или устранения аритмий можно проводить только на фоне блокады α -адренорецепторов; используют пропранолол (1-2 мг в/в каждые 5-10 мин);
- при эффективности блокады α -адренорецепторов может потребоваться восполнение ОЦК.

Оптимальным и наименее травматичным хирургическим доступом является люмботомия. В процессе выполнения адреналэктомии с опухолью необходимо непрерывно осуществлять мониторинг АД, центрального венозного давления и проводить электрокардиографию. Для стабилизации гемодинамических показателей во время первого этапа операции, до перевязки центральной вены надпочечника, используется тропafen в сочетании с β -блокаторами. Важнейшее значение имеет восполнение потери жидкости. Гипотензию во время операции лучше купировать возмещением объема, чем введением вазоконстрикторов. Во время второго этапа операции после перевязки центральной вены надпочечника и резкого прекращения поступления в кровоток катехоламинов стабильность гемодинамики поддерживается трансфузией кровезаменителей, плазмы и крови, глюкокортикоидами. Следует подчеркнуть, что важной профилактикой адреналовых кризов во время операции являются бережное отношение к опухоли (следует избегать ее излишней пальпации) и быстрота выполнения вмешательства.

Морфологическая характеристика

Макроскопически опухоль имеет вид узла шаровидной формы, на разрезе бурого или буровато-серого цвета (рис. 4). При воздействии хромовых солей поверхность разреза через 1-2 мин приобретает темно-серый цвет. Масса опухоли может достигать 3 кг.



Рис. 4. Макропрепарат удаленной феохромоцитомы. Опухоль весом 1330 г, до 13 см в диаметре.

Консистенция плотная, на разрезе часто заметны некрозы, кровоизлияния, вторичные кисты. Феохромоцитомы небольших размеров (1-3 см в диаметре), иногда не имея четких границ, переходят в окружающее мозговое вещество надпочечника. Более крупные опухоли имеют капсулу, к которой прилежит истонченный корковый слой надпочечника.

Примерно 10-15% феохромоцитом являются злокачественными. Вероятность злокачественности высока при значительном увеличении экскреции дофамина с мочой, размерах опухоли более 6 см и признаках вненадпочечникового роста. Очевидность малигнизации может проявиться спустя несколько лет после успешного хирургического вмешательства.

Вненадпочечниковые феохромоцитомы отличаются инвазивным ростом, склонностью к рецидивам и чаще имеют злокачественное течение, чем надпочечниковые.

В международной гистологической классификации (Женева, ВОЗ, 2000) категория злокачественной феохромоцитомы отсутствует, так как морфологические критерии ее злокачественности до настоящего времени не определены. Ранее считали, что инвазия капсулы и сосудов, ядерный и клеточный полиморфизм, выраженная митотическая активность, наличие очагов некроза являются вполне достаточными признаками для верификации злокачественной феохромоцитомы. В последующем правомочность использования морфологических критериев для определения злокачественности была поставлена под сомнение. Единственным абсолютным доказательством злокачественности является метастазирование в те анатомические области, в которых в норме не присутствуют параганглии. Наиболее часто феохромоцитома метастазирует в лимфатические узлы, кости, легкие, печень.

Прогноз заболевания

При своевременном радикальном хирургическом лечении феохромоцитомы полностью излечивается. Эффективность радикального хирургического лечения феохромоцитомы при доброкачественности опухоли высокая и составляет 95%. В случаях злокачественности пятилетняя выживаемость достигает 44%. При отсутствии осложнений тяжелых гипертонических кризов (ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность, нарушения мозгового кровообращения, отслойка сетчатки), отмечающихся в запущенных случаях заболевания, трудоспособность больных после хирургического лечения полностью сохраняется.

ПЕРВИЧНЫЙ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДИЗМ: ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ

Более 50 лет назад, в 1955 г., американский хирург Джером Конн впервые описал клинический синдром под названием «первичный альдостеронизм» (ПА) – одну из редких форм симптоматической АГ эндокринного генеза.

ПА, называемый также по имени автора синдромом Конна, обусловлен избыточной секрецией минералокортикоидного гормона альдостерона аденомой (альдостеромой) коры надпочечника.

Чаще всего альдостеромы – доброкачественные опухоли, однако в редких случаях выявляются карциномы, продуцирующие альдостерон.

Важность своевременной диагностики ПА определяется тем, что эта форма АГ может быть излечена хирургическим путем: с удалением альдостеромы у большинства больных нормализуются секреция альдостерона и АД.

При дифференциальной диагностике и выборе метода лечения важно учитывать существование и других, неопухолевых (гиперпластических), форм гиперальдостеронизма, протекающих с АГ.

Характерной особенностью гиперальдостеронизма при альдостероме и гиперплазии коры надпочечников является низкая активность ренина в плазме крови (АРП), что позволяет объединить

эти две формы в группу низкоренинового гиперальдостеронизма, распространенность которого, по данным разных авторов, составляет 0,5–4%.

При дифференциальном диагнозе низкорениновых форм гиперальдостеронизма важно учитывать, что с низкой АРП протекает также особая форма эссенциальной АГ; вместе с тем продукция альдостерона при этой форме АГ в пределах нормы, а в коре надпочечников опухолевые или гиперпластические изменения не выявляются.

Выделяют следующие основные формы низкоренинового гиперальдостеронизма у больных АГ: первичный (альдостерома или карцинома коры надпочечника); идиопатический (псевдопервичный) гиперальдостеронизм (диффузная двусторонняя гиперплазия коры надпочечников); дексаметазонзависимый; гиперальдостеронизм при эктопически расположенных опухолях (рис.5).

В клинической практике важно разграничивать больных с альдостеромой и гиперплазией коры надпочечников, что обосновывается различными подходами к их лечению: в отличие от опухолевых форм, при которых заболевание поддается успешной хирургической коррекции, в случаях с двусторонней гиперплазией клубочковой зоны коры надпочечников после адреналэктомии редко наблюдается ремиссия АГ.

Клинические проявления синдрома Конна во многом сходны с другими формами гиперальдостеронизма, также протекающими с АГ, но этиологически не связанными с опухолью коры надпочечника, что затрудняет проведение дифференциального диагноза. Вместе с тем тщательный анализ симптомов и анамнеза заболевания позволяет выявить лиц с признаками гиперальдостеронизма и целенаправленно строить дальнейшую диагностику для выявления больных с синдромом Конна.

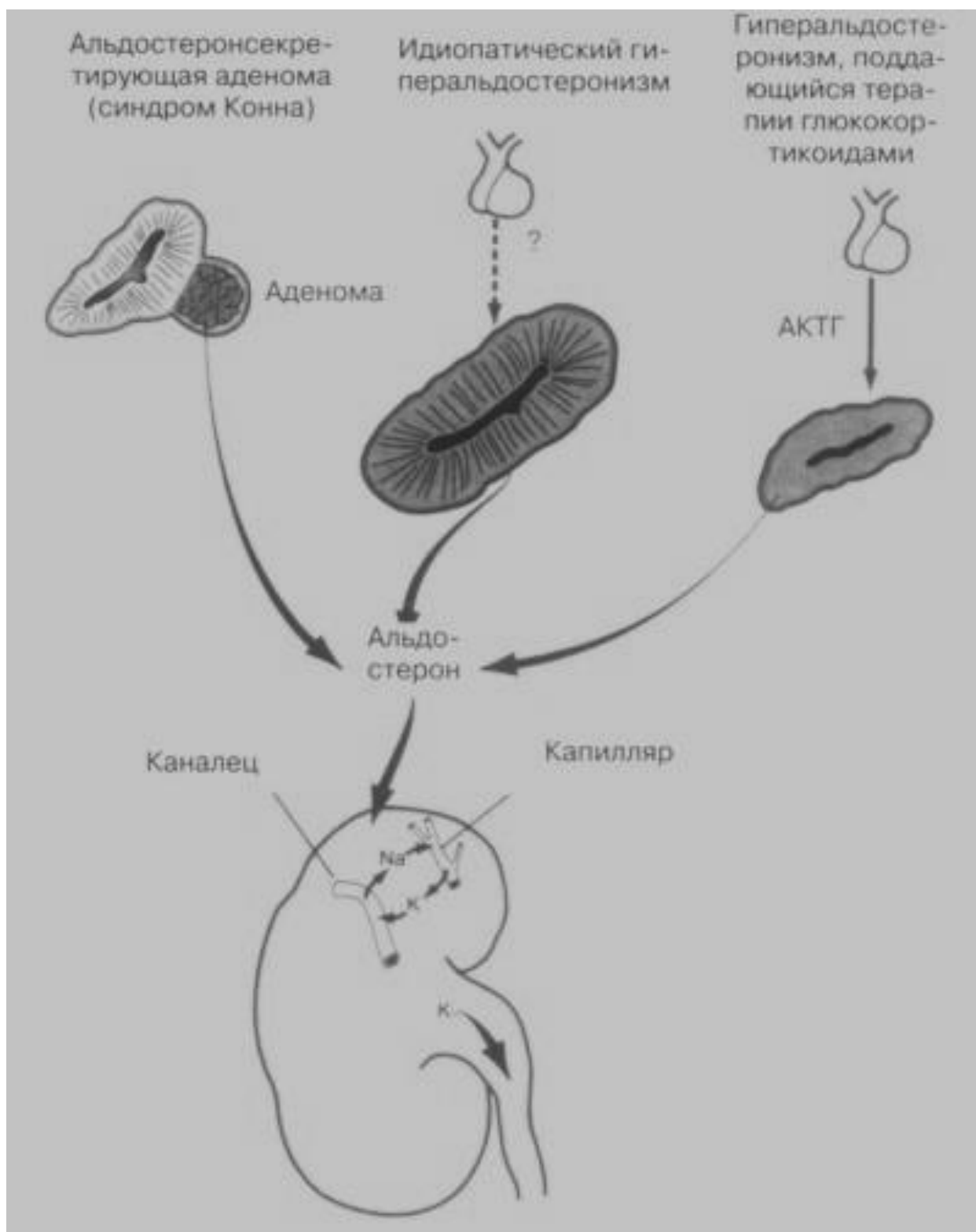


Рис. 5. Причины первичного гиперальдостеронизма

Каждая форма гиперальдостеронизма имеет свои клинικο-морфологические особенности и требует отдельного рассмотрения.

Альдостерома – в большинстве случаев доброкачественная опухоль, чаще выявляемая у женщин в возрасте 30–50 лет. Описаны

случаи выявления альдостером у детей. Более 90% альдостером – одиночные опухоли, в 5–9% случаев описано сочетание нескольких альдостером при одно- или двусторонней их локализации. У женщин альдостеромы чаще расположены в левом надпочечнике, а у мужчин – с одинаковой частотой с обеих сторон. В большинстве случаев альдостеромы не достигают больших размеров, чаще их масса не превышает 4 г (рис. 6), однако описаны альдостеромы и больших размеров.



Рис. 6. Макропрепарат удаленного надпочечника с альдостеромой, опухоль размером 10 x 15 мм.

Клинические проявления заболевания обусловлены гиперальдостеронемией, гипокалиемией и самой артериальной гипертонией.

Наиболее частые жалобы больных с гиперальдостеронизмом: мышечная слабость, часто пароксизмальная, парестезии, судороги, боли в мышцах (икроножных), в кистях рук и в пальцах стоп; эти симптомы часто возникают в ночные часы. Все перечисленные симптомы связаны с гипокалиемией и могут иметь непостоянный характер. Частыми жалобами также являются никтурия, полиурия, полидипсия, сухость во рту. Кроме того, жалобы могут быть связаны непосредственно с высоким АД: головная боль, кардиалгия.

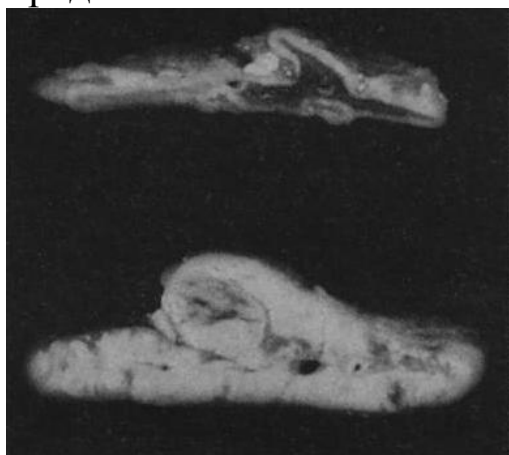
Помимо доброкачественных альдостером клинические проявления синдрома Конна в редких случаях могут быть обусловлены и злокачественными образованиями – карциномами. В дополнение к представленным классическим симптомам проявлениями злокачественных опухолей могут быть боли в животе, повышенная температура тела. Эти опухоли могут секретировать не только альдостерон, но и другие стероиды: 17-кето- и/или 17-гидростероиды, 18-гидрокортикостерон, кортикостерон. Вместе с тем симптомы сопутствующего гиперкортицизма, вирилизации или феминизации крайне редки. В отличие от альдостером карциномы, секреторирующие альдостерон, обычно бывают больших размеров, их масса может достигать 500 г. Однако описаны карциномы и небольших размеров, массой не более 30–100 г, но с признаками

метастазирования.

Злокачественные опухоли при синдроме гиперальдостеронизма протекают неблагоприятно, длительность жизни после удаления опухоли часто не превышает нескольких месяцев, реже – лет.

Очень редко синдром ПА бывает связан с эктопической – вненадпочечниковой – локализацией опухоли: в яичниках, щитовидной железе.

Неопухолевые формы гиперальдостеронизма также имеют клиничко-биохимические проявления синдрома Конна. Такого рода клиничко-морфологический вариант впервые был описан в 1967 г. В терминологическом определении низкоренинового гиперальдостеронизма на фоне двусторонней гиперплазии коры надпочечников до настоящего времени нет единодушия: применяются понятия «идиопатический альдостеронизм» (ИА), «псевдопервичный альдостеронизм», а некоторые авторы объединяют опухолевые и гиперпластические формы под общим термином «первичный альдостеронизм», хотя первичность ИА не представляется обоснованной.



В большинстве случаев ИА представлен двусторонней гиперплазией коры надпочечников (рис. 7).

Рис. 7. Макропрепарат билатеральной идиопатической гиперплазии коры надпочечников.

В отличие от ПА, обусловленного альдостеромой, у этих больных хирургическое лечение (включая тотальную адреналэктомию) не приводит к гипотензивному эффекту. Морфологические изменения в коре надпочечников обычно сводятся к гиперплазии элементов клубочковой зоны и формированию микро- и макроузлов. ИА выявляется с одинаковой частотой как у мужчин, так и у женщин. АГ, особенно у лиц молодого возраста, часто имеет злокачественное течение.

Описаны также случаи преимущественно односторонней гиперплазии и гиперфункции клубочковой зоны коры надпочечников при клинических проявлениях синдрома Конна. Эта патология

именуется первичной гиперплазией коры надпочечника. Первичный генез данной патологии обосновывается ремиссией АГ и гиперальдостеронемии после односторонней адреналэктомии.

Среди неопухолевых форм гиперальдостеронизма выделяют особую редкую патологию – глюкокортикоидзависимый гиперальдостеронизм (семейный гиперальдостеронизм I типа, или дексаметазонзависимый альдостеронизм), при котором отмечается ремиссия заболевания на фоне терапии дексаметазоном. В мировой литературе описано лишь несколько семей с этой тяжелой патологией, наследуемой по аутосомно-доминантному типу. Заболевание обусловлено генетическим дефектом – присутствием химерного гена, секреция альдостерона регулируется адренокортикотропным гормоном (АКТГ) и нормализуется на фоне терапии дексаметазоном, при этом нормализуется и АД. Патология диагностируется методом полимеразной цепной реакции длинных фрагментов.

В клинической практике у больных АГ важно дифференцировать также формы вторичного альдостеронизма (ВА), протекающие с повышенной АРП, что отличает их от рассмотренных форм гиперальдостеронизма с низкой АРП. При ВА избыточная продукция альдостерона является функциональной и вторичной чаще всего по отношению к первичным заболеваниям почек, почечных артерий, а также может сопутствовать ряду физиологических состояний организма.

Среди причин, приводящих к развитию ВА, выделяют следующие:

1. Симптоматические АГ, чаще злокачественного течения: при реноваскулярной патологии, феохромоцитоме, некоторых формах паренхиматозной почечной патологии, при опухоли почки, секретирующей ренин (рениноме), а также при гипертонической болезни.

2. Физиологические и ятрогенные влияния:

- гиперальдостеронизм у женщин в лютеиновую фазу менструального цикла и во время беременности;
- ограничение натрия в диете, прием салуретиков, слабительных средств;
- другие причины уменьшения эффективного объема крови (кровотечения, дегидратация, изменение положения тела).

При ВА в коре надпочечников часто выявляются гиперпластические изменения, которые рассматриваются обычно как следствие длительной АГ.

Наряду с АГ, избыточной продукцией альдостерона и повышенной АРП эта патология проявляется потерей калия с мочой, приводящей к гипокалиемии и связанным с ней клиническим симптомам.

Диагностические подходы к выявлению синдрома Конна разнообразны, среди них условно можно выделить "отборочные", позволяющие провести скрининг среди больных АГ с целью выявления лиц с синдромом гиперальдостеронизма. В качестве критериев отбора, не требующих привлечения сложных инструментальных методов, предлагают проанализировать клинические проявления заболевания, исследовать содержание калия в плазме крови, метаболические изменения по данным ЭКГ, мочевого синдром.

Следует иметь в виду, что рассмотренные ранее характерные симптомы, связанные с гипокалиемией, могут носить непостоянный характер, а иногда даже отсутствовать на протяжении нескольких недель, что требует детального анализа анамнеза заболевания.

Стойкая гипокалиемия (содержание калия в плазме ниже 3,6–3,8 ммоль/л) при условии, что исследованию не предшествовал прием диуретиков, наблюдается у большинства больных ПА. Вместе с тем следует учитывать, что частота выявления нормокалиемии при ПА может превышать 10%.

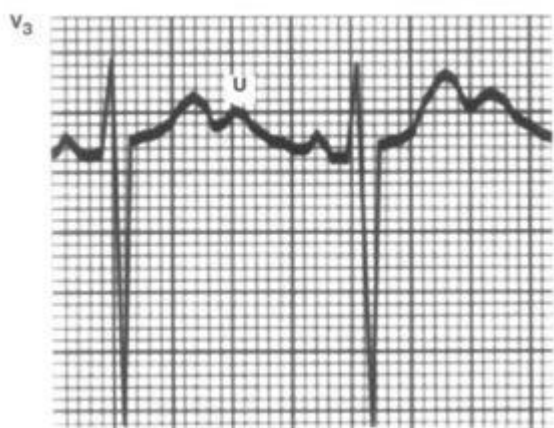


Рис. 8. ЭКГ больного с первичным гиперальдостеронизмом.

Гипокалиемия может вызывать существенные изменения на ЭКГ: влиять на величину и направленность зубцов Т и U, вызывать изменения ST и

удлинение интервала QT. Однако следует помнить, что эти изменения на ЭКГ (рис. 8) не всегда отражают истинную концентрацию калия в плазме. Гипокалиемия может провоцировать

нарушения ритма сердца (чаще желудочковую экстрасистолию). Эти нарушения могут усугубиться на фоне приема диуретиков, указания на непереносимость которых (усиление мышечной слабости, судорог) часто встречаются в анамнезе у больных.

Проба с верошпироном может быть использована для выявления связи электролитных нарушений с гиперальдостеронемией. При его приеме в дозе 250–300 мг /сут в течение 10–15 дней при всех формах гиперальдостеронизма увеличивается содержание калия в плазме, снижается АД. Таким образом, этот тест не является патогномичным именно для альдостеромы, а свидетельствует лишь о связи заболевания с гиперпродукцией альдостерона.

На фоне гипокалиемии у большинства больных с гиперальдостеронизмом развивается особый вид дистрофии канальцев почек – калийпеническая тубулопатия, в части случаев морфологические исследования почек свидетельствуют о наличии тубулоинтерстициального нефрита, может также наблюдаться нефроангиосклероз. У большинства больных снижена концентрационная функция почек, тогда как азотовыделительная функция остается сохранной.

У большинства больных с синдромом гиперальдостеронизма имеет место высокая АГ. Синдром злокачественного течения АГ у больных ПА наблюдается в 7% случаев. У части больных АГ может носить кризовый характер, что обосновывает необходимость проведения в этих случаях дифференциального диагноза с опухолью мозгового слоя надпочечников – феохромоцитомой.

