

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

Учреждение образования  
«Гродненский государственный медицинский  
университет»

Кафедра дерматовенерологии с курсом эндокринологии

Л.В. НИКОНОВА

С.В. ТИШКОВСКИЙ

# Курс лекций по клинической эндокринологии

Пособие для студентов  
лечебного, медико-психологического факультетов и врачей

2-е издание

Гродно  
ГрГМУ  
2010

УДК 616.43(07)  
ББК 54.151я73  
Н63

Рекомендовано Центральным научно-методическим советом УО «ГрГМУ» (протокол № 7 от 30.06.2008).

Авторы: зав. курсом эндокринологии, доц., канд. мед. наук Л.В. Никонова;  
ассист. курса эндокринологии, канд. мед. наук С.В. Тишковский.

Рецензент: зав. каф. госпитальной терапии, доц., д-р мед. наук  
В.М. Пырочкин.

**Никонова, Л.В.**

Н63 Курс лекций по клинической эндокринологии: пособие для студентов лечебного, медико-психологического факультетов и врачей / Л.В. Никонова, С.В. Тишковский. – 2-е изд. – Гродно : ГрГМУ, 2010. – 236 с.  
ISBN 978-985-496-598-7

В пособии изложены современные данные об эндокринных заболеваниях. Дана подробная характеристика этиологии, патогенеза, клиники и современных методов лечения эндокринной патологии.

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

**УДК 616.43(07)**  
**ББК 54.151я73**

**ISBN 978-985-496-598-7**

© Никонова Л.В., Тишковский С.В., 2008  
© УО «ГрГМУ», 2010

# ПРИНЦИПЫ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ

## Введение

Эндокринология (от греческого *endon* – внутри, *krino* – выделять, *logos* – ученик) – наука о железах внутренней секреции и выделяемых ими непосредственно в кровь гормонах (от греческого *hormao* – привожу в движение, возбуждаю). Эта наука занимается изучением механизмов регуляции и интеграции функций.

Эндокринная патология является заболеванием всего организма.

В развитии эндокринологии можно выделить 4 этапа:

1. Описательный.
2. Экспериментальный.
3. Выделение гормонов в чистом виде и расшифровка их химической структуры.
4. Синтез гормонов.

## Определение

Возникновение эндокринологии как науки относится к середине XIX века, когда в 1849 г. Бертольд показал, что подсадка семенников в брюшную полость петухам после их кастрации предотвращает у них развитие послекастрационного синдрома. В 1849 г. Броун-Секар доказал жизненно важную роль надпочечников. В 1854 г. Шифф впервые отметил гибель животных после тиреоидотомии.

В 1855 г. Клод Бернар путем укола в дно IV желудочка мозга вызвал глюкозурию и гипергликемию и установил регулирующее воздействие нервной системы на функцию эндокринных желез. Клод Бернар ввел термин «внутренняя секреция».

В 1889 г. Минковский и Меринг экспериментально доказали связь между функцией поджелудочной железы и сахарным диабетом.

Начало и середина XX века были ознаменованы выделением из эндокринных органов ряда гормонов:

1. Адреналин (Такамине и Олдрич в 1901 г.).

2. Тироксин (Кендал в 1915 г.).
3. Инсулин (Бантинг и Бест в 1921 г.).
4. Прогестерон (Бутенандит в 1934 г.).
5. Адренокортикотропный гормон (Ли и Сайерс в 1943 г.).
6. Трийодтиреонин (Гросс и Лемблонд в 1950 г.).
7. Эстрадиол (Дайзи в 1935 г.).
8. Альдостерон (Симсон и Тайт в 1954 г.).
9. Тиреокальцитонин (Коип в 1963 г.).

В 1957-1964 гг. Беритрели и Ван-Дори выделили в кристаллическом виде, установили химическую структуру и осуществили биосинтез ряда простагландинов.

Большим событием в эндокринологии было выделение из гипоталамуса релизинг-гормонов и определение их регулирующих функций.

Одно из достижений современной эндокринологии – открытие иммунологических и радиологических методов определения уровня гормонов в крови и моче. Благодаря использованию этих методов, представилась возможность более точно выявить изменение секреции, метаболизма и выделение белковых гормонов из организма.

Большое внимание в настоящее время уделяется развитию нейроэндокринологии. Она изучает взаимодействие ЦНС и эндокринной системы в регуляции процессов жизнедеятельности.

Сравнительно недавно было установлено, что, помимо центральной (нервной) и эндокринной регуляции, существует еще и клеточная нейроэндокринная регуляция. В 1969 г. английский ученый А. Пирс сформулировал теорию, согласно которой в организме имеется функционально активная система, объединяющая эндокринные клетки, имеющие ряд общих свойств и общее происхождение с нервными клетками и продуцирующие белковые гормоны. А также биогенные амины, выполняющие функцию как гомона, так и нейромедиатора. Эта система получила название «АПУД-система». Клетки этой системы называются «апудоциты». Например: апудоциты имеются в ЖКТ и синтезируют следующие гормоны:

1. Гастерин.
2. Холецистокинин.
3. Панкреозимин.