Повышенная секреция альдостерона оказывает влияние и на миокард. Исследования последних лет свидетельствуют о существенной роли альдостерона в развитии фиброзных изменений в миокарде. У большинства больных выявляется гипертрофия миокарда левого желудочка разной степени выраженности, регистрируются признаки нарушения систолодиастолической функции миокарда (J.Rossi, 1996).

Проведение дифференциального диагноза между различными формами гиперальдостеронизма основано на тщательном исследовании функционального состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Однократные исследования концентрации альдостерона в плазме крови (КАП) и АРП, особенно в базальных условиях – в

покое, не позволят дифференцировать альдостерому: повышенная секреция альдостерона и низкая АРП характерны и для альдостеромы, и для идиопатической гиперплазии коры надпочечников.

С целью более точной диагностики проводят нагрузочные пробы, направленные на стимуляцию или супрессию РААС. Известно, что секреция альдостерона и уровень АРП меняются под влиянием ряда экзогенных воздействий, поэтому за 10–14 дней до исследования исключается медикаментозная терапия, которая может исказить интерпретацию полученных результатов. Для стимуляции низкой АРП применяют следующие тесты: часовую ходьбу, гипонатриевую диету, диуретики. Низкая, нестимулируемая АРП характерна для больных с альдостеромой и идиопатической гиперплазией коры надпочечников, тогда как у больных с ВА она подвержена значительной стимуляции.

В качестве тестов, вызывающих супрессию повышенной секреции альдостерона, используют дезоксикортикостерона ацетат, диету с повышенным содержанием натрия, внутривенное введение изотонического раствора.

Эти тесты направлены на увеличение внеклеточного объема жидкости и подавление активности РААС, при этом секреция альдостерона не изменяется только у больных с альдостеромой вследствие автономной секреции альдостерона опухолью, тогда как у большинства больных с гиперплазией коры надпочечников отмечается супрессия продукции альдостерона.

Широкое распространение в клинической практике имеет тест с 4-часовой ходьбой, основанный на анализе зависимости уровня альдостерона от секреции АКТГ, которая в соответствии с суточным ритмом достигает максимума рано утром, постепенно снижаясь к вечеру. Определяют КАП в 8 ч утра в покое и после 4-часовой ходьбы в 12 ч. При этом выявляется характерная для синдрома Конна зависимость: стимулирующее воздействие ходьбы повышает КАП в 1,5–2 раза при всех формах гиперальдостеронизма за исключением больных с альдостеромой, у которых КАП снижается или остается неизменной в силу автономности секреции альдостерона от ренин-ангиотензиновой системы и зависимости ее от АКТГ. Вместе с тем следует отметить, что аналогичные результаты выявлены и в редких случаях односторонней гиперплазии коры надпочечника. Кроме того,

в настоящее время установлено, что в некоторых случаях (в 30–40%) даже у больных с альдостеромой КАП на фоне 4-часовой ходьбы может быть подвержена стимуляции в силу повышенной чувствительности некоторых альдостером к ангиотензину.

Таким образом, нагрузочные тесты позволяют выявить нарушение функционального состояния РААС в виде неадекватной реакции на нагрузки у больных с синдромом Конна. Вместе с тем ни один тест не является абсолютно специфичным. Только проведение нагрузочных проб в комплексе и сопоставление их с результатами других методов исследования способствуют правильной диагностике (F.McAlister, 1998).



Рис. 9. Компьютерная томограмма. Альдостерома левого надпочечника указана стрелкой.

Для анализа структурного состояния надпочечников, стороны локализации опухоли используют различные топические методы. Наибольшее распространение получили такие методы, как рентгеновская компьютерная (рис. 9, 10) и магнитно-резонансная томография. Точность выявления опухолевых образований этим методом может достигать 95% (Du – YC, 1994).

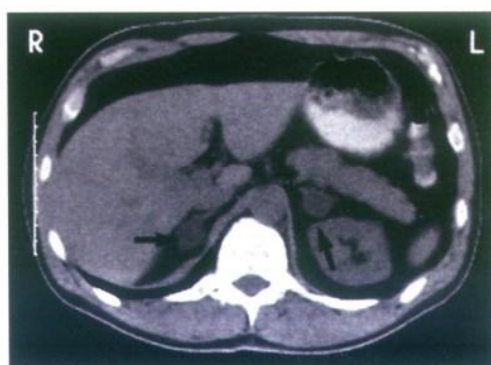
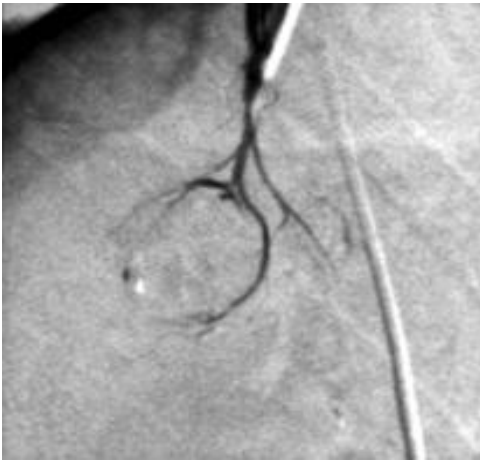


Рис. 10. Компьютерная томограмма. Двусторонняя гиперплазия коры надпочечников (увеличенные надпочечники указаны стрелками).

Однако сам факт выявления образования в надпочечнике не позволяет судить о его гормональной активности (возможны случаи "нефункциональных" образований), поэтому необходимо сопоставление выявленных изменений с данными гормонального обследования.

Достаточно информативен метод селективной флебографии надпочечников с катетеризацией вен и определением концентрации



альдостерона в крови, оттекающей от правого и левого надпочечников (рис. 11).

Рис.11. Селективная флебограмма альдостеромы.

Лечение больных с синдромом Конна – хирургическое: удаление альдостером у 50–70% больных приводит к нормализации АД или к значительному его снижению. В предоперационном периоде, а также при отказе больных от хирургического лечения проводится терапия конкурентным антагонистом альдостерона по влиянию на канальцевые рецепторы – спиронолактоном – в суточной дозе 250–300 мг. Ингибирующее воздействие верошпирона на продукцию альдостерона может осуществляться различными путями: через влияние на синтез, метаболизм и проявление внепочечного эффекта этого гормона. Спиронолактон препятствует развитию фиброзных изменений в миокарде (С.Brilla и соавт., 1993), что особенно важно при назначении этого препарата больным с нарушением систолодиастолической функции миокарда. Начало гипотензивного действия верошпирона отмечается через 2 нед лечения, максимальное снижение АД достигается в период от 3 до 5 нед, в дальнейшем гипотензивный эффект поддерживается меньшей дозой препарата (100–200 мг/сут). Отсутствие гипотензивного эффекта обычно связывают с наличием выраженного гипертонического ангиосклероза в почках.

Целесообразно также назначение верошпирона в качестве патогенетической терапии больным с ИА и ВА: наблюдаются снижение АД, нормализация уровня калия в плазме крови, исчезновение нейромышечных и почечных симптомов гиперальдостеронизма. Терапия верошпироном может привести к гиперкалиемии, поэтому необходимо контролировать содержание калия в плазме крови и показатели ЭКГ.

При отсутствии адекватного гипотензивного эффекта возможна сочетанная терапия антагонистами кальция.

Перспективным представляется использование у больных АГ с

низкорениновым гиперальдостеронизмом препаратов из группы антагонистов ангиотензина II – селективных блокаторов АТ₁-рецепторов: имеются предпосылки, обосновывающие возможность применения этих препаратов у больных с супрессией АРП (В. Levine, 1999).

Разработка новых диагностических и лечебных подходов, обеспечивающих возможность своевременного выявления и адекватного лечения больных с синдромом Конна – цель дальнейших исследований.

ГИПЕРСЕКРЕЦИЯ ДРУГИХ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДОВ

К артериальной гипертонии, вызванной гиперсекрецией альдостерона, близко примыкает гипертония, развивающаяся вследствие гиперсекреции других минералокортикоидов. Обладая менее выраженным действием на обмен натрия и калия, эти минералокортикоиды все же способны вызвать не только повышение артериального давления, но и гипокалиемию. Более других известна артериальная гипертония, вызванная гиперсекрецией дезоксикортикостерона или его предшественников. В литературе также описывают изолированную гиперсекрецию 18-гидроксидезокси-кортикостерона и 11-дезоксикортикостерона, которая протекала с артериальной гипертонией, подавлением активности ренина в крови и выраженной гипокалиемией. Количество обменоспособного натрия было увеличенным, содержание альдостерона и 11-гидроксикортикостерона в крови – нормальным.

Понижение активности ренина в крови обнаруживается приблизительно у 25% больных доброкачественной эссенциальной гипертонией. Нормальное содержание альдостерона и дезоксикортикостерона дает основание считать, что как гипертония, так и подавление секреции ренина у этих больных обусловлены активностью еще неидентифицированных минералокортикоидов. Высказанное предположение подтверждается результатами пробной терапии спиронолактонами. Назначение альдактона или верошпирона этим больным сопровождается, как и у больных первичным альдостеронизмом, понижением артериального давления.

Из сказанного, однако, не вытекает, что все случаи артериальной

гипертонии с пониженной активностью ренина развиваются вследствие гиперсекреции минералокортикоидов. Спиронолактоны эффективны во многих, но не во всех случаях гипертонической болезни с пониженной активностью ренина. Гиперсекреция минералокортикоидов является, вероятно, причиной только одной, а не всех форм эссенциальной гипертонии.

Гипертония, вызванная первичной гиперсекрецией неидентифицированных минералокортикоидов, по клиническому течению может быть доброкачественной и злокачественной. Клиническая картина ее в начале заболевания может ничем не отличаться от гипертонической болезни. На ее симптоматическое происхождение указывают благоприятные результаты пробной терапии спиронолактонами в указанной выше дозе. Широкое применение спиронолактонов в диагностических целях позволит заподозрить этот вид гипертонии задолго до появления ее поздних клинических синдромов: гипокалиемической нефропатии, гипокалиемических парезов и параличей. Окончательный диагноз устанавливают по содержанию минералокортикоидов в крови или в моче, по понижению или полному исчезновению активности ренина и по отрицательным результатам урологических методов исследования.

ВРОЖДЕННАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

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. 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.

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. Основной метод 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. 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).

Ниже представляем классические формы врожденной гиперплазии коры надпочечников:

1. Недостаточность 20,22-десмолазы (врожденная липоидная гиперплазия коры надпочечников).
2. Недостаточность 3β-гидроксистероиддегидрогеназы.

3. Недостаточность 17альфа-гидроксилазы.
 4. Недостаточность 21-гидроксилазы (простая вирилизирующая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников).
 5. Недостаточность 18-гидроксилазы (сольтеряющая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников).
 6. Недостаточность 11бета-гидроксилазы (гипертоническая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников).
- Разберем одну из классических форм врожденной гиперплазии коры надпочечников, которая сопровождается АГ.

Недостаточность 11бета-гидроксилазы (гипертоническая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников)

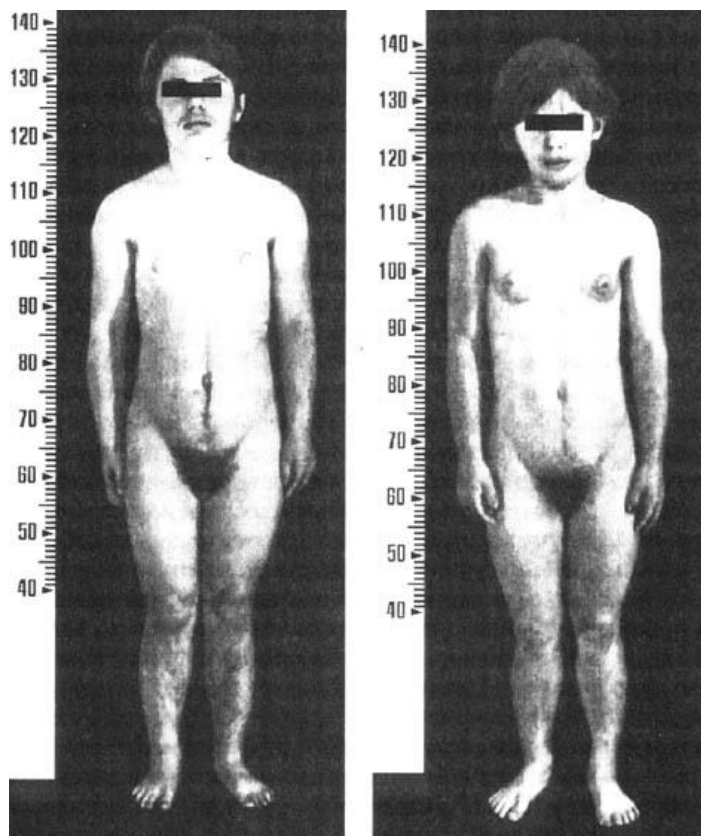
Распространенность

Среди описанных случаев врожденной гиперплазии коры надпочечников 5-8% приходится на долю недостаточности 11бета-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.

Патогенез и клиническая картина

11бета-гидроксилаза - это митохондриальный фермент, который обладает сильной 11-гидроксилазной и умеренной 18-гидроксилазной активностью. Ген 11бета-гидроксилазы CYP11B1 находится на 8-й хромосоме. При недостаточности 11бета-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 (рис. 12) 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.

Рис. 12. Больные с врожденной гиперплазией коры надпочечников.

Диагностика

Диагноз недостаточности 11бета-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 11бета-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 гипертензии, гипокалиемии и вирилизации или сочетание повышения уровня 11-дезоксикортизола и повышения уровня 11-дезоксикортикостерона.

Дифференциальный диагноз

Врожденную дисфункцию коры надпочечников дифференцируют от андростеромы (опухоль коры надпочечника), преждевременного полового созревания в результате гипоталамо-гипофизарных нарушений, а также опухоли шишковидного тела (шишковидной железы). Дифференциальный диагноз проводят также с опухолью яичка, вирилизующими опухолями яичников (арренобластома и т. д.), синдромом Штейна-Левенталя.

На андростерому указывают быстрое развитие вирилизации, отсутствие снижения экскреции 17-КС с мочой после приема кортикостероидных препаратов (кортизон, дексаметазон или преднизолон), выявление на рентгенограмме односторонней опухоли надпочечника и т. д.

В отличие от врожденной дисфункции коры надпочечников при заболеваниях гипоталамо-гипофизарного генеза преждевременное половое созревание всегда истинное, изосексуального типа. Яички развиваются нормально и достигают размеров, свойственных взрослому мужчине. При биопсии яичек гистологически обнаруживают большое количество гландулоцитов яичка (клетки Лейдига) и сперматогенез. При преждевременном половом созревании, обусловленном патологией шишковидного тела, в отличие от врожденной дисфункции коры надпочечников имеется выраженная неврологическая симптоматика (повышение внутричерепного давления, головные боли, застойные соски зрительных нервов, нистагм и т. д.), половое созревание всегда истинное, изосексуального типа; количество метаболитов андрогенов надпочечникового происхождения (дегидроэпиандростерон, андростерон, этиохоланолон) в моче не увеличено и т. д.

О гормональноактивной опухоли яичка свидетельствуют

одностороннее увеличение размеров яичка, плотность и бугристость его при пальпации, а также данные биопсии. В отличие от врожденной дисфункции коры надпочечников при вирилизующих опухолях яичников содержание в моче надпочечниковых фракций андрогенов не увеличено. На пневмогинекограмме обнаруживают опухоль яичников.

При синдроме Штейна-Левенталя в отличие от врожденной дисфункции коры надпочечников телосложение женское, молочные железы интактны. После введения хорионического гонадотропина отмечается повышенное выделение 17-КС с мочой. На пневмогинекограмме обнаруживается поликистоз яичников.

Лечение

На протяжении последних 30 лет основным методом остается супрессивная глюкокортикоидная терапия. Более эффективные способы медикаментозного лечения пока не разработаны.

1. 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.

2. 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.

3. Наружные половые органы у девочек с вирилизацией поддаются хирургической коррекции.

СИНДРОМ КУШИНГА

Этиопатогенез

Синдром и болезнь Иценко-Кушинга - состояния, которые объединяет понятие гиперкортицизм, т. е. избыточная функция коры надпочечных желез. В соответствии с классификацией заболевания надпочечников подразделяются по функциональному состоянию органа: гипофункция, гиперфункция и дисфункция. Различают гиперкортицизм тотальный и парциальный. К тотальному гиперкортицизму относят: болезнь Иценко-Кушинга (центральная, зависимая от АКТГ форма синдрома Кушинга); синдром Иценко-Кушинга, вызванный кортикостеромой (чаще всего злокачественной) надпочечника (АКТГ-независимая форма синдрома Кушинга); синдром Иценко-Кушинга, обусловленный опухолью, продуцирующей АКТГ-подобные вещества или кортиколиберин (АКТГ-зависимый эктопированный синдром Кушинга); автономная макронодулярная гиперплазия надпочечников. Парциальным гиперкортицизмом сопровождаются: андростерома (чаще всего злокачественная) - вирилизирующая опухоль коры надпочечников, кортикоэстрома (чаще всего злокачественная) - феминизирующая опухоль коры надпочечников, смешанные опухоли коры надпочечников, а также первичный гиперальдостеронизм. Избыток стероидных гормонов, который отмечается при всех вариантах тотального гиперкортицизма, ведет к поражению практически всех органов и систем. В клинической практике в первую очередь выделяют понятия «болезнь Иценко-Кушинга» и «синдром Иценко-Кушинга».

Болезнь Иценко-Кушинга - тяжелая нейроэндокринная патология гипоталамо-гипофизарного генеза, патогенетической основой которой является формирование кортикотропиномы или гиперплазии кортикотрофов гипофиза, сочетающееся с повышением порога чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к ингибирующему влиянию глюкокортикоидов, что приводит к нарушению суточной динамики секреции АКТГ с развитием вторичной двусторонней гиперплазии коры надпочечников и клинически проявляется синдромом тотального гиперкортицизма. Болезнь впервые описана в 1912 году американским врачом

Кушингом, позже - в 1924-м - российским неврологом Н.М. Иценко. На 1 млн населения регистрируют 1-2 вновь выявленных больных за год.

В настоящее время большинство исследователей придерживаются гипофизарной теории возникновения болезни Иценко-Кушинга, согласно которой причиной заболевания является макро- или микроаденома (в 80-90% случаев) гипофиза, синтезирующая избыточное количество АКТГ (кортикотропинома). Постоянная стимуляция надпочечников приводит к гиперплазии коры желез и повышению уровня кортизола в несколько раз. Возрастание уровня АКТГ во многих случаях сопровождается повышением секреции пролактина и снижением секреции лютеинизирующего, фолликулостимулирующего, тиреотропного гормонов и соматотропина. Снижение секреции соматотропного гормона у детей при болезни Иценко-Кушинга может быть одной из причин резкого отставания в росте, причем дефицит роста не всегда удается восстановить. Повышение уровня тестостерона приводит к нарушению репродуктивной функции, как у мужчин, так и у женщин.

Синдром Иценко-Кушинга:

1. Опухоль:

- надпочечника (кортикостерома, злокачественная кортикостерома, аденома, аденокарцинома);
- эктопическая (АКТГ- или кортикотропин-рилизинг-гормон-продуцирующая опухоль);
- гонад (липидноклеточные опухоли).

2. Двусторонняя (реже односторонняя) АКТГ-независимая нодулярная гиперплазия коры надпочечников.

3. Прием с лечебной целью глюкокортикоидов или, реже, препаратов АКТГ (ятрогенный, или экзогенный, синдром Иценко-Кушинга).

Таким образом, развитие как болезни, так и синдрома Иценко-Кушинга обусловлено эндогенной гиперпродукцией кортикостероидов и чаще отмечается у женщин (8:1) в возрасте 20-40 лет. В детском возрасте случаи болезни Иценко-Кушинга выявляют крайне редко.

Клиническая картина болезни Иценко-Кушинга может наблюдаться при опухолях APUD-системы, которые секретируют кортикотропный рилизинг-фактор, АКТГ или подобные ему

вещества. В настоящее время доказана связь между опухолями легкого, поджелудочной железы, тимуса, щитовидной, предстательной, околощитовидных желез, мозгового слоя надпочечников, яичника, яичек, различных участков желудочно-кишечного тракта с развитием клиники синдрома Иценко-Кушинга (АКТГ-эктопированный синдром). Такое состояние наиболее характерно для лиц мужского пола 40-60 лет и составляет около 15% всех случаев эндогенного гиперкортицизма.