4. Мотилин.
5. Гастроингибирующий пептид (ГИП).
6. Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП).
7. Субстанция Р.
8. Болетезин.
9. Нейротизин.
10. Энкефалин.
11. Соматостатин.
12. Серотонин и мелатонин.

### **Железы внутренней секреции и их гормоны**

Железы внутренней секреции представляют собой специализированные органы, имеющие железистое строение. В отличие от желез внешней секреции, они не имеют выводных протоков и выделяют продуцируемые ими вещества (гормоны) непосредственно в кровь или лимфу. Эти железы и их гормоны регулируют работу, обменные процессы, а также поддерживают состояние равновесия (гомеостаз) в организме.

Железы внутренней секреции	Гормоны
1. Гипоталамус	Релизинг-факторы, кортиколиберны, фоллиберны, гонадолиберин, меланолиберин, пролактолиберин, пролактостатин, соматостатин, тиреолиберин
2. Передний гипоталамус	Антидиуретический (вазопрессин) окситоцин
3. Гипофиз. Передняя доля	Адреноркортикотропный, соматотропный, лактотропный, (пролактин), липотропный, тиреотропный, фолликулостимулирующий, лютеинизирующий
4. Гипофиз. Промежуточная часть	Меланоцитстимулирующий
5. Щитовидная железа	Тироксин, трийодтиреонин, тиреокальцитонин

Железы внутренней секреции	Гормоны
6. Околощитовидные (паращитовидные) железы	Паратгормон
7. Поджелудочная железа	Инсулин, соматостатин, глюкагон
8. Надпочечники. Кортикостероидное в-во	Кортизол, кортизон, (гидрокортизон), кортикостерон, андрогены, эстрогены, прогестерон
9. Мозговое в-во	Адреналин, норадреналин
10. Яичники	Эстрадиол, прогестерон
11. Яичники (семенники)	Тестостерон, эстрогены

Железы внутренней секреции разделяют на две группы: железы со смешанной функцией, осуществляющие внутреннюю и внешнюю секрецию (половые железы, поджелудочная железа) и железы, осуществляющие только внутреннюю секрецию (гипофиз, щитовидная железа, паращитовидные железы, надпочечники).

Деятельность всех желез внутренней секреции регулируется гипофизом (его тропными гормонами) по принципу обратной связи.

Принцип обратной связи состоит в том, что при увеличении уровня периферического гормона происходит торможение секреции тропного гормона и наоборот («плюс-минус» взаимодействие).

Например: ДТЗ – много  $T_3$  и  $T_4$  – уменьшается синтез ТТГ.

Вторичный гипотиреоз (мало ТТГ – гиперплазия щитовидной железы), чтобы больше вырабатывалось  $T_3$  и  $T_4$ .

Деятельность гипофиза находится под контролем гипоталамуса. В регуляции тропных гормонов гипофиза участвуют в основном 2 зоны гипоталамуса – передний гипоталамус и область медиально-базального гипоталамуса, которую называют гипофизотропной. Релизинг-гормоны передаются из гипоталамуса в аденофиз по специальной воротной системе сосудов и оказывают влияние на секреторные клетки гипофиза.

Синтез и выделение релизинг-гормонов находится под контролем области переднего гипоталамуса, особенно его преоптического и супрахиазматических отделов.

Гипоталамус может осуществить регуляцию периферических эндокринных желез и парагипофизарно (т.е., помимо гипофиза) – непосредственно по вегетативно-нервным путям. В этом случае связь гипоталамуса реализуется через медиаторы. Медиаторы образуются при раздражении симпатического и блуждающего нервов, иннервирующих железы внутренней секреции.

Нарушение гормонообразовательной деятельности эндокринных желез приводит к развитию эндокринных заболеваний.

### **Акромегалия**

Заболевание, обусловленное избыточной секрецией соматотропина клетками аденогипофиза или повышением чувствительности к соматотропину периферических тканей у взрослых. У детей и подростков развивается гигантизм.

### **Этиология и патогенез**

Предрасполагающие факторы:

Травма зрения, хронические воспалительные процессы придаточных пазух носа, опухоли гипоталамуса или гипофиза, патологическая беременность.

В основе заболевания – эозинофильная аденома гипофиза с повышением секреции соматотропного гормона (СТГ).

СТГ – это гормон белковой природы, обладающий анаболическим действием.

Его действие реализуется на уровне клеток костного хряща, мышц и внутренних органов.

### **Клиническая картина**

Ранние признаки:

1. Тянущие боли в области скуловой кости и лба, связанные с раздражением лицевого нерва.