Так называемый экзогенный гиперкортицизм развивается у больных, длительно принимавших кортикостероиды в высоких дозах. Функциональный гиперкортицизм выявляют у пациентов с ожирением, гипоталамическим синдромом, сахарным диабетом, алкоголизмом, при заболеваниях печени, беременности.

Клиническая картина

Таблица 1.

Симптомы синдрома Кушинга (в порядке частоты встречаемости)

Симптомы	Частота встречаемости (%)
Плелора лица	50—95
Центральное ожирение	80—95
Жажда, полиурия и глюкозурия	40—90
Проксимальная миопатия	30—90
Гипертензия	75—85
Депрессия	30—85
Гирсутизм	65—80
Импотенция	55—80
Олиго-/аменорея	55—80
Абдоминальные стрии	50—70
Отеки ног	30—60
Боли в спине/остеопорозные переломы	40—50
Головные боли	0—50
Гиперпигментация	5-15
Кожные инфекции	0-30

Основным клиническим проявлением гиперкортицизма (таблица 1) является в первую очередь диспластическое ожирение («кушингоидное»), которое наблюдается практически у всех больных и характеризуется своеобразным перераспределением жировой клетчатки (рис. 13) (даже при отсутствии ожирения при очень тяжелых формах заболевания) – избыточное отложение жира отмечается в верхней половине туловища при сравнительно тонких конечностях (мышечная атрофия).



Рис. 13. Типичная конституция пациента с синдромом Кушинга. Обратите внимание на центральное ожирение и относительно тонкие руки и ноги, что вызвано проксимальной миопатией.

Лицо становится лунообразным, приобретает багрово-красный цвет, иногда с цианотическим оттенком («матронизм»). Кожные покровы истончаются, становятся сухими. На коже появляются гиперпигментация, многочисленные высыпания типа акне, а также ярко-багровые или фиолетовые стрии.

Стрии располагаются преимущественно на животе, молочных железах, боковых поверхностях туловища, внутренних поверхностях бедер, плечах. В отличие от других видов ожирения, на тыльной стороне кисти истончаются кожа и жировая клетчатка.



Рис. 14. Плетора и лунообразность лица, присущие синдрому Кушинга.

У женщин вследствие избытка половых стероидов отмечают избыточное оволосение, аменорею. У детей избыточное оволосение появляется на

лбу, щеках, лобке, спине и поясничной области.

Характерным для гиперкортицизма и важнейшим диагностическим признаком является наличие выраженного остеопороза (особенно в грудном и поясничном отделах позвоночника). Пациенты выглядят слабыми, сутулыми, становятся меньше ростом (за счет компрессии позвонков), возникает сонливость, боль в костях, ухудшается память.



Рис. 15. Ярко-багровые или фиолетовые стрии, присущие синдрому Кушинга.

Среди других симптомов гиперкортицизма наиболее значимы повышение артериального давления, изменение психики больных (от депрессии до агрессивности и стероидных психозов), зачастую приводящее к суицидальным попыткам, нарушение терморегуляции и аппетита (ночное чувство голода), полидипсия. В 10-20% случаев развивается стероидный сахарный

диабет либо чаще - нарушение толерантности к глюкозе. Избыточная продукция кортикостероидов обуславливает задержку натрия, гипокалиемию и гипокалиемический алкалоз, что, в свою очередь, приводит к развитию электролитно-стероидной миокардиодистрофии с мерцанием предсердий и экстрасистолией. В результате этих процессов на фоне артериальной гипертензии возникает сердечная недостаточность, которая может привести к смерти пациента.

Диагностика

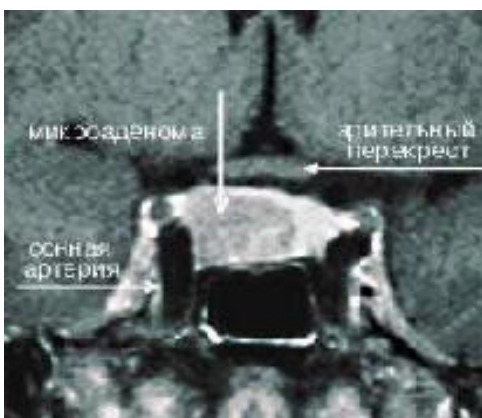


Рис. 16. МР-томограмма гипофиза, на которой видна правосторонняя микроаденома, секретирующая АКТГ.

В первую очередь врач должен точно определить действительное наличие у пациента гиперкортицизма на основании:

- клинической картины заболевания (характерный внешний вид, остеопороз, артериальная гипертензия, изменение психики и др.);
- данных гормонального обследования (резко повышенное содержание уровней кортизола и АКТГ в крови, свободного кортизола и 17-ОКС в моче, высокая дексаметазоновая проба);
- данных ультразвукового исследования, компьютерной, магнитно-резонансной томографии надпочечных желез и головного мозга (рис. 16).

Клиническая картина болезни и синдрома Иценко-Кушинга сопровождается симптомами, характерными и для многих других эндокринных и неэндокринных заболеваний - гипоталамического синдрома, пубертатного юношеского диспитуитаризма, алиментарного и семейно-конституционального ожирения, ожирения при генетически детерминированных синдромах, эссенциальной гипертензии, депрессивных состояний, нарушений менструальной и репродуктивной функции, остеопороза различного генеза, гипертрихоза, склерополикистоза яичников. В связи с клиническими особенностями и редкостью данной патологии очень часто допускаются диагностические ошибки, которые приводят к выбору неправильной тактики лечения и, соответственно, усугублению тяжести состояния пациента.

Лечение

Разработка и внедрение новых методов диагностики, а также новых методов визуализации гипофиза и надпочечников (ультразвуковое исследование, компьютерная, магнитно-резонансная томография) в настоящее время позволяют установить точную локализацию опухоли, ее размеры, взаимоотношения с окружающими тканями, направление роста и выбрать оптимальный метод лечения в каждом конкретном случае. Терапию при болезни Иценко-Кушинга рекомендуется проводить в условиях специализированного эндокринологического стационара.

Наиболее оптимальным методом лечения болезни Иценко-Кушинга на сегодня остается селективная трансфеноидальная аденомэктомия. Показанием для проведения нейрохирургической операции служит четко локализованная аденома гипофиза (по данным компьютерной или магнитно-резонансной томографии).

Противопоказание – крайне тяжелая форма болезни Иценко-Кушинга или наличие у пациента тяжелых соматических заболеваний. При четко локализованной опухоли гипофиза независимо от ее размеров трансфеноидальная аденомэктомия дает положительные результаты у большинства больных, не требует продолжительной заместительной терапии и обеспечивает относительно быстрое восстановление гипоталамо-гипофизарных взаимоотношений. После проведения аденомэктомии в 70-80% случаев наступает ремиссия заболевания, в 12-20% может возникнуть рецидив.

В последние годы применяют метод деструкции надпочечных желез, который предполагает разрушение гиперплазированного вещества надпочечника путем введения склерозирующих веществ под контролем ультразвукового исследования или компьютерной томографии (селективная флебография, реже - чрескожно). В качестве склерозирующего вещества обычно используют смесь 96% раствора этанола и 76% раствора урографина в соотношении 3:1. Количество вводимой жидкости определяется степенью гиперплазии надпочечника и его объемом. Как правило, деструкция надпочечников не применяется в качестве самостоятельного метода лечения (обычно в сочетании с лучевой терапией или аденомэктомией).

При отсутствии данных, подтверждающих наличие аденомы гипофиза, считается целесообразным проведение протонотерапии на область гипофиза, которую часто сочетают с односторонней адреналэктомией.

Медикаментозная терапия при болезни Иценко-Кушинга заключается в применении препаратов, подавляющих секрецию АКТГ (центрального действия - вещества дофаминергического действия, антисеротониновые ГАМК-эргические препараты) и блокаторов биосинтеза стероидных гормонов в надпочечниках. Последние подразделяют на средства, которые блокируют биосинтез кортикостероидов и вызывают деструкцию кортикальных клеток (производные орто-пара-дифенилдиэтилэтана) и которые блокируют только синтез стероидных гормонов (производные аминоглутетимида).

Следует отметить, что ингибиторы стероидогенеза назначают сразу же после подтверждения диагноза болезни Иценко-Кушинга (как перед операцией, так и после проведения протонотерапии либо

хирургического вмешательства).

На фоне лечения основного заболевания обязательно проводится симптоматическая терапия:

- гипотензивными лекарственными средствами (ингибиторы АПФ, спиронолактон);
- препаратами калия;
- сахароснижающими препаратами (в случае необходимости);
- средствами для лечения остеопороза (препараты, снижающие резорбцию костной ткани - кальцитонины) и бисфосфонатами (этидронат-ксидифон, памидронат, клодронат); активными формами витамина D; препаратами, стимулирующими костеобразование, анаболическими стероидами;
- антидепрессантами, седативными средствами (при необходимости);
- витаминотерапия.

Проведение двусторонней адреналэктомии (которая используется в последние годы реже, однако абсолютным показанием для ее выполнения является тяжелое течение заболевания и невозможность компенсировать состояние другими имеющимися способами) ведет к возникновению у пациента хронической недостаточности надпочечников, которая требует пожизненной заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами. Больные нуждаются в динамическом наблюдении эндокринолога, им рекомендуется избегать тяжелой физической нагрузки, работы в ночную смену.

Двусторонняя адреналэктомия может осложниться (в 10-50%) синдромом Нельсона - сочетанием первичной хронической недостаточности надпочечников (после хирургического лечения или длительного применения хлоридов) с прогрессирующей кортикотропиномой гипофиза. Для синдрома Нельсона характерны все признаки первичного гипокортицизма на фоне высокого уровня секреции АКТГ. Магнитно-резонансное исследование подтверждает наличие быстро растущей макроаденомы гипофиза. Методами выбора являются трансфеноидальная аденомэктомия либо протонотерапия на область гипофиза. Для заместительного лечения целесообразно назначение дексаметазона в невысоких дозах (0,125-0,25 мг) в сочетании с преднизолоном или кортизоном. Следует отметить, что в клинической практике отмечают случаи

индивидуальной восприимчивости пациента к тому или иному препарату, применяемому для заместительной терапии.

При наличии опухоли надпочечника проводят хирургическое удаление пораженной железы с последующей временной заместительной терапией. При злокачественной опухоли, если не выявлено метастазов или обнаружены единичные метастазы, осуществляют удаление надпочечника с последующим назначением хлоридов в течение длительного времени (при необходимости - в сочетании с глюкокортикоидами). После хирургического вмешательства все больные нуждаются в длительном наблюдении эндокринолога, кардиолога, невролога, гинеколога.

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРРЕНИЗМ

Ренин принадлежит к числу почечных прессорных факторов. Его влияние на сосудистый тонус осуществляется не прямо, а опосредованно через ангиотензин. Скорость секреции ренина клетками юктагломерулярного аппарата контролируется нервными влияниями, степенью раздражения механорецепторов почечных артериол и содержанием натрия в дистальном канальце нефрона. Выраженная ишемия почек независимо от ее причины приводит к увеличению секреции ренина.

Секреция ренина заметно увеличивается при гипертонических кризах и при злокачественной гипертонии любого происхождения. Полагают, что во всех подобных случаях ишемия одной или обеих почек через включение одного из перечисленных выше механизмов вызывает усиленную секрецию ренина. Следствием этого является повышение активности ангиотензина II, под влиянием которого происходит дальнейшее усиление спазма почечных сосудов и увеличение скорости секреции альдостерона. Если не произойдет разрыва этого порочного круга под влиянием почечных депрессорных факторов, то устанавливается стабильная гипертония, характерным признаком которой является увеличенная экскреция альдостерона с мочой при повышенной активности ренина в крови. Клиника этого вида артериальной гипертонии детально изучена Н. А. Ратнер, Е. Н. Герасимовой и П. П. Герасименко (1968), которые установили, что высокая активность ренина при злокачественной реноваскулярной гипертонии резко снижается после удачно

проведенной операции и что снижение ее всегда сопровождается нормализацией артериального давления и уменьшением экскреции альдостерона с мочой. Повышение активности ренина и увеличение экскреции альдостерона с мочой наблюдались ими также при злокачественной гипертонической болезни, хроническом пиелонефрите, в терминальной фазе хронического гломерулонефрита.

Артериальное давление у большинства больных с хронической почечной недостаточностью удается поддерживать на нормальном уровне, удаляя у них повторными диализами избыток натрия и связанную с ним воду. Указанные мероприятия у некоторых больных оказываются неэффективными. У них развивается тяжелая гипертония, характерными признаками которой являются высокое содержание в крови ренина, ангиотензина II и I и альдостерона. Удаление воды и электролитов у этих больных во время диализа сопровождается еще большим повышением активности ренина и ангиотензина в крови и дальнейшим повышением артериального давления. Ангиотензин у этих больных, по-видимому, оказывает прямое прессорное влияние на сосуды. Сразу же после двусторонней нефрэктомии содержание ренина и ангиотензина в крови резко падает, и артериальное давление понижается до нормального уровня (Morton, Waite, 1972).

Назначение спиронолактонов этим больным не приводит к понижению артериального давления, хотя и позволяет корригировать гипокалиемию. Неэффективность их зависит, вероятно, от того, что гиперальдостеронизм здесь не является первопричиной гипертонии, а развивается вторично. Количество обменоспособного натрия в организме этих больных не увеличивается, под влиянием терапии спиронолактонами у них отмечается только уменьшение обменоспособного натрия в организме и обычно незначительное понижение артериального давления.

Высокая активность ренина в крови является единственным надежным лабораторным признаком, который позволяет отличить эту форму артериальной гипертонии от гипертонической болезни с увеличенной экскрецией альдостерона с мочой и пониженной активностью ренина в крови. Результаты терапии спиронолактонами имеют значение только предварительного диагностического метода, не заменяющего определения активности ренина в крови.

Артериальная гипертония наблюдается как при вышеописанных альдостеронсекретирующих опухолях коркового слоя надпочечников, так и при первичных опухолях почки, секретирующих ренин. Гиперсекреция ренина («первичный ренинизм» Кона) признается основной причиной артериальной гипертонии при гемангиоперицитоме (опухоль, исходящей из клеток юкстагломерулярных клеток нефрона) и при опухоли Вильмса. Артериальная гипертония в подобных случаях может иметь сосудистое или эндокринное происхождение. В первом случае она оказывается следствием сдавления почечной артерии растущей опухолью, во втором - следствием секреции опухолью прессорных веществ в кровь. Conn, Cohen, Lucas (1972), Ganguly с соавт. (1973) обнаружили в ткани этих опухолей большое количество ренина. Эксплантат опухоли в культуре ткани продолжает продуцировать ренин.

Диагноз гемангиоперицитомы чрезвычайно труден, так как опухоль имеет очень малые размеры и растет чрезвычайно медленно. Опухоль Вильмса растет значительно быстрее, и диагностика ее не



представляет трудностей. Удаление гемангиоперицитомы или опухоли Вильмса приводит к исчезновению артериальной гипертонии.

АКРОМЕГАЛИЯ

Рис. 17. Гигантизм.

Хроническая гиперпродукция гормона роста клинически проявляется гигантизмом или акромегалией в зависимости от того, когда (до или после завершения пубертатного периода) она развивается. Гигантизм (Рис. 17) - нейроэндокринное заболевание, характеризующееся чрезмерным увеличением клеточной массы организма, сравнительно пропорциональным увеличением костей скелета, мягких тканей и органов. Возникает у детей и подростков с

незавершенным физиологическим ростом. Патологическим считается рост > 200 см у мужчин и > 190 см у женщин.

Если гиперпродукция гормона роста возникает после закрытия эпифизарных зон роста, то развивается акромегалия (Рис. 18.), сопровождающаяся диспропорциональным периостальным ростом костей скелета, увеличением объема внутренних органов и нарушением обмена веществ.

Частота акромегалии - 60-70 случаев на 1 млн жителей, у женщин она в 1,4 раза выше, чем у мужчин. Несмотря на незначительную распространенность заболевания, смертность при акромегалии (при отсутствии своевременной диагностики и адекватного лечения) в 4-10 раз превосходит таковую в общей популяции. Около 50% нелеченных больных умирают, не достигнув 50 лет. При этом - чем выше уровень гормона роста и чем больше длительность заболевания, тем меньше продолжительность жизни больных. К преждевременному летальному исходу приводят острые сердечно-сосудистые, цереброваскулярные, респираторные нарушения, а также осложненный сахарный диабет и злокачественные неоплазии.



Ведущей причиной заболевания является формирование аденомы гипофиза с автономной гиперсекрецией СТГ или его активных форм - соматотропиномы. В 40-45% случаев определяются смешанные аденомы гипофиза, продуцирующие, помимо СТГ, пролактин, ТТГ, АКТГ, ЛГ, ФСГ, α -субъединицу.

СТГ-секретирующая опухоль гипофиза также выявляется при синдроме множественной эндокринной неоплазии 1 типа (МЭН1).

Рис. 18. Акромегалия.

Клиника

Больные акромегалией предъявляют жалобы на изменение внешности, увеличение размеров кистей, стоп, головную боль,

избыточную потливость, мышечную слабость, онемение пальцев рук и ног, нарушение прикуса, боли в суставах, ухудшение зрения, бесплодие.



Для них характерно укрупнение черт лица за счет увеличения надбровных дуг, скуловых костей, нижней челюсти (прогнатизм), гипертрофии мягких тканей (носа, губ, ушей).

Рис. 19. Макроглоссия.

Отмечается прогрессирующий рост размеров головы, кистей, стоп (сигарообразные пальцы, ластообразные кисти). Кожные изменения являются результатом пролиферации соединительной ткани и накопления внутриклеточного матрикса. Кожа становится плотной, утолщенной, с глубокими складками, более выраженными на волосистой части головы.



В области складок и в местах повышенного трения отмечается гиперпигментация. Нередко выявляются гипертрихоз, гирсутизм, себорея, акне, повышенная влажность кожных покровов (в результате избыточного образования сальных и потовых желез). Увеличение содержания в коже кислых мукополисахаридов приводит к развитию интерстициального отека.

Рис. 20. Деформация суставов при акромегалии.

Типичный признак акромегалии - увеличение клеточной массы всех внутренних органов (спланхномегалия) - языка (макроглоссия), слюнных желез, легких, сердца, печени, почек, кишечника и т.д. По мере развития заболевания происходит поступательное замещение функционально-активной ткани соединительной, с развитием полиорганных склеротических изменений.

Наблюдается увеличение объема мышечной ткани за счет разрастания соединительнотканых образований с постепенным развитием проксимальной миопатии. В результате гипертрофии хрящевой ткани возникают деформации суставов с нарушением их подвижности и появлением болевого синдрома.

Нарушение кровоснабжения и склерозирование гипертрофированных внутренних органов приводит к легочно-сердечной недостаточности. Характерно наличие эмфиземы легких и пневмосклероза. Концентрическая гипертрофия миокарда сменяется гипертрофической миокардиодистрофией, а в запущенных случаях она переходит в дилатационную, что способствует развитию прогрессирующей сердечной недостаточности. При акромегалии приблизительно у 25-35% больных выявляется артериальная гипертензия, связанная, по мнению некоторых авторов, с вторичным гиперальдостеронизмом или почечнокаменной болезнью, которая подтверждается в 12-14% случаев обнаружением камней в почках. Для акромегалии характерна кардиомегалия как одно из проявлений висцеромегалии. Более чем у 17% больных имеет место выраженное увеличение размеров и массы сердца, что может быть не только следствием спланхномегалии, но и гипертензии, атеросклероза и значительно реже - "акромегалической кардиомиопатии".

Развивается синдром внутричерепной гипертензии: повышение внутричерепного давления и/или компрессия диафрагмы турецкого седла растущей опухолью обуславливают возникновение головных болей, которые иногда носят упорный характер, доводя больного до иступления.

Поражение центральной и периферической нервной системы связано с агрессивным ростом опухоли гипофиза и сдавлением периферических нервных стволов гиперплазированными мягкими тканями и костными образованиями. Определяются потеря тактильной и болевой чувствительности пальцев рук (в результате сдавления срединного нерва в карпальном туннеле); нарушение зрительных функций вследствие развития хиазмального синдрома, проявляющегося битемпоральной гемианопсией, прогрессирующим сужением полей зрения, отеком и атрофией дисков зрительных нервов); anosmia, дизэнцефальная эпилепсия, лихорадка, нарушения пищевого поведения, сна и бодрствования (обусловлено опухолевой компрессией гипоталамуса и вышележащих отделов ЦНС с

нарушением гемо- и ликвородинамики); поражение III-VI пар черепно-мозговых нервов, что проявляется птозом, диплопией, офтальмоплегией, лицевой аналгезией, снижением слуха. Прорастание аденомы в третий желудочек может вызывать обструктивную гидроцефалию и несахарный диабет.

При поражении височных долей наблюдаются сложные парциальные припадки, при поражении лобных долей - характерные изменения интеллекта и личности, а при локализации опухоли в задней ямке - стволовые нарушения. Синдром апноэ во сне связан с разрастанием мягких тканей верхних дыхательных путей и поражением дыхательных центров. Кроме того, наблюдаются изменения других желез внутренней секреции: диффузное или узловое увеличение щитовидной железы, связанное с избытком гормона роста и повышением почечного клиренса для йода. У 15-25% больных развивается вторичный гипотиреоз.

Вторичный гипогонадизм у 60% женщин проявляется нарушением менструального цикла вплоть до аменореи, галактореей, бесплодием, у 40% мужчин - гинекомастией, снижением либидо, эректильной дисфункцией. Причиной этих нарушений являются недостаток продукции гипофизом гонадотропинов в результате влияния опухоли на окружающие клетки или сопутствующая гиперпролактинемия (при наличии смешанной опухоли - соматопрولاктиномы).

При акромегалии наблюдаются нарушение толерантности к углеводам или манифестный СД (в 50% случаев), что связано с развитием инсулинорезистентности и гиперинсулинемии в результате прямого липолитического действия гормона роста.

Нарушение фосфорно-кальциевого обмена проявляется гиперкальциемией и повышением уровня неорганического фосфора в крови. Потеря кальция с мочой компенсируется ускорением его всасывания через желудочно-кишечный тракт благодаря повышению продукции паратгормона. Описано сочетание акромегалии с третичным гиперпаратиреозом и паратиреоидной аденомой. У 10% больных наблюдается нефролитиаз.

У больных акромегалией наблюдается склонность к развитию сочетанных доброкачественных или злокачественных пролиферативных процессов. При клиническом обследовании нередко выявляются диффузный (или узловой) зоб, аденоматоз

надпочечников, фиброзно-кистозная мастопатия, фибромиома матки, поликистоз яичников, полипоз кишечника, колоректальный рак.

Диагностика

Характерный лабораторный показатель акромегалии - повышение в крови уровня гормона роста ≥ 10 нг/мл. Кровь берут утром натощак с помощью катетера, 3 порции каждые 20 мин с последующим перемешиванием. Учитывая пульсирующий характер секреции СТГ, некоторые авторы предлагают брать кровь 5 раз в течение 12 ч с последующим усреднением результатов. При нормальном или пограничном с нормой уровне гормона роста для подтверждения диагноза проводят дополнительную функциональную пробу, а также исследование уровня ИРФ1, соматомедина С, являющегося гормоном-посредником. Достоверный критерий акромегалии - увеличение содержания в крови ИРФ1 с учетом возрастной нормы (см. таблицу 2). Кроме того, на акромегалию указывают повышение уровня неорганического фосфора; гиперкальциурия; признаки нарушения толерантности к глюкозе или явная гипергликемия; увеличение содержания в крови жирных кислот, триглицеридов, холестерина.

Таблица 2.

Увеличение содержания в крови ИРФ1 с учетом возрастной нормы

ВОЗРАСТНАЯ НОРМА ИРФ1 (НГ/МЛ) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ	
Возраст, годы	Норма, нг/мл
19—24	48—450
25—29	62—280
30—39	40—280
40—49	40—256
50—59	66—310
Старше 60	118—314

Для оценки степени активности заболевания используют оральный глюкозотолерантный тест. Утром натощак больной выпивает чай, содержащий 75 г глюкозы. Кровь для определения СТГ берут через предварительно поставленный катетер до и затем в течение 2 ч после приема глюкозы каждые 30 мин.

В норме гипергликемия способствует снижению секреции гормона роста (< 1 нг/мл). В активной фазе акромегалии в связи с автономным характером гиперсекреции СТГ такого снижения не наблюдается, что служит подтверждением диагноза. Противопоказанием для проведения пробы является СД.

Проба с парлоделом. В 8-9 ч утра натощак дважды (за 30 мин и непосредственно перед приемом препарата) берут кровь для определения уровня СТГ. Больной принимает 1 таблетку (2,5 мг) парлодела (бромкриптин), после чего через 2 и 4 ч проводят повторные анализы крови. На протяжении всего теста больной не принимает пищу. В норме прием парлодела (стимулятор дофаминергических рецепторов) способствует повышению уровня гормона роста.

При акромегалии нередко наблюдается парадоксальный эффект - снижение уровня СТГ $> 50\%$ от базального уровня (тест положительный). Проведение этого теста позволяет также оценить эффективность парлодела для последующего медикаментозного контроля соматотропной функции.

Проба с тиролиберином. Утром натощак больному ставят катетер и берут кровь для определения уровня СТГ и пролактина с интервалом в 15 мин. Затем внутривенно медленно вводят 200 мкг тиролиберина. Повторные пробы крови для оценки уровня этих гормонов проводят на 15, 30, 60, 90-й и 120-й минутах. В норме введение тиролиберина способствует достоверному повышению уровня пролактина и не сопровождается увеличением секреции гормона роста. При активной фазе акромегалии в 40-50% случаев наблюдается парадоксальное повышение секреции обоих гормонов, на 50-100% превышающее базальный уровень. Парадоксальные результаты проб с парлоделом и тиролиберином наряду с исходным сочетанным повышением содержания СТГ и пролактина в крови указывают на наличие смешанной аденомы гипофиза (соматопрولاктиномы).

Для своевременного выявления аденомы гипофиза принципиально важна топическая диагностика. Первоначально проводят рентгенографию черепа в боковой проекции. При акромегалии можно выявить увеличение турецкого седла (в норме его сагиттальный размер - 12-15 мм, вертикальный - 8-9 мм), локальный или тотальный остеопороз спинки или стенок турецкого седла, наличие двухконтурности, истончение передних и задних клиновидных отростков, неровность участка внутреннего контура костной стенки турецкого седла, утолщение костей свода черепа, гиперостоз внутренней пластинки лобной кости (эндокраниоз), гиперпневматизацию придаточных пазух.

В зависимости от размеров выделяют микро- (< 10 мм), макро- (>10 < 20 мм) и гигантские (> 20 мм) аденомы. По локализации опухоли подразделяют на интраселлярные и экстраселлярные, по распространению - на супраселлярные, инфраселлярные и параселлярные.

Отсутствие рентгенологических признаков опухоли гипофиза не исключает ее наличия при акромегалии и требует применения компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии с введением парамагнитных контрастирующих веществ, которые с разной скоростью накапливаются в здоровой и опухолевой ткани.

Характерным рентгенологическим признаком акромегалии является увеличение (> 22 мм) толщины мягких тканей стопы в области пяточной кости. Этот показатель у больных акромегалией, в отличие от здоровых, не зависит от массы тела, возраста и продолжительности заболевания.

Кроме того, проводят офтальмологическое исследование, включающее осмотр глазного дна и периметрию. Оно позволяет выявить наличие хиазмального синдрома и патологию дисков зрительных нервов. Нарушения полей зрения наблюдаются только при макроаденомах с супраселлярным ростом. Прежде всего, происходит нарушение центрального зрения, поскольку 90% аксонов, проходящих через хиазму, начинаются в желтом пятне. При этом больные жалуются, что все окружающее видят как в тумане или как в сумерках. При прогрессирующем сдавлении хиазмы развивается битемпоральная гемианопсия, при прорастании опухоли в пещеристые синусы с поражением глазодвигательных нервов - глазодвигательные расстройства.

Важным является проведение ЭХО-кардиографии и колоноскопии с целью своевременного выявления признаков кардиомиопатии и исключения колоректального рака.

Ниже представлен алгоритм диагностического поиска при подозрении на акромегалию (Рис. 21).

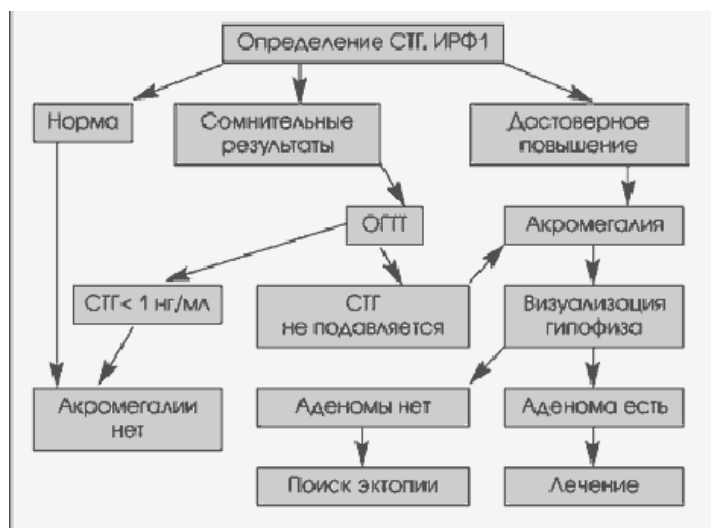


Рис. 21. Диагностический алгоритм.

Лечение

Целью лечения акромегалии является ликвидация (или блокирование) избыточной продукции СТГ,

нормализация секреции СТГ и ИРФ1, устранение клинических симптомов заболевания и улучшение качества жизни больного. Основными факторами, определяющими выбор метода лечения, являются размер и характер роста аденомы, состояние зрительных функций, уровни гормона роста и ИРФ1, возраст больного, наличие сопутствующей патологии, а также желание пациента выполнять предписания врача.

Существуют три метода лечения акромегалии (хирургический, лучевой и медикаментозный). В настоящее время хирургический метод занимает лидирующие позиции в лечении акромегалии благодаря разработке технологии селективной аденомэктомии трансназально-трансфеноидальным доступом с применением эндоскопической техники. Эндоскопический видеомониторинг дает возможность дифференцировать опухоль от нормальной ткани гипофиза и определять характер взаимоотношений аденомы с окружающими структурами. В случае радикального удаления опухоли у больных акромегалией очень быстро нормализуется уровень гормона роста и ИРФ1, что сопровождается существенным улучшением их самочувствия и регрессом клинических проявлений. Результаты операции зависят от размеров опухоли и характера ее распространения.

Другой метод лечения - облучение области гипофиза гамма-лучами либо протоновым пучком. Эффект лучевой терапии развивается в течение нескольких лет, через 5 лет уровень гормона снижается на 75% по сравнению с исходным. В последнее время широкое распространение получил метод стереотаксической радиохирургии - более локальный и менее безопасный для окружающих тканей.

Из-за отсроченного эффекта облучения и высокого риска развития осложнений (гипопитуитаризм, неврологические нарушения, лучевые некрозы, постлучевая энцефалопатия) показания к лучевому лечению в настоящее время значительно сужены.

Для медикаментозной терапии акромегалии в настоящее время используются три класса перспективных препаратов: агонисты дофамина, длительно действующие аналоги соматостатина и антагонисты рецепторов гормона роста.

Среди стимуляторов дофаминергических рецепторов наибольшую известность получил полусинтетический алкалоид спорыньи - бромокриптин (парлодел), вызывающий парадоксальное снижение уровня гормона роста примерно у 40-50% больных. Относительная эффективность и продолжительность действия парлодела способствовали его широкому применению в клинической практике для контроля соматотропной секреции. Эффективная терапевтическая доза препарата составляла 10-20 мг/сут.

Клинически улучшение проявлялось уменьшением головной боли, отечности мягких тканей - смягчались черты лица, уменьшались размеры кистей, стоп, а также выраженность арталгий, потливости, снижалось АД. Исчезала галакторея, нормализовался менструальный цикл с восстановлением фертильности у женщин, повышались либидо и потенция у мужчин. Однако препарат был эффективен только у 40-50% больных. Причем снижение уровня гормона роста не всегда сопровождалось нормализацией уровня ИРФ1. Кроме того, отмечалось значительное число пациентов, не чувствительных к парлоделу.

В настоящее время на смену парлоделу пришли селективные и пролонгированные D₂-агонисты дофамина - квинаголид (норпролак) и каберголин (достинекс). Благодаря селективному действию и отсутствию стимуляции D₁-дофаминовых рецепторов они отличаются более значительным клиническим эффектом и менее

выраженными побочными свойствами. Квинаголид в суточной дозе 0,3 мг способен нормализовать уровни СТГ и ИРФ1 примерно у 40-50% больных. Каберголин отличается более продолжительным действием (до 72 ч) и еще меньшим количеством побочных эффектов.

Терапия достинексом способствовала уменьшению размеров аденомы гипофиза в 16-20% случаев, при смешанной аденоме это уменьшение составляло до 50% исходного объема опухоли.

В последнее время широкое распространение в терапевтической практике получили синтетические аналоги соматостатина. Нативный соматостатин представляет собой циклический пептид, состоящий из 14 аминокислот с одной дисульфидной связью. Соматостатин подавляет базальную и стимулированную секрецию гормона роста, в меньшей степени - ТТГ, ингибирует секрецию глюкагона, инсулина, гастрин, секретин, холецистокинина, ВИП. Кроме того, он воздействует на ЦНС, почки, надпочечники, щитовидную железу. Многочисленные эффекты соматостатина опосредуются через специфические рецепторы, расположенные в головном мозге, передней доле гипофиза, эндокринной и экзокринной частях поджелудочной железы, в серозной оболочке желудочно-кишечного тракта, легких, в тканях иммунной системы.

Свойство соматостатина ингибировать функциональную и пролиферативную активность клеток в дальнейшем было использовано при разработке его лекарственных форм. Использование нативного соматостатина оказалось невозможно ввиду его короткого периода полужизни (< 3 мин). В результате появились селективные аналоги природного соматостатина (октреотид, ланреотид) с более выраженным и продолжительным терапевтическим действием.

Октреотид (сандостатин, Новартис Фарма, Швейцария) - первый клинически апробированный аналог соматостатина, подавляет секрецию гормона роста в 45 раз сильнее нативного соматостатина. Продолжительность его действия - 8 ч, поэтому препарат вводится 3 раза в сутки подкожно. Обычно разовая доза сандостатина равняется 100-200 мкг на одну инъекцию.

Как показали исследования, сандостатин дает быстрый и стойкий клинический эффект. Вслед за нормализацией гормональных и биохимических нарушений существенно сглаживается симптоматика заболевания - уменьшаются головная боль, отечность,

потливость, боли в суставах, слабость, нормализуется АД, улучшаются гемодинамические параметры.

Сандостатин ЛАР - субстанция октреотида (10-30 мг), смешанного с полимерным матриксом (DL-лактит-когликолит+стерильный маннитол) с образованием микросфер. После внутримышечного введения происходит постепенное высвобождение активного вещества из микросфер с последующей деградацией полимерной основы. Благодаря этому достигается пролонгация терапевтического действия одной инъекции до 28-32 дней. На сегодняшний день сандостатин ЛАР является наиболее широко используемым в мире препаратом для лечения больных акромегалией.

Другая длительно действующая форма синтетического аналога соматостатина - ланреотид (соматулин), также заключенная в специальные биополимерные микросферы, позволяет эффективно контролировать уровень гормона роста у больных акромегалией в течение 2 нед. Существуют и другие более пролонгированные формы ланреотида, в частности ланреотид-аутогель, который способен контролировать секрецию гормона роста в течение 4 нед.

Таким образом, синтетические аналоги соматостатина эффективны в качестве первичного метода лечения, особенно при противопоказаниях к операции или отказе от нее, а также у больных пожилого возраста. Доказано, что аналоги соматостатина можно успешно применять для предоперационной подготовки, поскольку более чем у 70% больных после длительного лечения этими препаратами наблюдается не только нормализация уровней СТГ и ИРФ1, но и уменьшение опухоли. Последнее обстоятельство весьма существенно, поскольку при макроаденоме после лечения аналогами соматостатина можно провести операцию не транскраниальным, а более щадящим трансназальным доступом и уменьшить тем самым число возможных послеоперационных осложнений. Кроме того, эти препараты назначают больным, перенесшим лучевую терапию, на период, необходимый для наступления положительного эффекта облучения.

Убедительно доказано, что применение аналогов соматостатина достоверно увеличивает продолжительность и улучшает качество жизни пациентов с акромегалией независимо от степени тяжести заболевания.

Перспективным направлением лечения акромегалии является использование препаратов, вызывающих конкурентное ингибирование рецепторов периферических тканей к гормону роста. Рецептор гормона роста состоит из двух субъединиц, одновременная активизация которых под влиянием гормона роста способствует димеризации функционирующего рецептора, обеспечивая индукцию синтеза и секреции ИРФ1.

Пегвисомант - генноинженерный 8-аминокислотный аналог эндогенного гормона роста, обладает способностью активно соединяться с одной из субъединиц рецептора, блокируя активизацию другой и препятствуя таким образом нормальному функционированию рецептора и биологическому действию гормона роста. Использование этого антагониста у больных акромегалией позволяет предупредить периферические эффекты избытка СТГ независимо от его реальных значений и цитологических особенностей опухолевой ткани.

Современный алгоритм лечения акромегалии, предложенный международным консенсусом нейроэндокринологов и нейрохирургов, представлен на рис. 22.

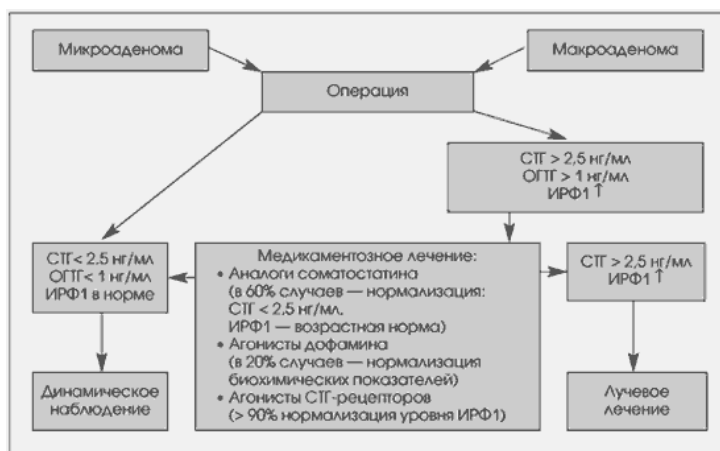


Рис. 22. Алгоритм лечения акромегалии.

ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

Гиперпаратиреоз - эндокринное заболевание, характеризующееся повышенной выработкой в околощитовидных железах (ОЖ) полипептидного гормона паратирин, или паратгормона (ПГ), состоящего из 84 аминокислотных остатков (активная форма). Это основной медиатор поддержания гомеостаза кальция в организме.

Секреция ПГ регулируется непосредственно плазменной концентрацией ионизированного кальция. Действие ПГ направлено на увеличение концентрации плазменного кальция путем стимуляции выхода кальция и фосфатов из костного матрикса, ускорения реабсорбции кальция в почках и увеличения почечной продукции метаболита витамина D₃-1,25-дигидроксиголекальциферола (кальцитриола), который способствует всасыванию кальция в кишечнике. Поэтому гиперпродукция ПГ приводит к повышению уровня кальция в крови.

Различают первичный, вторичный и третичный гиперпаратиреоз.

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) - заболевание, изначально вызываемое опухолевым или гиперпластическим изменением одной или нескольких (иногда всех) из четырех ОЖ, имеющих у человека, приводящее к нерегулируемой гиперсекреции ПГ и нарушению гомеостаза кальция.

Вторичный гиперпаратиреоз - вторичная гиперфункция и гиперплазия ОЖ, возникающая при длительной гипокальциемии (чаще - при хронической почечной недостаточности).

Третичный гиперпаратиреоз - возникновение автономно функционирующей аденомы ОЖ на фоне длительно существующего вторичного гиперпаратиреоза.

В развитых странах ПГПТ рассматривается как одна из главных эндокринологических проблем наряду с сахарным диабетом и заболеваниями щитовидной железы. С начала 1970-х годов эта патология перестала считаться редкой благодаря внедрению систематического лабораторного скрининга и применению автоматических анализаторов уровня кальция в крови. ПГПТ - наиболее частая причина гиперкальциемии. Заболевание встречается в 2-4 раза чаще у женщин и поражает 0,05-0,1% популяции, доходя до 0,2% среди госпитализированных больных. Среди женщин старше 50 лет ПГПТ диагностируется практически у каждой второй. По данным на 2001 год, количество новых случаев ПГПТ в США составляло 42 на 100 тыс. населения в год. В последние годы в США отмечается тенденция к снижению новых случаев заболевания. Это объясняется длительно существующим тщательным скринингом кальциемии и активным лечением выявленных больных, а не снижением заболеваемости. Распространенность ПГПТ увеличивается с

возрастом, но болезнь может затрагивать людей всех возрастов, включая детей. ПГПТ наиболее часто обусловлен одиночной доброкачественной опухолью (приблизительно 85% случаев - рис. 23),



Рис. 23. Одиночная аденома ОЖ.



Рис. 24. Крайне выраженная гиперплазия всех 4 ОЖ при наследственной форме ПГПТ.

множественными аденомами (3-5%) или гиперплазией всех желез (10-12% – рис. 24). Рак встречается редко (не более 1% случаев).

Этиопатогенез

Этиология ПГПТ в большинстве случаев неизвестна. Семейные случаи могут быть частью синдромов МЭН1 и МЭН2 или представлять собой наследственный семейный гиперпаратиреоз. Хотя генетические дефекты синдромов МЭН1 и МЭН2 уже установлены, причина мутации гена, связанного с изолированным семейным гиперпаратиреозом, еще не установлена.

Патогенез клинических проявлений многогранен. В основе лежит автономизация продукции ПГ и отсутствие обратного контроля в ответ на гиперкальциемию. Повышенное содержание ПГ приводит к постоянной резорбции кальция из костей, что, в свою очередь, может приводить к остеопении. Увеличенная экскреция кальция с мочой предрасполагает также к формированию почечных камней. Другие же симптомы гиперпаратиреоза связаны с гиперкальциемией как таковой и не относятся напрямую к

гиперпаратиреозу. Они могут включать мышечную слабость, утомляемость, гиповолемию, тошноту и рвоту и в крайних случаях приводить к гиперосмолярной гиперкальциемической коме и смерти.

Психоневрологические проявления являются наиболее распространенными и могут включать депрессию, беспокойство, нарушения памяти или весьма тонкие расстройства, которые часто не могут быть точно охарактеризованы пациентами. В тяжелых случаях при кальциемии, превышающей 3 ммоль/л, возможны сопорозные состояния и даже кома. Повышенная концентрация кальция в крови может увеличивать желудочную кислотную секрецию, выработку гастрина и способствовать развитию язвенной болезни. Развитие желчных конкрементов и панкреатита также связывают с гиперпаратиреозом у ряда пациентов.

Клинические проявления

В первую очередь следует отметить, что у большей половины пациентов ПГПТ протекает бессимптомно. Поэтому раннее выявление заболевания должно быть основано на систематическом скрининге кальция крови. На сегодня 90-95% выявляемых случаев ПГПТ являются симптомными и сопровождаются множественными осложнениями и сопутствующими заболеваниями.

Анамнез. Признаки гиперпаратиреоза: боль в костях (чаще в мелких суставах кистей, стоп, позвоночнике; нередко летучего, непостоянного характера), патологические переломы, деформация скелета, выпадение зубов, нефролитиаз. Деформация длинных костей



развивается рано у пациентов детского и юношеского возраста (рис. 25). Тяжелые поражения костей (такие, как фиброзно-кистозный остеит – рис. 26) в наши дни обнаруживаются намного реже (до 10% больных) и, хотя и являются патогномичными, практически не влияют на частоту выявления ПГПТ.

Рис. 25. X-образная деформация ног у ребенка с ПГПТ.



Рис. 26. Рассасывание костного матрикса с образованием кист при тяжелом ПГПТ.



Камни в почках чаще бывают двусторонние, множественные, склонные к рецидивированию, иногда по типу «коралловых» камней (рис. 27). Частота ПГПТ у таких пациентов достигает 17%.

Рис. 27. Коралловидные камни почек – частота ПГПТ в данной группе составляет 17%.

Признаки гиперкальциемии: мышечная слабость, гиповолемия, полиурия и жажда, психоневрологические признаки, потеря аппетита, рвота, тошнота, похудание, язвенная болезнь, желчекаменная болезнь, панкреатит, подагра, катаракта, кальциноз сосудов и сердца, аритмии, гипертензия, анемия и др.

Физикальные симптомы. Симптоматика неспецифическая и малостораживающая в отношении ПГПТ. Обследование может обнаружить мышечную слабость и депрессию. Артериальная гипертензия выявляется у 30-50% пациентов, но механизмы ее развития неизвестны. Обнаружение пальпируемых опухолевидных образований на шее маловероятно вследствие небольших размеров аденом, хотя в редких случаях пальпация помогает выявить рак околощитовидной железы (почти все случаи пальпируемых опухолей ОЖ оказываются злокачественными!).

Лабораторная диагностика

Гиперкальциемия должна быть зарегистрирована более чем однократно, прежде чем будет проведена дальнейшая диагностика.

Для этого можно использовать как уровень ионизированного (норма 1,1-1,3 ммоль/л), так и общего кальция (норма 2,1-2,6 ммоль/л). Коррекция уровня общего кальция принципиальна в случае гипопротеинемии или гипоальбуминемии и проводится по соответствующим формулам.

Уровень интактного (1-84) ПГ: это исследование является ключевым в диагностике. Повышенный уровень интактного ПГ одновременно с увеличенной концентрацией ионизированного либо общего кальция сыворотки подтверждают диагноз ПГПТ. Для исключения паранеопластической гиперкальциемии, связанной с выделением ПГ-подобных полипептидов различными злокачественными опухолями или их метастазами, необходимо исследовать именно интактный (1-84) ПГ, а не концевые фрагменты его, что позволит выяснить истинную концентрацию гормона. При паранеопластической гиперкальциемии интактный ПГ будет супрессирован. Для определения уровня ПГ используют иммунорадиометрический или иммунохемилюминисцентный методы (норма 10-60 пг/мл). Следует помнить, что период полувыведения ПГ составляет всего 2-4 минуты, а сама молекула очень нестойкая. Поэтому важным моментом является правильный забор материала и быстрое замораживание плазмы для исключения распада ПГ в пробе. Суточная экскреция кальция с мочой: исследование необходимо для исключения семейной гипокальцийурической гиперкальциемии. Если пациент имеет мочекаменную болезнь или зарегистрированные изменения костной системы, либо если диагноз ПГПТ очевиден, это исследование проводить не обязательно. Существенно повышенный уровень кальцийурии может быть одним из показаний к операции. При ПГПТ этот показатель может быть в пределах нормы. Гипофосфатемия выявляется у большей части больных, но не является специфичным показателем. Повышение активности щелочной фосфатазы и остеокальцина подтверждают нарушение метаболизма костной ткани, но не являются обязательными параметрами для постановки диагноза.

Определение витамина D и его метаболитов обосновано только при подозрении на гипер- или гиповитаминоз. При гиповитаминозе назначают пробное лечение витамином D, которое у больных с ПГПТ приводит к повышению уровня кальция крови, а при «чистом» гиповитаминозе - к восстановлению нормальных цифр кальциемии.

Провокационные пробы с тиазидными диуретиками, инсулином и прочими веществами на сегодняшний день не проводят.

Генетический анализ

Для диагностики семейных форм ПГПТ в случае синдромов МЭН1 и МЭН2 в мире широко используется генетический анализ. В случае семейных форм поражение ОЖ обычно множественное, по типу гиперплазии, часто проявляется в молодом возрасте. При подозрении на синдром МЭН1 (синдром Вермера) ведется поиск опухоли гипофиза, опухоли из островковых клеток (гастриномы, ВИПомы, инсулиномы и т. д.), опухолей надпочечников и мутация в гене MENIN. При подозрении на синдром МЭН2 исследуют наличие медуллярного рака щитовидной железы, феохромоцитомы и мутации в протоонкогене RET. К сожалению, на сегодня во многих странах такой возможности нет. Поэтому для правильного ведения таких пациентов необходимо длительное наблюдение и проведение доступных методов лабораторной диагностики всем ближайшим родственникам больного.



Инструментальные методы исследования

Рис. 28. Субпериостальная резорбция фаланг пальцев кисти.

При длительно текущем заболевании возможно наличие специфических изменений на рентгенограммах костей.

Наиболее типичным признаком является субпериостальная резорбция концевых фаланг пальцев на рентгеновских снимках кистей (рис. 28) и очаги резорбции в черепе («соль и перец», «пробоины» - рис. 29).



Рис. 29. «Пробоины» в черепе на рентгенограмме при ПГПТ.

Также наблюдается истончение кортикального слоя костей, наличие «бурых» опухолей. Кальцификаты мягких

тканей наиболее характерны для вторичного и третичного гиперпаратиреоза. Применение остеоденситометрии помогает выявить остеопороз и остеопению и зачастую наталкивает врачей на мысль о ПГПТ.

На ЭКГ можно увидеть укорочение интервала ST, нарушение синусового ритма.

Дифференциальный диагноз

ПГПТ является наиболее частой причиной гиперкальциемии и вместе с паранеопластической гиперкальциемией составляет до 90% всех случаев. Для дифференциальной диагностики принципиальным является уровень ПГ. Причины гиперкальциемии, сопровождаемой повышением уровня ПГ либо его неадекватным уровнем, немногочисленны. Они включают семейную доброкачественную (гипокальцийурическую) гиперкальциемию, гиперкальциемию, индуцируемую избыточным поступлением лития, а также случаи третичного гиперпаратиреоза (развитие аденомы ОЖ на фоне длительно существующего вторичного гиперпаратиреоза). Во всех остальных случаях ПГ будет супрессирован: при паранеопластической гиперкальциемии, гранулематозах (туберкулез, саркоидоз), гипервитаминозе D или A, тиреотоксикозе, гипотиреозе, акромегалии, надпочечниковой недостаточности, феохромоцитоме, применении тиазидных диуретиков, эстрогенов, тамоксифена и других состояниях.

Механизм гиперкальциемии в случае применения препаратов лития ясен не до конца. До сих пор в мировой литературе ведется дискуссия о возможном демаскирующем эффекте этого вида лечения при уже существующем ПГПТ. Второй гипотезой является нарушение обратного контроля секреции ПГ. Так, литий связывается конкурентно с кальциевыми рецепторами, уменьшая тем самым тормозящий эффект ионов кальция на паратиреоидные клетки. Отмена препарата не всегда приводит к нормализации уровней кальциемии и ПГ.

Методы визуализации (топическая диагностика)

Методы визуализации используются не для постановки диагноза ПГПТ, а для решения вопроса о хирургических подходах к лечению. Наиболее обоснованы топические исследования для оценки возможности проведения малоинвазивных лечебных процедур - нацеленной радиометрически контролируемой паратиреоидэктомии, эндоскопической или под видеоконтролем паратиреоидэктомии. Для пациентов, подлежащих традиционной эксплорации всех ОЖ, применение методов визуализации гиперфункционирующей железы не является обязательным, однако может нацелить хирурга на поиск аденомы ОЖ, находящейся в нетипичном месте. Очевидно, что в случае рецидива ПГПТ необходимость в точном указании места расположения причинной ОЖ (особенно с учетом ее возможной эктопии) становится определяющим для исхода операции фактором. Лучший первичный метод топической диагностики – сцинтиграфия с ^{99m}Tc -МІВІ. Применение этого радиофармпрепарата в 90-х годах XX века произвело революцию в диагностике опухолей ОЖ. Это исследование эффективно более чем в 90% случаев одиночных аденом (рис. 30).

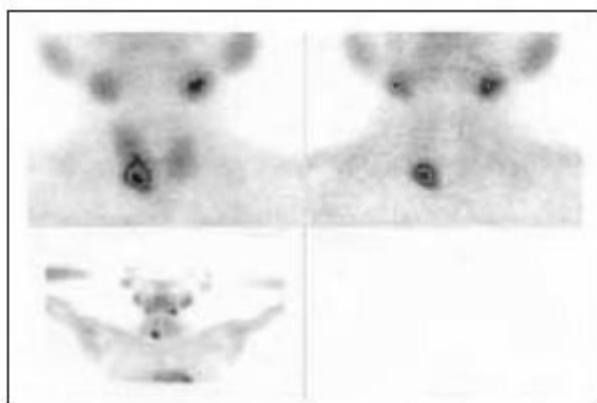


Рис. 30. Результат позитивного сцинтиграфического исследования с ^{99m}Tc -МІВІ при аденоме правой нижней ОЖ.

Основной недостаток метода заключается в низкой способности диагностирования плюригландулярной болезни (гиперплазия, множественные аденомы). В этом случае чувствительность метода снижается до 55%. Ложно негативные результаты возможны также при маленьких опухолях (до 100 мг), что объясняется разрешающей способностью аппаратуры.

В мире используются две методики сцинтиграфии: двухфазная с использованием одного изотопа (^{99m}Tc -МІВІ) и субтракционная с использованием двух изотопов (^{99m}Tc -МІВІ и ^{123}I или ^{99m}Tc). Двухфазная методика основана на более быстром вымывании изотопа из щитовидной железы и более продолжительном его накоплении в ОЖ. Недостатки метода в его большей продолжительности (до 3-4

часов) и меньшей чувствительности. Субтракционный метод основан на специфичности накопления ^{123}I или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ в щитовидной железе. При вычитании двух наложенных изображений (щитовидной железы и щитовидной железы + ОЖ) остается лишь очаг накопления в ОЖ. Метод чрезвычайно дорог.

Объединение метода сцинтиграфии с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией существенно повышает информативность исследования, особенно при эктопическом расположении желез либо их множественном поражении. Томосцинтиграфические срезы очень важны для определения эмбриологического происхождения ОЖ и для определения оперативного доступа при миниинвазивных операциях. Ультразвуковое исследование шеи - доступная и простая процедура, весьма эффективная при обнаружении типично расположенных опухолей ОЖ. Однако чувствительность ультразвукового исследования ограничена, особенно в неспециализированных центрах.

Для достижения наилучших результатов в локализации пораженной железы рекомендуется проведение и сцинтиграфии, и УЗИ шеи. Использование этой комбинации, особенно в специализированных центрах, повышает чувствительность диагностики до 90%.

Компьютерная томография и магниторезонансная томография также использовались для локализации аденом ОЖ, однако теперь они в основном заменены сцинтиграфией с $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$. Эти исследования могут быть полезны в случаях рецидивирующего или персистирующего заболевания, особенно при эктопическом расположении, например в средостении.

Дополнительной диагностической процедурой может быть двустороннее исследование концентрации ПГ в крови, отбираемой из внутренних яремных вен. Это помогает локализовать эктопические аденомы ОЖ, особенно при рецидивах. Методика показана лишь в отдельных случаях.

В определенных случаях, например при пальпируемом образовании в области шеи либо в щитовидной железе, возможно использование тонкоигольной аспирационной биопсии для дифференциальной диагностики с узлом щитовидной железы либо лимфатическим узлом шеи, однако при веском подозрении на ПГПТ

пункции следует избегать из-за высокого риска обсеменения паратиреоидными клетками.

Лечение

Необходимо отметить, что течение ПГПТ является медленно прогрессирующим и при кальциемии ниже 3 ммоль/л не несет характер ургентности, но требует тщательного наблюдения. Лекарственная терапия ограничивается лечением непосредственно гиперкальциемии. Первоочередной целью является регидратация больных, достигающаяся обильным питьем в неосложненных случаях. В неотложных ситуациях применяют внутривенное восполнение объема циркулирующей плазмы хлоридом натрия и назначением мочегонных средств типа фуросемида. В отдельных случаях применяют внутривенное введение бифосфонатов, чаще при наличии гиперкальциемии паранеопластического генеза. Эти препараты подавляют резорбцию кости и способствуют нормализации кальциемии, обычно эффект наступает на 4-5 день после начала терапии и является недолговременным (в отдельных исследованиях до 30-35 дней). Часто сопровождается миалгиями, повышением температуры тела и уровня креатинина. В группе больных, где необходимо более быстрое снижение уровня кальциемии, может быть использован препарат синтетического лососевого кальцитонина. Действие наступает быстро, но через несколько дней развивается полная рефрактерность к данному типу терапии. Препаратами первой линии, особенно в случае паранеопластической гиперкальциемии, гипервитаминозах А и D, могут выступать и глюкокортикоиды. Опыт применения кальцимиметиков (новая группа препаратов, блокирующих рецепторы кальция на паратиреоидных клетках) является многообещающим, хотя опыт пока недостаточен. Единственным радикальным лечением ПГПТ является хирургическая операция.

Показания к операции

Некоторые клиницисты настаивают на хирургической операции для всех пациентов с ПГПТ, делая исключение только для тех

пациентов, кто не может перенести вмешательство. Они доказывают, что операция вообще хорошо переносится, и такая процедура предотвращает осложнения типа остеопороза и может полностью устранить микросимптомы психоневрологического порядка, которые даже не вполне осознаются больными, например усталость и депрессию. Другие отстаивают консервативный подход к лечению для пациентов с незначительной гиперкальциемией ($<2,85$ ммоль/л), отсутствием симптомов остеопороза и нормальной суточной экскрецией кальция с мочой.

Появление большого количества малосимптомных случаев заболевания (благодаря систематическому обследованию уровня кальция в крови на автоматических анализаторах) вызвало многочисленные дискуссии относительно показаний к операции. *Выбор хирургического лечения.* Стандартный подход к операции - полное исследование мест локализации ОЖ на шее с идентификацией всех желез и удалением патологически измененных. В случае гиперплазии всех четырех желез, выполняется субтотальная (3+1/2) паратиреоидэктомия. Приблизительно 50-70 мг ткани нормальной (наименее измененной) железы оставляется. Остаток помечается нерассасывающимся материалом (лигатурой, клипсой) для облегчения идентификации железы в случае повторной операции. Для случаев семейной формы заболевания или МЭН-синдромов целесообразно выполнение тотальной паратиреоидэктомии с аутоотрансплантацией измельченной ткани одной железы в мышцы недоминантного предплечья и криопрезервацией некоторого количества ткани на случай плохого приживления аутоотрансплантата.

В послеоперационный период восстановление кальциевого обмена происходит не сразу, и больные нуждаются в дополнительном обеспечении препаратами кальция, чаще совместно с витамином D₃. Эффективность хирургического лечения достигает 97-98%, рецидивы заболевания более характерны для плюригландулярного поражения, особенно в случае МЭН-синдромов.

Несмотря на высокую эффективность хирургического лечения при стандартном подходе и даже в отсутствие точных методов локализации причинной околощитовидной железы, не прекращаются поиски новых возможностей диагностики и лечения, которые гарантировали бы обнаружение пораженной ОЖ даже в случае

эктопического ее расположения, позволили бы избежать нерадикальной операции при множественных аденомах (гиперплазии) и сделали бы саму операцию более нацеленной и менее травматичной. Такие возможности появились благодаря прогрессу медицинской техники и науки. Так, использование одноизотопного метода радиодиагностики с радиофармпрепаратом $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ и разработка нового типа регистрирующих приборов – портативной ручной гамма-камеры – позволяют локализовать месторасположение гиперфункционирующей ткани околощитовидной железы прямо во время операции и судить о полноте удаления околощитовидной железы (желез) по степени снижения излучения в зоне вмешательства.

Другое направление интраоперационной диагностики – экспресс-определение концентрации ПГ в крови оперируемого пациента. Более чем 50-процентное снижение концентрации ПГ в течение 10-15 мин после удаления опухоли свидетельствует о полноте вмешательства и об отсутствии множественной патологии ОЖ.

Подобные интраоперационные возможности и повышение точности дооперационной локализации причины ПГПТ создали условия для широкого внедрения в практику так называемых «нацеленных» паратиреоидэктомий, которые могут выполняться тремя способами, резко снижая травматичность операций и повышая их косметичность и переносимость. Это традиционные хирургические операции из небольших разрезов, расположенных точно над местом локализации аденомы, операции с помощью лапароскопической техники и комбинированные video-assisted операции под видеоконтролем, объединяющие традиционный хирургический доступ (гораздо меньшего размера) с использованием эндоскопической техники и специальных инструментов. Основным недостатком и дискуссионным вопросом этих хирургических подходов – отсутствие возможности ревизии всех ОЖ; это не дает 100-процентной гарантии не пропустить множественный аденоматоз или гиперплазию нескольких желез. Кроме того, стоимость процедур и оборудования очень высока.

Наиболее актуальной проблемой для стран, где ПГПТ остается редким эндокринным заболеванием, диагностируемым случайно либо в запущенных стадиях, является широкомасштабное внедрение

лабораторного скрининга уровня кальция крови с помощью автоматических анализаторов. Поднятие образовательного уровня широкого круга врачей и возможности гормонального подтверждения диагноза позволят кардинально изменить представление о распространенности заболевания, выявлять и лечить ПГПТ на этапе начальных лабораторных и клинических проявлений.

ГИПЕРТИРЕОИДИЗМ

Тиротоксикоз – синдром, наличие которого связано с повышенным содержанием тироидных гормонов в крови, что встречается при различных заболеваниях или экзогенном избыточном поступлении тироидных гормонов. Тиротоксикоз наблюдается при диффузном токсическом зобе, многоузловом токсическом зобе, тиротоксической аденоме, подостром тироидите (первые 1-2 недели), послеродовом (немом) тироидите, аутоиммунном тироидите (гипертироидная его фаза – ”хаситоксикоз”), тироидите, развившимся после экспозиции ионизирующей радиации, тиротропиноме, синдроме нерегулируемой секреции ТТГ, фолликулярном раке щитовидной железы и его метастазах, эктопированном зобе (струма яичника), избыточном приеме йода (йод-базедова болезнь), ятрогенном и “искусственном или условном” тиротоксикозе.

Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса, Базедова болезнь, болезнь Перри)

Диффузный токсический зоб – заболевание, обусловленное избыточной секрецией тироидных гормонов диффузно увеличенной щитовидной железой. Это наиболее частое заболевание, которое проявляется синдромом тиротоксикоза и на долю которого приходится до 80% всех его случаев.

Применение определения ТТГ в сыворотке крови позволило предложить термин “субклинический гипертироз”. Это состояние определяется как субнормальное (ниже нижней границы нормы) содержание ТТГ при нормальном уровне Т3 и Т4 в сыворотке крови.

Диффузный токсический зоб чаще встречается у женщин, однако у мужчин это заболевание чаще сочетается с офтальмопатией или претибиальной микседемой. Офтальмопатия и претибиальная

микседема встречаются не более чем у 5% лиц с диффузным токсическим зобом.

Этиология и патогенез



Диффузный токсический зоб – аутоиммунное заболевание и развивается у лиц с наследственной предрасположенностью. Вероятнее всего имеет место полигенный тип наследования (Рис. 31).

Рис. 31. Патогенез диффузного токсического зоба.

За последние 20-25 лет были получены экспериментальные и клинические данные, показывающие, что диффузный токсический зоб имеет аутоиммунные механизмы развития и относится к болезням, при которых выявляется иммунологическая недостаточность.

Изучение антигенов гистосовместимости (HLA-антигенов) показало, что чаще всего диффузный токсический зоб сочетается с носительством HLA-B8.

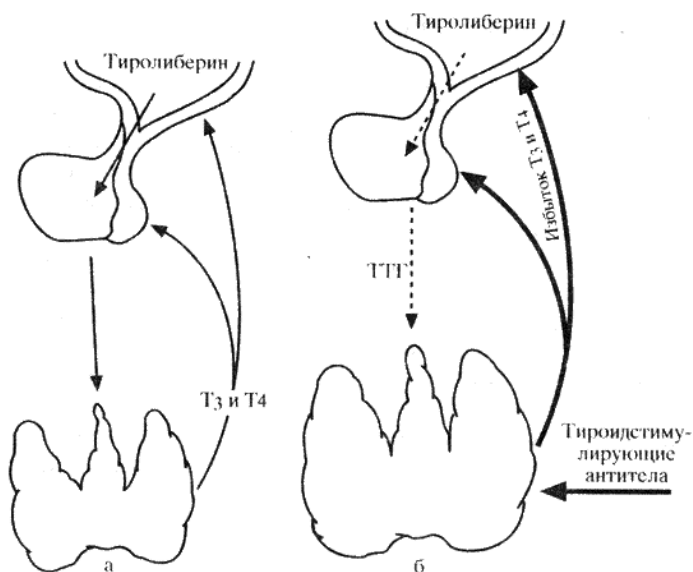


Рис. 32. Механизм действия различных тиреостимулирующих антител и ТТГ на рецептор ТТГ.

Первой работой, показавшей иммунный генез диффузного токсического зоба, было сообщение Адамса и Пурвеса (1956), которые установили, что у больных с

диффузным токсическим зобом в сыворотке крови содержится вещество, способное стимулировать функцию щитовидной железы белых мышей в течение более длительного времени, чем это наблюдается под влиянием ТТГ. За это его действие оно было названо ЛАТС (LATS – long-acting thyroid stimulator). Механизм действия различных тироидстимулирующих антител и ТТГ на рецептор ТТГ в некоторых аспектах одинаков (Рис. 32).

Клиническая картина

Больные с диффузным токсическим зобом предъявляют жалобы на общую слабость, повышенную раздражительность, нервозность и легкую возбудимость, нарушение сна, иногда бессонницу, потливость, плохую переносимость повышенной температуры окружающей среды, сердцебиения, иногда боли в области сердца колющего или сжимающего характера, повышенный аппетит и, несмотря на это, похудание, диарею.

Щитовидная железа диффузно увеличена, но степень ее увеличения часто не соответствует тяжести заболевания. Как правило, у мужчин при выраженной клинической форме диффузного токсического зоба щитовидная железа увеличена незначительно, пальпируется с трудом, так как увеличение происходит в основном за счет боковых долей железы, которые плотно прилегают к трахее. В большинстве случаев железа диффузно увеличена, плотная при пальпации, что может создавать впечатление узлового зоба, особенно при несимметричном ее увеличении. Кровоснабжение железы повышено, и при надавливании на нее фонендоскопом прослушивается систолический шум.

Развитие клинических признаков диффузного токсического зоба связано с избыточной секрецией тироидных гормонов и их влиянием на различные органы и ткани, в частности, с повышением образования тепла, увеличением потребления кислорода, что отчасти связано с разобщением окислительного фосфорилирования. Большинство эффектов избытка тироидных гормонов опосредуется через симпатическую нервную систему: тахикардия, тремор пальцев рук (симптом Мари), языка, всего туловища (симптом телеграфного столба), потливость, раздражительность, чувство беспокойства и страха.

Нарушения сердечно-сосудистой деятельности проявляются в виде тахикардии (пульс даже в период ночного сна более 80 в минуту), повышения систолического и снижения диастолического артериального давления (увеличение пульсового давления), приступов мерцательной аритмии, появления ее постоянной формы с развитием сердечной недостаточности. Тоны сердца громкие, на верхушке сердца прослушивается систолический шум. Сосуды кожи расширены (компенсаторная реакция для отдачи тепла), в связи с чем она теплая на ощупь, влажная. Помимо этого, на коже у некоторых больных выявляется витилиго, гиперпигментация складок кожи, особенно в местах трения (шея, поясница, локоть и др.), крапивница, следы расчесов (зуд кожи, особенно при присоединении поражения печени). Сердечно-сосудистые изменения обусловлены действием избытка тироидных гормонов на сердечную мышцу, что приводит к нарушению многих внутриклеточных процессов (разобщение окислительного фосфорилирования и др.), формированию синдрома тиротоксического сердца.

При обследовании на ЭКГ, помимо синусовой тахикардии, может выявляться синусовая аритмия, высокий вольтаж зубцов, ускорение или замедление предсердно-желудочковой проводимости, отрицательный или двухфазный зубец Т, мерцательная аритмия.

У лиц пожилого возраста тиротоксикоз может проявляться исключительно приступами мерцательной аритмии, что представляет определенную трудность для диагностики заболевания. В межприступный период у таких больных общее состояние остается удовлетворительным и число сердечных сокращений может быть в пределах нормы. При этом клинические проявления сердечной недостаточности плохо поддаются лечению препаратами наперстянки. Исследование функции щитовидной железы, определение уровня тироидных гормонов в крови помогает своевременной диагностике диффузного токсического зоба у лиц старшего и пожилого возраста.

Повышенное образование тепла вследствие повышения обмена веществ под влиянием тироидных гормонов приводит к повышению температуры тела: больные отмечают постоянное чувство жара, ночью спят под одной простыней (симптом простыни). Отмечается повышенный аппетит (у лиц пожилого возраста аппетит может быть снижен), жажда, нарушение функции желудочно-кишечного тракта,

диарея, умеренное увеличение печени, а в некоторых случаях даже незначительно выраженная желтуха. При обследовании выявляются повышение активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Больные худеют. В тяжелых случаях не только исчезает подкожный жировой слой, но и уменьшается объем мышц. Развивается мышечная слабость как следствие не только изменения мышц (катаболизм белка), но и поражения периферической нервной системы. При этом заболевании выявляется слабость мышц проксимальных отделов конечностей (тиротоксическая миопатия). Сравнительно редко развивается тиротоксический периодический паралич, который может продолжаться от нескольких минут до нескольких часов и даже дней. В патогенезе его определенная роль отводится снижению концентрации калия в сыворотке крови. Прием препаратов калия иногда приводит к прерыванию этих симптомов и предупреждает появление новых приступов. Глубокие сухожильные рефлексы повышены, выявляются тремор вытянутых пальцев рук, гиперкинезия (суетливость). Иногда тремор рук настолько выражен, что больным с трудом удастся застегнуть пуговицы, изменяется почерк и характерен симптом “блюдца” (при нахождении в руке пустой чашки на блюдце издается дребезжащий звук как результат мелкого тремора кистей рук).

Под влиянием тиреоидных гормонов наблюдаются изменения в костной системе. У детей происходит ускорение роста. Катаболическое действие гормонов приводит к потере белка костной ткани (матрица кости), что проявляется остеопорозом. Боли в области спины и в костях имеют “остеопоротическое” происхождение.

Нарушения функции ЦНС проявляются раздражительностью, беспокойством, повышенной возбудимостью, лабильностью настроения, потерей способности концентрировать внимание (больной переключается с одной мысли на другую), расстройства сна, иногда депрессия и даже психические реакции. Истинные психозы встречаются редко.



Рис. 33. Симптом Мелихова.

Нарушения функции половых желез

проявляются в виде олиго- или аменореи, снижением фертильности. У мужчин появляется гинекомастия как следствие нарушения обмена половых гормонов в печени и изменения соотношения эстрогенов и андрогенов. Снижаются либидо и потенция. Жажда и полиурия могут быть симптомами диабета в том случае, если у больного до заболевания была нарушена толерантность к глюкозе, а избыток тиреоидных гормонов способствует декомпенсации углеводного обмена вплоть до развития явного сахарного диабета.

При диффузном токсическом зобе в большинстве случаев имеются характерные изменения со стороны глаз. Глазные щели расширены, что создает впечатление гневного, удивленного или испуганного взгляда (симптом Мелихова) (Рис. 33). Широко расширенные глазные щели часто создают впечатление наличия экзофтальма. Однако экзофтальм характерен для офтальмопатии, которая нередко сочетается с диффузным токсическим зобом. Изменения со стороны глаз и окружающих тканей весьма характерны, выявляются следующие симптомы:

- блеск глаз;
- расширение глазной щели, что создает впечатление удивленного взгляда;
- симптом Грефе: при фиксации зрением медленно опускающегося вниз предмета обнажается участок склеры между верхним веком и краем радужки;
- симптом Кохера - то же при перемещении предмета снизу вверх;
- симптом Дальримпля - то же при фиксации предмета зрением в горизонтальной плоскости.

В основе этих симптомов лежит повышение тонуса мышцы Мюллера, поднимающей верхнее веко и иннервируемой симпатическим нервом. Вторая мышца, поднимающая верхнее веко, *m. levator palpebrae*, иннервируется *n. oculomotorius*, обеспечивает произвольное поднятие века;

- симптом Розенбаха - тремор век при закрытых глазах;
- симптом Жофруа - неспособность образовать складки на лбу;
- симптом Штельвага - редкое мигание;
- симптом Мебиуса - отхождение глазного яблока кнаружи при фиксации взором предмета, подносимого к области переносицы; свидетельствует о слабости конвергенции вследствие изменений в *m. rectus internus*;

- симптом Стасинского или "красного креста" - проявляется в виде инъекции сосудов склер. Отхождение инъецированных сосудов вверх, вниз, вправо, влево от радужки создает впечатление красного креста, в центре которого расположен зрачок.

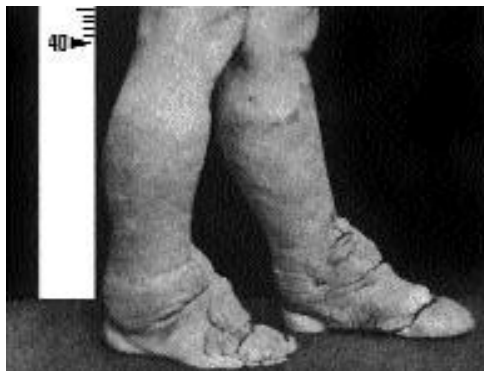


Рис. 34. Претибиальная микседема.

Претибиальная (локальная) микседема является также самостоятельным аутоиммунным

заболеванием и встречается при диффузном токсическом зобе значительно реже (не более 4% популяции больных диффузным токсическим зобом), чем аутоиммунная офтальмопатия. Как правило, поражается кожа передней поверхности голени, она становится отечной, утолщенной, с выступающими волосяными фолликулами и напоминает кожу апельсина (Рис. 34.). Действительно, наиболее часто аутоиммунная дермопатия проявляется поражением кожи передней поверхности голени. Однако такие же поражения встречаются на коже тыльной поверхности и пальцах кисти. Гистологически в периферическом слое кожи обнаруживаются отек, повышенная инфильтрация мукополисахаридами и избыточное количество муцина, которое как бы "расщепляет" пучки коллагена на отдельные коллагеновые волокна.

Особенностью клинического течения диффузного токсического зоба у детей и подростков является, как правило, отсутствие классических признаков заболевания и офтальмопатии. Сравнительно редко диффузный токсический зоб встречается у детей дошкольного возраста, тогда как частота заболевания увеличивается в подростковом возрасте, причем у девочек диффузный токсический зоб встречается в 5-7 раз чаще, чем у мальчиков. Такие больные предъявляют жалобы на повышенную утомляемость и общую слабость, снижение способности в концентрации внимания. Подростки начинают плохо учиться, пропускают школу, наблюдаются изменения в поведении. У девочек позже, чем обычно, появляются менархе и устанавливается менструальный цикл. Щитовидная железа не достигает в большинстве случаев размеров, наблюдаемых при диффузном токсическом зобе у взрослых.

Клиническое и лабораторное обследование больных в таких случаях позволяет своевременно диагностировать заболевание и проводить необходимую терапию.

Существуют следующие критерии для оценки степени тяжести тиротоксикоза.

Легкая степень:

- признаки тиреотоксикоза выражены незначительно, преобладает неврозоподобная симптоматика, раздражительность;
- уменьшение массы тела не более, чем на 10%;
- тахикардия не более 100 в 1 мин, границы сердца и АД нормальны;
- симптомы офтальмопатии отсутствуют;
- трудоспособность сохранена или ограничена незначительно.

Средняя степень:

- признаки тиреотоксикоза четко выражены;
- снижение массы тела составляет от 10 до 20%;
- тахикардия от 100 до 120 в 1 мин; границы сердца увеличены влево, систолическое АД повышено до 130-150 мм рт.ст.; диастолическое АД нормальное или чуть снижено;
- выраженная офтальмопатия;
- трудоспособность снижена.

Тяжелая степень:

- резко выражены все симптомы тиреотоксикоза, отмечаются явления тяжелого поражения внутренних органов (печени, сердца);
- снижение массы тела превышает 20%; кахексия;
- тахикардия превышает 120 в 1 мин, границы сердца значительно расширены, часто имеются мерцательная аритмия и недостаточность кровообращения, систолическое АД повышено до 150-160 мм рт. ст., диастолическое АД значительно снижено;
- значительно выражена офтальмопатия;
- выраженные нарушения со стороны нервной системы; полная утрата трудоспособности.

Лабораторные и инструментальные данные

1. ОАК: иногда наблюдается очень умеренная нормохромная анемия, небольшой ретикулоцитоз, склонность к лейкопении, относительный лимфоцитоз.

2. ОАМ: без патологии.
3. БАК: возможно снижение содержания холестерина, липопротеинов, общего белка, альбумина, при значительном поражении печени - повышение содержания билирубина и аланиновой аминотрансферазы; возможно увеличение уровня гамма-глобулинов, глюкозы.
4. ИИ крови: снижение количества и функциональной активности общих Т-лимфоцитов и Т-лимфоцитов-супрессоров, повышение содержания иммуноглобулинов, обнаружение тиреостимулирующих иммуноглобулинов, антител к тиреоглобулину, микросомальному антигену.
5. УЗИ щитовидной железы: диффузное увеличение, возможно неравномерное изменение эхогенности.
6. Определение степени поглощения ^{131}I щитовидной железой: скорость поглощения резко увеличена через 2-4 и 24 ч.
7. Радиоизотопное сканирование щитовидной железы позволяет выявить в щитовидной железе функционально активную ткань, определить форму и размеры железы, наличие в ней узлов. В настоящее время радиоизотопное сканирование щитовидной железы производится обычно с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ пертехнетатом. Для ДТЗ характерно увеличенное изображение щитовидной железы с повышенным захватом изотопа.
8. Определение содержания в крови ТЗ и Т4 (радиоиммунным методом): увеличение уровня ТЗ и Т4, наиболее значимо определение свободных фракций гормонов.
9. Определение содержания в крови связанного с белками йода (косвенно отражает функцию щитовидной железы): показатели повышены.
10. Рефлексометрия (косвенный метод определения функции щитовидной железы) - определение времени рефлекса ахиллова сухожилия, характеризующего периферическое действие тиреоидных гормонов. Время рефлекса ахиллова сухожилия значительно укорочено.

Дифференциальная диагностика

Наиболее часто ДТЗ приходится дифференцировать с НЦД, климактерическим неврозом, атеросклеротическим кардиосклерозом,

миокардитом.

Лечение

1. Лечение тиреостатическими средствами.
2. Лечение глюкокортикоидами.
3. Иммуномоделирующая терапия.
4. Лечение β -адреноблокаторами.
5. Лечение радиоактивным йодом.
6. Хирургическое лечение.
7. Симптоматическое лечение.
8. Лечение офтальмопатии.
9. Диспансеризация.

1. Лечение тиреостатическими средствами.

1.1. Лечение мерказолилом.

Мерказолил (тиамазол, карбимазол) – производное имидазола, выпускается в таблетках по 0.005 г.

Механизм действия мерказолила:

- блокирует образование тиреоидных гормонов на уровне взаимодействия моно- и диiodтирозина, а также тормозит йодирование тирозиновых остатков тиреоглобулина;
- оказывает иммуномодулирующее действие, улучшает функцию Т-лимфоцитов-супрессоров, снижает титры антитиреоидных антител.

Мерказолил назначается в следующих дозах: при легкой степени – 30 мг в сутки; при тиреотоксикозе средней тяжести и тяжелом суточные дозы мерказолила достигают 40-60 мг. Указанные суточные дозы распределяются на 4 приема и в течение 2-3,5 недель приводят к уменьшению симптомов тиреотоксикоза, увеличению массы тела.

С момента наступления эутиреоза доза мерказолила постепенно снижается, приблизительно по 5 мг каждые 7 дней, и доводится до поддерживающей, обычно составляющей 2,5-10 мг в день. Прием поддерживающей дозы мерказолила продолжается до 1-1,5 лет. При развитии зобогенного эффекта или усилении экзофтальма в целях подавления гиперпродукции тиреотропина к лечению мерказолилом на фоне эутиреоидного состояния добавляют небольшие дозы тиреоидных препаратов.

1.2. Лечение калия перхлоратом.

Калия перхлорат выпускается в таблетках по 0.25 г.

Схема лечения калия перхлоратом: принимается внутрь в суточной дозе 800-1000 мг в течение 6 недель, затем по 600 мг в сутки в течение 4 недель, далее по 400 мг в сутки до устранения симптомов тиреотоксикоза, в дальнейшем – 200-400 мг в сутки на протяжении 1 года.

1.3. Лечение лития карбонатом.

Лития карбонат выпускается в таблетках по 0.3 г.

Лития карбонат преимущественно применяется при непереносимости мерказолила и назначается в суточной дозе 900-1500 мг.

Также для лечения ДТЗ используется тиреостатик пропицил, выпускается в таблетках по 0.05 г

2. Лечение глюкокортикоидами.

Глюкокортикоиды при диффузном токсическом зобе оказывают следующее действие:

- проявляют иммунодепрессантный эффект, тормозят образование иммуноглобулинов, стимулирующих функцию щитовидной железы, и таким образом снижают продукцию тироксина и трийодтиронина;
- уменьшают превращение тироксина в трийодтиронин;
- уменьшают лимфоидную инфильтрацию щитовидной железы.

Глюкокортикоиды назначают при диффузном токсическом зобе по следующим показаниям:

- тяжелое течение заболевания с выраженным увеличением щитовидной железы и значительным экзофтальмом; лечение глюкокортикоидами позволяет быстрее купировать тиреотоксикоз и на фоне приема мерказолила быстрее вызвать эутиреоидное состояние меньшими суточными дозами препарата, что уменьшает его зобогенный эффект;
- выраженная лейкопения, развившаяся на фоне лечения мерказолилом и не поддающаяся лечению стимуляторами лейкопоза(при невозможности отменить мерказолил);
- тиреотоксический криз, тиреотоксическая офтальмопатия;
- отсутствие эффекта от лечения тиреостатическими средствами:

Чаще всего применяется преднизолон в суточной дозе 15-30 мг. Обычно назначают 2/3 суточной дозы преднизолона в 7-8 ч утра, а 1/3 – в 11ч дня.

Для предупреждения угнетения коры надпочечников рекомендуется применять альтернирующую или интермиттирующую методику лечения.

Альтернирующая терапия заключается в назначении 48-часовой дозы глюкокортикоидов утром через день. При такой методике лечения стимулируется продукция адренкортикотропина и сохраняется способность надпочечников адекватно реагировать на стрессовую ситуацию, уменьшается риск развития атрофии коры надпочечников.

Интермиттирующая терапия заключается в чередовании 3-4 дней приема глюкокортикоидов с 3-4 дневным перерывами. Однако этот метод не всегда эффективен при тяжелом диффузном токсическом зобе.

Лечение глюкокортикоидами продолжается до наступления эутиреоидного состояния, затем доза преднизолона постепенно снижается под контролем общего состояния больного приблизительно на 2.5-5 мг в неделю и в дальнейшем препарат отменяется. Если снижение дозы преднизолона вызывает усиление симптомов тиреотоксикоза, необходимо вернуться к прежней дозе.

3. Иммуномодулирующая терапия.

Иммуномодулирующая терапия является обязательной в комплексном лечении диффузного токсического зоба. Целью этой терапии является нормализация функции иммунной системы.

Натрий нуклеиновокислый – назначается в порошках по 0.1 г 4 раза в день в течение 3-4 недель.

Тималин – препарат вводят внутримышечно по 10-30 мг в сутки в течение 5-20 дней. Курс лечения повторяют через 3 месяца.

Т-активин – препарат вводят подкожно по 1 мл (100мкг) в течение 5-6 дней на ночь, затем повторяют введение по 1 мл через 7 дней, делают 5-6 инъекций.

Декарис(леваamisол) – стимулирует функцию Т-лимфоцитов-супрессоров, назначается по 150 мг 1 раз в день в течение 5 дней. Повторные курсы проводятся через 2-3 недели 2-4 раза.

В лечении больных диффузным токсическим зобом в качестве иммуномоделирующих методов применяется *гемосорбция* и *плазмаферез*. Гемосорбция (особенно иммуносорбция) и плазмаферез позволяют быстро выводить из организма тиреостимулирующие иммуноглобулины и избыток тиреоидных гормонов. Эти методы

лечения применяются при тяжелом течении токсического зоба и тяжелой офтальмопатии.

4. Лечение β -адреноблокаторами.

Механизм действия β -адреноблокаторов при диффузном токсическом зобе:

- блокирует β -адренорецепторы миокарда, что уменьшает воздействие симпатической нервной системы на сердце. Снижает тахикардию и потребность миокарда в кислороде;
- обладает мембранодепрессантным действием, блокирует поступление ионов натрия в кардиомиоцит, вследствие чего проявляется антиаритмический эффект;
- снижают АД;
- уменьшают периферическую конверсию тироксина в трийодтиронин;
- оказывает седативное действие.

β -Адреноблокаторы назначаются на фоне антитиреоидной терапии при любой форме диффузного токсического зоба, особенно тяжелой, а также при сочетании диффузного токсического зоба с гипертонической болезнью и аритмиями сердца.

Наиболее активным препаратом является *пропранолол* (анаприлин, индерал) суточной дозе 40-100 мг.

Можно применять аналогичные препараты *тразикор* или *обзидан* в той же дозе.

Удобен для приема β -адреноблокатор продленного действия *коргард* в таблетках по 40 мг. Длительность действия коргарда – 12 ч, его принимают по 1-2 таблетки 2 раза в день.

Более целесообразно применять β -адреноблокаторы кардиоселективного действия, блокирующие β 1-адренорецепторы миокарда и не влияющие на β 2-адренорецепторы бронхов, а следовательно не ухудшающие бронхиальную проходимость.

5. Лечение радиоактивным йодом

Механизм действия радиоактивного йода (^{131}I) при диффузном токсическом зобе заключается в том, что он накапливается в щитовидной железе, излучает β -частицы, которые ее разрушают, и продукция тиреоидных гормонов снижается.

Показания к лечению диффузного токсического зоба радиоактивным йодом:

- диффузный токсический зоб с тиреотоксикозом средней степени тяжести и тяжелым у лиц в возрасте старше 40-45 лет при отсутствии эффекта от длительного лечения антитиреоидными средствами;
- тяжелые формы диффузного токсического зоба с выраженной недостаточностью кровообращения, токсическим гепатитом, психозом;
- наличие сопутствующих заболеваний (инфаркт миокарда, недавно перенесенный инсульт, гипертонический криз и др.), когда оперативное лечение невозможно, а медикаментозное лечение неэффективно;
- рецидивы диффузного токсического зоба после оперативного лечения при отсутствии эффекта от правильно проведенной антитиреоидной терапии;
- категорический отказ от операции при отсутствии эффекта от правильно проведенной медикаментозной терапии.

Методика лечения. Дозу радиоактивного йода назначают в зависимости от клиники и выраженности тиреотоксикоза. Обычно применяют дробный метод лечения - вначале больному дают 3-4 мКи внутрь, а через 3-4 месяца при необходимости назначают такую же дозу или меньшую.

Противопоказания к лечению радиоактивным йодом:

- беременность и лактация;
- молодой возраст;
- стойкая лейкопения;
- узловой зоб (в связи с возможной малигнизацией); однако существует мнение о возможности лечения узлового токсического зоба радиоактивным йодом при отсутствии эффекта от антитиреоидной терапии и при наличии противопоказаний к оперативному лечению.

6. Хирургическое лечение

Методом оперативного лечения является субтотальная резекция щитовидной железы по Николаеву.

Показания:

- тяжелая форма заболевания, а также форма средней тяжести при отсутствии эффекта от правильно проводимой непрерывной антитиреоидной терапии в течение 4-6 месяцев, рецидивы заболеваний у молодых людей;
- период беременности и лактация;

- узловые, смешанные формы токсического зоба;
- большая степень увеличения щитовидной железы;
- развитие мерцательной аритмии.

7. Симптоматическое лечение

7. 1 Применение седативных средств

7. 2. Лечение транквилизаторами

7. 3. Лечение сердечными гликозидами

7. 4. Лечение артериальной гипертензии

7. 5. Лечение анаболическими средствами

7. 6. Лечение гепатопротекторами

7. 7. Поливитаминотерапия

8. Лечение офтальмопатии

9. Диспансеризация

Больные диффузным токсическим зобом осматриваются эндокринологом 6 раз в год (при тяжелом течении заболевания с висцеральными осложнениями – 1 раз в месяц), офтальмологом и невропатологом 1-2 раза в год. При каждом посещении эндокринолога производится клинический анализ крови и мочи, ЭКГ. 2-3 раза в год исследуется кровь на содержание трийодтиронина и тироксина, 2 раза в год выполняется УЗИ щитовидной железы.

Больные должны наблюдаться эндокринологом в течение 2 лет после устранения симптомов тиреотоксикоза. После хирургического лечения больные наблюдаются эндокринологом в течение 2 лет при отсутствии осложнений, при осложненных висцеропатических формах – в течение 4 лет или до полного выздоровления. Показанием к снятию больного с диспансерного учета является выздоровление.

КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ ПЕРИОД

Климакс (климактерический период, климактерий) – возрастное физиологическое состояние организма, переход от репродуктивного периода к менопаузе. Он обусловлен инволюционной перестройкой высших отделов ЦНС, приводящей к нарушению цикличности и интенсивности секреции гонадотропных гормонов гипофизом, в результате чего возникает недостаточность функции половых желез.

В климактерии, на фоне возрастных изменений всего организма, инволюционные процессы преобладают в репродуктивной системе. В основе этого лежит резкое снижение синтеза половых гормонов

яичников, которые оказывают многостороннее влияние на функции различных органов и систем.

Климакс наступает обычно у женщин в 45 - 55 лет (до 40 лет - преждевременный, после 55 лет - поздний). Причинами преждевременного климакса могут быть длительные отрицательные эмоции, обильная кровопотеря во время родов, опухоли гипофиза, продолжительная лактация, частые роды и аборт, недостаточное питание, хронические истощающие инфекционные заболевания, длительное умственное напряжение, тяжелый физический труд. Климактерический период, в зависимости от прекращения менструации делится на пременопаузу, менопаузу и постменопаузу.

Являясь нормальным состоянием, климактерический период характеризуется выраженными признаками старения.

Климактерический синдром, сердечно-сосудистая патология, гипотрофические проявления в мочеполовой системе, остеопения и остеопороз - вот неполное перечисление патологии климактерического периода, обусловленной старением и выключением функции яичников.

Артериальная гипертензия

Рассмотрим одну из патологии климактерического периода, обусловленной старением и выключением функции яичников.

Исследования у женщин показали, что артериальное давление увеличивается с возрастом. Имеется общее мнение, что систолическое давление у женщин моложе 40 лет ниже, чем у мужчин, но после 60 лет оно становится выше. Диастолическое давление увеличивается с возрастом более постепенно и без существенного различия между полами.

Распространенность АГ у женщин заметно возрастает с возрастом.

По данным исследований ВОЗ частота гипертензии у женщин в Европе в возрасте от 35 до 64 лет возрастает от 13,1 до 36,2%.

Наступление менопаузы является фактором риска повышения АД независимо от возраста. Для женщин в постменопаузе характерны не только большая частота АГ, но и более быстрое прогрессирование заболевания, чем у женщин в пременопаузе. Проспективные

исследования, проведенные в США у 40000 женщин, показали, что четкими предикторами развития артериальной гипертензии являются: увеличение веса, возраст, употребление алкоголя.

Наиболее характерны значительная лабильность пульса и АД, нарушается суточный ритм колебаний этих показателей. Согласно данным литературы, у 66% женщин после первых 6 - 24 месяцев постменопаузы наблюдается острое повышение АД, что связывают со снижением «защитного» эффекта эндогенных эстрогенов в механизме регуляции АД. Пароксизмы артериального давления могут возникать в различных условиях - как в покое, так и в активном состоянии, а иногда при психическом возбуждении. В интервале между пароксизмами артериальное давление держится на нормальном уровне. Колебания АД, превосходящие крайние пределы физиологических колебаний, чаще оказываются первыми клиническими проявлениями артериальной гипертензии. Нарушение регуляторных механизмов в климактерии может вызывать извращение сосудистых ортостатических рефлексов.

Повышение АД может быть результатом снижения эластичности крупных артерий. Женские половые гормоны принимают участие в регуляции уровня артериального давления. Эстрогены, действуя на специфические рецепторы в сосудистой стенке, оказывают вазодилатирующий эффект за счет возможной блокады кальциевых каналов и воздействия на эндотелиальные вазоактивные факторы. Прогестерон также оказывает вазодилатирующее действие и снижает реабсорбцию натрия в почечных канальцах вследствие антиальдостеронового эффекта. Следовательно, снижение уровня эстрогенов и прогестерона способствует развитию тенденции к вазоконстрикции и задержке жидкости в организме.

Таким образом, на повышение артериального давления у женщин после менопаузы, влияют многие факторы. Сюда могут быть включены эндокринные изменения, повышение индекса массы тела, изменения распределения жира, снижение физической нагрузки и социальные факторы.

Диагностика АГ при климактерическом синдроме включает проведение следующих исследований:

- суточное мониторирование АД;

- ЭКГ, включая суточное мониторирование и нагрузочные пробы;
- реовазография сосудов головного мозга;
- функциональное состояние почек (филтратионная и концентрационная способность, инструментальные и радиоизотопные методы);
- альбуминурия;
- липидный спектр;
- глюкоза натощак, глюкозотолерантный тест, гликозилированный гемоглобин (HbA1c);
- электролиты (K, Na, Ca, P);
- гормональный спектр (эстрадиол, прогестерон, ФСГ, ЛГ и т.д.);
- оценка ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ.

Полнота обследования женщин в климактерический период помогает предопределить адекватность подобранной антигипертензивной терапии с учетом особенностей течения АГ, осложнений и наличия сопутствующих отклонений.

Лечение артериальной гипертензии

Повышение риска ССЗ и указанные особенности формирования АГ у женщин в климактерическом периоде (тенденция к вазоконстрикции, задержке жидкости в организме в результате нарушения обмена натрия, высокая частота метаболического сердечно-сосудистого синдрома и раннее развитие гипертрофии миокарда левого желудочка) диктуют необходимость адекватной терапии АГ у этого контингента больных.

Немедикаментозные мероприятия. В настоящее время ни у кого не вызывает сомнений необходимость обязательной терапии АГ у женщин в постменопаузе, которую необходимо начинать именно с назначения немедикаментозных методов лечения: низкокалорийной диеты (особенно при избыточной массе тела), уменьшения потребления хлористого натрия с пищей и повышения физической активности. Рекомендуется постепенное снижение массы тела (приблизительно на 10-15% от исходной массы тела в течение не менее чем за 6 месяцев), снижение массы тела до 0,5 - 1 кг в неделю

считается безопасным; ежедневная умеренная физическая активность более 30 минут в день. У женщин с ожирением снижение массы тела на 5-10% обычно эффективно влияет на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: общая смертность снижается на 20%, смертность от ССЗ на 90%.

С современной точки зрения считается, что потребление хлорида натрия является одним из важнейших диетических факторов, влияющих на гомеостаз кальция и определяющих экскрецию кальция с мочой, независимо от его абсорбции в кишечнике. Доказано, что увеличение потребления натрия на 100 ммоль приводит к увеличению экскреции кальция на 1 ммоль. Постоянная гиперкальциурия приводит к потере минеральной массы костей. Выявлена достоверная отрицательная корреляция между уровнем АД и минеральной плотностью кости: повышенное АД при этом предшествует потере костной массы, что немаловажно у женщин в климактерическом периоде.

У 50% или более лиц с АГ и ожирением поддерживаемое снижение массы тела ассоциировано со снижением уровня АД. У женщин уменьшение массы тела способствует более раннему снижению АД на фоне гипотензивной терапии. А само снижение АД обычно сопутствует умеренному или значительному снижению массы тела, и имеет тенденцию к стабилизации через несколько месяцев. Уменьшение систолического и диастолического АД на килограмм потери массы тела может в среднем составлять от 1 до 4 мм. рт. ст. и от 1 до 2 мм. рт. ст. соответственно, хотя вариабельность показателей у разных людей значительна. Ограничение приема соли может усилить эффект, но снижение АД при снижении массы тела может происходить и независимо от диеты со сниженным содержанием соли.

Как показали результаты исследований женщин, находящихся в постменопаузальном периоде, соблюдение диеты с высоким содержанием зерновых продуктов и клетчатки связано со снижением риска ССЗ. Диеты с высоким содержанием фруктов и овощей снижают риск развития заболеваний сердца, инсульта и АГ.

Выполнение пациентками этих рекомендаций может привести

не только к снижению артериального давления, но и к положительному воздействию на сопутствующие факторы риска: инсулинорезистентность, сахарный диабет, гиперлипидемию и гипертрофию миокарда левого желудочка. Однако повседневный практический опыт убеждает в том, что подавляющее большинство пациенток не следует этим рекомендациям, а отдает предпочтение медикаментозной терапии.

Компоненты образа жизни, ведущего к уменьшению сердечно-сосудистых заболеваний на 90% у женщин в постменопаузе:

- умеренная физическая нагрузка - 30 мин быстрой ходьбы в день;
- умеренный вес - индекс массы тела <25 ;
- умеренное здоровое питание - высокое содержание в рационе овощей и фруктов, низкая гликемическая нагрузка с относительно высоким соотношением полиненасыщенные жиры/насыщенные жиры;
- отсутствие курения табака.

Особенности питания в период менопаузы:

- Приём достаточного количества жидкости (не менее 1,5 л) на фоне сниженного потребления соли (3-5 г).

- Снижение потребления жиров животного происхождения. Исключить продукты, содержащие «скрытые жиры»: сосиски, сардельки, колбасу, плавленый сыр, творожные сырки, гамбургеры, чипсы, сдобу (особенно из слоёного и песочного теста), халву, сливочное мороженое, майонез. Изменить методы кулинарной обработки пищи: вместо жаренья на сковороде, во фритюре, кляре, панировки – запекание (духовка, СВЧ-печь), тушение, отваривание, гриль.

- Ограничить употребление легкоусвояемых углеводов: сахар, белый и молочный шоколад, карамель, варенье. В ограниченном количестве можно разрешить зефир, мармелад, пастилу, джем и конфитюр с пониженным содержанием сахара. В небольшом количестве – горький, чёрный шоколад, содержащий какао-бобы, магний, теобромин, полифенолы, оказывающие антиоксидантное действие.

- Достаточное употребление белков животного происхождения для поддержания мышечной массы, во избежании нарастания инсулинорезистентности.

- Важные продукты: рыба (судак, треска, ледяная, скумбрия, сельдь, форель, сёмга) 2-3 раза в неделю, постное мясо (говядина, баранина, крольчатина, белое мясо курицы, индейки) 1-2 раза в неделю, яйца до 3 штук в неделю. Соя содержит фитогормоны, по структуре сходные с эстрогенами, оказывает положительный эффект на состояние сердечно-сосудистой системы и плотность костной ткани. Молочные продукты пониженной жирности – основной источник кальция, необходимого для профилактики прогрессирования остеопороза. Одна из доминант питания – зерновые (хлеб из муки грубого помола, с отрубями, ржаной хлеб; гречневая, овсяная каши, необрушенный рис, мюсли, макароны из твёрдых сортов пшеницы) способствуют снижению холестерина, являются важнейшими источниками витаминов группы В. Овощи, фрукты, зелёные культуры содержат антиоксиданты (витамины А, С, Е, В₂, РР, биофлавоноиды, фитогормоны), которые нормализуют липидный спектр крови, обеспечивают организм калием, магнием.

- Не переедать.

Медикаментозное лечение. У женщин с АГ в климактерическом периоде, одновременно с немедикаментозной терапией целесообразно применение препаратов, обладающих вазодилатирующим, натрийуретическим действием, "метаболически нейтральных", способных замедлить ремоделирование миокарда и вызвать регресс гипертрофии левого желудочка.

Эффективность антигипертензивной терапии в плане снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений у женщин и мужчин неоднозначна и противоречива. Известно, что терапия диуретиками и бета-блокаторами у женщин эффективна в снижении частоты инсульта, у мужчин - инсульта, коронарных событий, общей и сердечно-сосудистой смертности. Назначение препаратов зависит от суммарного риска сердечно-сосудистых заболеваний. Необходимо учитывать не только степень снижения АД при назначении антигипертензивной терапии, но и влияние ее на развитие и течение остеопороза, на выраженность нарушений липидного спектра, на

активность симпатoadреналовой системы, как важнейшего патогенетического механизма поддержания высокого уровня АД у женщин в менопаузе. Тиазидовые диуретики зарекомендовали себя как антигипертензивные препараты первой линии, снижающие частоту остеопороза у женщин в пери- и постменопаузе. В последние годы получены данные, что блокаторы рецепторов к ангиотензину II 1-го типа (сартаны) обладают также гипокальциурическим действием, обеспечивая профилактику остеопороза, и могут рассматриваться как препараты второго ряда для лечения АГ в пери- и постменопаузе. Агонисты имидазолиновых рецепторов и липофильные селективные бета-адреноблокаторы (небиволол, бисопролол) - патогенетически обоснованные группы препаратов для лечения АГ у женщин в менопаузе.

Отдается предпочтение ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) с учетом хорошей переносимости препаратов этой группы, их более выраженного влияния на гипертрофию левого желудочка по сравнению с другими классами гипотензивных препаратов, положительного влияния на инсулинорезистентность, отсутствия отрицательных эффектов на процессы метаболизма. Ингибиторы АПФ не оказывают отрицательного влияния на функцию остеобластов и активность ферментов, участвующих в костеобразовании.

Антигипертензивная терапия препаратами данной группы способствует облегчению течения как климактерического синдрома в целом, так и некоторых отдельных групп нарушений, встречающихся у женщин в постменопаузе - нейровегетативных и психоэмоциональных. Именно нейровегетативные симптомы, такие как чувство жара, приливы, избыточная потливость, сердцебиение в покое и др. доставляют наибольшее беспокойство женщинам в постменопаузе. Терапия ингибиторами АПФ позволяет значительно улучшить качество жизни женщин с АГ в постменопаузе. Улучшение картины нейровегетативных нарушений происходит, в первую очередь, непосредственно за счет снижения АД.

По мнению отечественных и зарубежных авторов, комбинированная терапия ингибитором АПФ и тиазидовым диуретиком является наиболее благоприятной у женщин в

постменопаузальном периоде. В пользу комбинированной терапии свидетельствуют данные, подтверждающие синергическое действие этих препаратов, их способность взаимного нивелирования побочных эффектов друг друга. Имеются данные, подтверждающие возможность использования более низких доз лизиноприла в комбинации с тиазидовыми диуретиками. При сопоставлении эффективности комбинированной терапии каптоприлом, эналаприлом и лизиноприлом в сочетании с диуретиками отмечено, что комбинация с лизиноприлом - является предпочтительнее ввиду более равномерного антигипертензивного действия в течение суток. Исходя из вышеперечисленного, сочетание ИАПФ с небольшими дозами диуретиков (гипотиазид 12,5 мг ежедневно) можно отнести к терапии выбора для лечения женщин в постменопаузе.

Для адекватного лечения АГ необходимо учитывать весь спектр имеющихся у больного факторов риска, так как некоторые из них требуют назначения определенных групп антигипертензивных средств. Поэтому при индивидуальном подборе терапии на первое место выходит поиск препаратов, которые не только снижают АД, но и предупреждают или замедляют развитие осложнений АГ.

Таким образом, тактика лечения АГ у женщин зависит от стадии климактерия. В период ранних климактерических симптомов наиболее эффективными следует считать препараты, нормализующие вегетативный дисбаланс с преобладанием симпатикотонии и гиперкинетический тип кровообращения: бета-адреноблокаторы и агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов (моксонидин (Физиотенз), рилменидин (Гипериум). Следует учитывать сочетанные метаболические нарушения, поэтому предпочтение необходимо отдавать селективным бета-адреноблокаторам (метопролол, бисопролол).

На более поздних этапах становления климактерической АГ, характеризующейся высоким общим периферическим сопротивлением сосудов, гипокинетическим типом кровообращения, отечным синдромом, формированием гипертрофии левого желудочка и метаболического синдрома, наиболее оправданным с патогенетической точки зрения является применением препаратов с

натрийуретическими и вазодилатирующими эффектами: *диуретиков, ингибиторов АПФ и антагонистов кальция*. Однако необходимо учитывать возможность развития отеков нижних конечностей на фоне приема антагонистов кальция дигидропиридинового ряда (нифедипин, амлодипин, фелодипин, нисолдипин, нимодипин, нитрендипин, исрадипин, никардипин, лацидипин, лерканидипин), особенно у пациенток с сопутствующей венозной недостаточностью.

У женщин в постменопаузе преобладают низкорениновые и норморениновые формы АГ, что определяет нередко менее выраженный и/или отсроченный эффект ИАПФ. Тиазидные диуретики имеют особое значение при лечении женщин с остеопорозом.

При лечении АГ необходимо учитывать наличие сопутствующей патологии, накладывающей отпечаток на эффективность препаратов, возможность возникновения побочных эффектов, требующих коррекции терапии и выбора адекватных антигипертензивных препаратов.

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

Диабетическая нефропатия (ДН) в настоящее время является ведущей причиной высокой инвалидизации и смертности больных сахарным диабетом. Частота развития диабетической нефропатии колеблется от 40 до 50% у больных инсулинозависимым диабетом и от 15 до 30% у больных инсулиннезависимым диабетом. Опасность этого осложнения состоит в том, что развиваясь достаточно медленно и постепенно, диабетическое поражение почек долгое время остается незамеченным, поскольку клинически не вызывает у больного ощущения дискомфорта. И только уже на выраженной (нередко терминальной) стадии патологии почек у больного появляются жалобы, связанные с интоксикацией организма азотистыми шлаками, однако на этой стадии радикально помочь больному не всегда представляется возможным. Поэтому основная задача врача-терапевта, эндокринолога или нефролога заключается в своевременной диагностике диабетической нефропатии и проведении адекватной патогенетической терапии этого осложнения.

Стадии развития диабетической нефропатии

Современная классификация стадий развития диабетической нефропатии (по Mogensen С. Е.) представлена в таблице 3.

Таблица 3.

Стадии развития диабетической нефропатии

Стадия ДН	Клинико-лабораторная характеристика	Сроки развития
Гиперфункция почек	<ul style="list-style-type: none"> - увеличение СКФ (> 140 мл/мин); - увеличение ПК; - гипертрофия почек; - нормоальбуминурия (< 30 мг/сут). 	развивается в дебюте сахарного диабета
Стадия начальных структурных изменений ткани почек	<ul style="list-style-type: none"> - утолщение базальных мембран - капилляров клубочков; - расширение мезангиума; - сохраняется высокая СКФ; - нормоальбуминурия. 	2-5 лет от начала диабета
Начинающаяся нефропатия	<ul style="list-style-type: none"> - микроальбуминурия (от 30 до 300 мг/сут); - СКФ высокая или нормальная; - нестойкое повышение АД; 	5-15 лет от начала диабета
Выраженная нефропатия	<ul style="list-style-type: none"> - протеинурия (более 500 мг/сут); - СКФ нормальная или умеренно сниженная; - артериальная гипертензия. 	10-25 лет от начала диабета
Уремия	<ul style="list-style-type: none"> - снижение СКФ < 10 мл/мин; 	более 20 лет от начала диабета или

	- артериальная гипертензия; - симптомы интоксикации.	5-7 лет от появления протеинурии
--	---	----------------------------------

Примечания:

СКФ - скорость клубочковой фильтрации, ПК - почечный кровоток

Первые три стадии диабетической нефропатии не диагностируются при стандартном обследовании больного, однако только эти стадии являются обратимыми при своевременно начатом лечении. Появление протеинурии - первого рутинного лабораторного признака диабетической нефропатии - свидетельствует уже о глубоком и необратимом поражении почек. Поэтому для предупреждения развития и быстрого прогрессирования диабетического поражения почек необходимо активно выявлять ранние стадии диабетической нефропатии.

Диагностика диабетической нефропатии

Диагностика диабетической нефропатии на ранних стадиях.

Наиболее ранним критерием развития диабетической нефропатии (до появления протеинурии) является микроальбуминурия. Под этим термином подразумевают экскрецию альбумина с мочой, превышающую допустимые нормальные значения, но не достигающую степени протеинурии. В норме экскретируется не более 30 мг альбумина в сутки, что эквивалентно концентрации альбумина менее 20 мг/л в разовом анализе мочи. При появлении протеинурии экскреция альбумина с мочой превышает 300 мг/сутки. Поэтому диапазон микроальбуминурии составляет от 30 до 300 мг/сутки или от 20 до 200 мкг/мин. Появление у больного сахарным диабетом постоянной микроальбуминурии свидетельствует о скором развитии (в течение ближайших 5-7 лет) выраженной стадии диабетической нефропатии.

Существуют различные методы экспресс-диагностики микроальбуминурии: тест-полоски для мочи "Micral-Test" ("Boehringer Mannheim", Германия), абсорбирующие таблетки "Micro-Bumintest" ("Bayer", Германия) и другие. Используя эти методы,

можно быстро в течение 5 мин с достаточной степенью точности определить наличие в моче микроконцентраций альбумина.

Если при разовом анализе мочи неоднократно выявляется концентрация альбумина более 20 мг/л, то требуется исследование суточной мочи. При выявлении в моче, собранной за сутки, концентрации альбумина более 30 мг, и это значение подтверждается в последующих анализах мочи, повторенных через 6 и 12 недель, следует выставлять диагноз начинающейся диабетической нефропатии и начинать превентивное лечение. Однако следует иметь в виду, что экскреция альбумина с мочой может повышаться после интенсивных физических нагрузок, при инфекции мочевыводящих путей и застойной сердечной недостаточности.

Другим ранним маркером ДН является нарушенная внутривисочечная гемодинамика (гиперфилтратия, гиперперфузия почек, внутривисочечковая гипертензия). Гиперфилтратия характеризуется повышением СКФ более 140 мл/мин. Для определения СКФ используют пробу Реберга-Тареева, основанную на исследовании клиренса эндогенного креатинина за сутки. Гиперперфузия почек характеризуется повышением почечного кровотока. Внутривисочечковая гипертензия характеризуется повышенным давлением крови в капиллярах почечных клубочков и, в настоящее время считается основной причиной развития диабетической нефропатии. Измерить внутривисочечковую гипертензию в клинических условиях пока не представляется возможным.

Диагностика диабетической нефропатии на поздних стадиях.

Лабораторными критериями, характеризующими развитие выраженной стадии ДН, являются протеинурия, (как правило, при неизменном осадке мочи), снижение скорости клубочковой филтратии (СКФ), нарастание азотемии (мочевины и креатинина сыворотки крови), нарастание артериальной гипертензии. У 30% больных развивается нефротический синдром, признаками которого являются массивная протеинурия (более 3,5 г/сутки), гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия, отечность вплоть до анасарки. С момента появления постоянной протеинурии темп снижения СКФ составляет в среднем 2 мл/мин/мес, что приводит к развитию терминальной почечной недостаточности уже через 5-7 лет после выявления протеинурии.

Профилактика и лечение диабетической нефропатии в зависимости от ее стадии

При нормальной экскреции альбумина с мочой.

Тщательная коррекция углеводного обмена: стремиться к поддержанию уровня гликированного гемоглобина (HbA1) не более 8,7% (при норме до 8% методом хроматографии на микроколонках, "Boehringer Mannheim", Германия)

При наличии микроальбуминурии.

Тщательная коррекция углеводного обмена: режим интенсифицированной инсулинотерапии при СД 1 и перевод на инсулинотерапию больных СД 2 в случае плохой компенсации при приеме пероральных сахароснижающих средств

Коррекция артериального давления.

У больных в возрасте до 60 лет необходимо начинать гипотензивную терапию при повышении АД более 140/90 мм рт.ст., а у больных в возрасте после 60 лет - при повышении АД более 160/90 мм рт.ст.

Среди антигипертензивных средств предпочтительнее назначать терапию ингибиторами ангиотензин - превращающего фермента - капотен (каптоприл), ренитек (эналаприл), тритаце (рамприл), поскольку эти препараты обладают не только высокой гипотензивной активностью, но и специфическим нефропротективным эффектом.

Необходимо избегать назначения неселективных бета-блокаторов (типа обзидана, анаприлина) и тиазидовых диуретиков (типа гипотиазида) особенно у больных СД 2, получающих таблетированные сахароснижающие средства, поскольку эти препараты ухудшают углеводный и липидный обмен.

Коррекция внутрпочечной гемодинамики.

Назначаются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (даже при нормальном уровне АД).

При наличии протеинурии.

1. Коррекция углеводного обмена.
2. Коррекция артериального давления с предпочтительным назначением ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (см. выше).

3. Малобелковая диета: рекомендуется ограничивать потребление животного белка в диете до 0,6-0,7 г/кг массы тела (в среднем до 40 г белка/сутки), желательна замена животного белка растительным. Допустимо расширение углеводного рациона для покрытия энергозатрат. Диета больного должна составляться при участии диетолога.

4. Коррекция липидного обмена. Нарастание протеинурии, как правило, сопровождается развитием гиперлипидемии с преобладанием атерогенных фракций липидов, в связи с чем рекомендуется соблюдать гиполипидемическую диету. При повышении общего холестерина более 6,5 ммоль/л (норма до 5,2) и триглицеридов сыворотки более 2,2 ммоль/л (норма до 1,7) рекомендуется присоединение лекарственных средств, нормализующих липидный спектр крови (никотиновая кислота, фибраты, ингибиторы гидроксиметилглутарил коэнзим А-редуктазы - мевакор, правахол и др.).

На стадии хронической почечной недостаточности.

У больных СД 1 при прогрессировании ХПН суточная потребность в инсулине резко снижается (вследствие угнетения активности почечной инсулиназы, метаболизирующей инсулин). В связи с этим возрастает частота гипогликемических состояний, что требует снижения дозы инсулина.

У больных СД 2, получающих терапию пероральными сахароснижающими средствами, при развитии ХПН рекомендуется перевод на инсулинотерапию, поскольку большинство этих препаратов метаболизируется и выводится почками. Исключение составляет препарат глюренорм (гликвидон, "Boehringer Ingelheim", Австрия), экскретируемый через билиарный тракт, что позволяет его использовать у больных с начальной стадией ХПН (креатинин сыворотки крови не более 200 мкмоль/л); при повышении креатинина сыворотки крови более 200 мкмоль/л (или 2,2 мг%) возникает необходимость в консультации больных совместно с нефрологом для решения вопроса о тактике консервативного лечения таких больных; при повышении креатинина сыворотки крови более 500 мкмоль/л (или 5,5 мг%) решается вопрос о подготовке пациентов к экстракорпоральным (гемодиализ, перитонеальный диализ) или хирургическим (трансплантация почки) методам лечения.

Показания к экстракорпоральным и хирургическим

методам лечения диабетической нефропатии:

1. Трансплантация почки: при повышении креатинина сыворотки крови до 8-9 мг% (600-700 мкмоль/л) и снижении скорости клубочковой фильтрации < 25 мл/мин.

2. Гемодиализ или перитонеальный диализ: при повышении креатинина сыворотки крови до 12- 16 мг% (1000-1200 мкмоль/л) и снижении скорости фильтрации < 10 мл/мин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаев А.Р., Богатырев О.П., Гарагезова А.Р. и др. Некоторые аспекты диагностики и хирургического лечения первичного гиперальдостеронизма. Мат. конгресса “Современные аспекты хирургической эндокринологии”. М., 1999; 6–8.
2. Андреева С.В., Лаздане Г.К., Андреев Н.А. Климактерический синдром. // Клин. фарм. и терапия. 1995. №4. С. 71-76.
3. Балаболкин М.И. Эндокринология. – М.:Из-во "Универсум Паблишинг", 1998. - с. 367–470.
4. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Микроангиопатия – одно из сосудистых осложнений сахарного диабета // Consilium medicum. 2000. Т. 2. № 5. С 34–37.
5. Баранова Е.И., Маслова Н.П., Лебедева Е.В., Большакова О.О. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе. // Геден Рихтер в СНГ. 2000. №2. С.48-51.
6. Барт Б.Я., Беневская В.Ф., Бороненков Г.М. Артериальная гипертония у женщин в постменопаузе: современные возможности ее лечения ингибитором АПФ мозексиприлом в поликлинических условиях. // Атмосфера. Кардиология. 2003. №1. С. 26-28.
7. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы: Краткое руководство. – СПб:Питер, 2001.- 397с.
8. Ветшев П.С., Ипполитов Л.И., Соловьева Н.А. и др. Диагностика и хирургическое лечение первичного гиперальдостеронизма. Хирургия 2002; (9): 7–16.
9. Воловникова В.А., Шишкина А.Н. Терапия артериальной гипертензии у женщин в перименопаузальном периоде. // Геден Рихтер в СНГ. 2001. №4 (8). С. 37-40.

10. Дедов И. И. Шестакова М. В. Сахарный диабет. - М.:Изд-во "Универсум Пабблишинг", 2003. - 456 с.
11. Дедов И.И. Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия. - М.:Изд-во "Универсум Пабблишинг", 2000. - 240 с.
12. Дедов И.И., Балаболкин М.И., Макарова Е.И. и др. Болезни органов эндокринной системы: Руководство для врачей. - М.:Медицина, 2000.- 568 с.
13. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. - М.:ГЭОТАР–Медиа, 2007. – 432 с.: ил.
14. Дедов И.И., Шестакова М.В., Миленьякая Т.В. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия. – М.:Медицина, 2001. - 175 с.
15. Майчук Е.Ю., Юренева С.В., Печенкина И.В., Мартынов А.И. Особенности формирования артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе. // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 11. №9. С. 507-510.
16. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Старовойтова С.П. и др. Сложности диагностики эндокринных артериальных гипертензий. // Тер. архив 1999; (10): 26–8.
17. Молекулярная эндокринология. Под редакцией Брюса Д.Вайнтрауба–М.:Медицина, 2003. – стр.277–291.
18. Москвичева Ю.Б. Питание в период менопаузы. // Качество жизни. Медицина. 2004. №3 (6). С. 82-84.
19. Павленко А.К., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Диагностика первичного гиперальдостеронизма. // Пробл. эндокринологии. 2001; (2): 15–25.
20. Черенько С.М. Первичный гиперпаратиреоз: современный взгляд на распространенность, диагностику и хирургическое лечение. // Здоровье Украины 2007; 22/1; стр. 50–53.
21. Шестакова М.В. Сунцов Ю.И., Дедов И.И. Диабетическая нефропатия: состояние проблемы в мире и России. // Сахарный диабет. 2001. № 3. С. 2-4.
22. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М:ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 482 с., ил.
23. Эндокринология. Национальное руководство (ред. И.И. Дедов и др.). / М.: ГЭОТАР–М, 2008. – 1064 с.
24. Cutler GB, Lane L. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. // N Engl J Med 323:1806, 1990.

25. Fardella CE, Mosso L, Gomez-Sanchez C. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. // J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1863–7.
26. Lim PO, Young WF MacDonald TM. A review of the medical treatment of primary aldosteronism. // J Hypertens 2001; 19: 363–6.
27. Microalbuminuria Collaborative Study Group // Diabetes Care. 1992. Vol. 15, № 4. P. 495-501.
28. 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.
29. Schena F. P. Pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. // J. Am Soc Nephrol. 2005. Mart 16, Suppl 1. P. 30-33.
30. White PC, Pascoe L. Disorders of steroid 11 beta hydroxylase isoenzymes. // Trends Endocrinol Metab 3:229, 1992.
31. Zahrani AAI, Levine M. Primary hyperparathyroidism. // Lancet 1997;349:1233–1238.

Введение	3	стр
Феохромоцитома	5	стр
Первичный минералокортикоидизм:		
первичный гиперальдостеронизм	17	стр
Гиперсекреция других минералокортикоидов	28	стр
Врожденная гиперплазия коры надпочечников	29	стр
Синдром Кушинга	35	стр
Первичный гиперренизм	43	стр
Акромегалия	45	стр
Гиперпаратиреоз	57	стр
Гипертиреозидизм	70	стр
Климактерический период	84	стр
Диабетическая нефропатия	93	стр
Литература	99	стр

Для заметок

Учебное издание

Тишковский Сергей Владимирович
Никонова Лола Васильевна
Гулинская Ольга Викторовна

**СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ АРТЕРИАЛЬНЫЕ ГИПЕРТЕНЗИИ
ПРИ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИИ**

Пособие
1-е издание

Ответственный за выпуск **В.А.Снежицкий**

Компьютерная верстка **А.В.Яроцкая**
Корректор **Л.С.Засельская**

Подписано в печать **18.02.2010**. Формат **60x84/16**. Бумага офсетная.
Гарнитура Таймс. Ризография.
Усл. печ. л. 4,4. Уч.-изд. л. 2,9. Тираж 200 экз. Заказ 38 п.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет».
ЛИ № 02330/0548511 от 16.06.2009. Ул. Горького, 80, 230009, Гродно.