2. Светобоязнь, диплопия, обусловленные поражением глазодвигательного нерва.

3. Потеря обоняния, ухудшение слуха, шум в ушах, вызванные расстройствами слухового нерва.

Стадия явной клинической картины характеризуется изменением внешности: увеличение окружности головы, орбитальная часть лобной кости выступает вперед, скуловая кость расширяется. Гипертрофия мягких тканей и хрящей приводит к увеличению

размеров носа, ушей, губ, языка. Кисти и стопы становятся широкими, пальцы утолщаются. В результате гипертрофии гортани и голосовых связок голос становится ниже. Грудная клетка увеличивается в передне-заднем направлении, межреберные пространства расширяются. Суставы деформируются за счет разрастания хрящевой ткани. Потовые железы гипертрофируются, усиливается потоотделение. Увеличиваются размеры внутренних органов (висцеромегалия).

Нарушения со стороны эндокринной системы:

1. Гипертрофия щитовидной железы – избыток ТТГ.
2. Снижение потенции и дисменореи – избыток фоллитропина и лютропина.
3. Галакторея – повышение секреции пролактина.
4. Гипертрихоз, кистозные изменения в яичниках – избыток АКТГ (может развиваться болезнь Иценко-Кушинга).

Поздняя стадия заболевания:

Повышение внутричерепного давления, снижение остроты зрения, снижение полей зрения.

## **Гигантизм**

### **Диагноз и дифдиагноз**

В стадии явной клинической симптоматики не представляет трудностей.

В начальной стадии подтверждением диагноза служат:

1. Увеличение содержания СТГ в крови (норма 0.5-5.0 мг/мл).
2. Повышение содержания соматомидина С (норма 0.3-1.4 ед/мл).
3. Увеличение размеров турецкого седла (Rg, компьютерная томография, МЯР).
4. Нарушение толерантности к глюкозе.

Дополнительные критерии:

1. Гиперкальциемия (- 3.0 ммоль/л).
2. Гиперфосфатемия (- 1.6 ммоль/л).
3. Сужение полей зрения.
4. Застойные соски зрительных нервов.



## Дифференциальный диагноз

### ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ.

Общие признаки: увеличение и утолщение костей черепа.

Отличие: кистозные изменения костной ткани, спонтанные переломы, нефрокальциноз, полидипсия при гиперпаратиреозе.

### БОЛЕЗНЬ ПЕДЖЕТА (деформирующий остеоартроз).

Общие признаки: увеличение лобных и теменных костей.

Отличие: нет разрастания мягких тканей, нет висцеромегалии, не увеличены размеры турецкого седла.

### ГИПОТИРЕОЗ:

Общие признаки: укрупнение черт лица, огрубление голоса, снижение потенции.

Отличие: брадикардия, повышение АД, сухость кожи, гипотермия, запоры, боли в области сердца, отеки, снижение уровня  $T_3$  и  $T_4$  в крови.

У подростков необходимо дифференцировать с наследственно-конституциональным высоким ростом.

Общее: высокорослость, интенсивный темп роста.

Отличие: высокий рост родителей, нормальный уровень СТГ в крови, нормальный физиологический ритм секреции СТГ.

Лечение направлено на устранение избыточного синтеза и секреции СТГ:

1. Бромкриптин, парлодел.
2. Лучевая терапия на область гипофиза, пучками протонов, телегамматерапия.
3. Имплантация радиоактивного иттрия-90 или золота-198 в гипофиз.
4. Хирургическое лечение.

Прогноз благоприятный для жизни больного.

## **Несахарный диабет**

Заболевание, обусловленное недостаточностью антидиуретического гормона.

## **Этиология и патогенез**

Предрасполагающие факторы: инфекционные заболевания (особенно вирусной природы), травмы черепа, сотрясение головного мозга (краниофарингиома, менингиома), метастазы рака молочной железы в гипоталамус.

В основе заболевания лежит недостаточность выработки антидиуретического гормона, который синтезируется в нейросекреторных ядрах переднего гипоталамуса, попадает в заднюю долю гипофиза, затем выделяется в кровь. Вазопрессин относится к группе пептидных гормонов.

Рецепторы к нему расположены в клетках дистальных отделов почечных канальцев.

Механизм его действия заключается в регуляции осмотического давления и плазмы.

При недостаточности АДГ нарушается реабсорбция осмотически свободной воды, что приводит к выведению из организма жидкости, повышению осмотического давления плазмы, раздражению гипоталамического центра жажды и развитию полидипсии и полиурии.

## **Клиническая картина**

Ранние признаки: полиурия (диурез больше 5-10 л), полидипсия, утомляемость.

Стадия выраженных клинических проявлений: похудание, сухость кожи, головная боль, тахикардия, снижение АД, резкая сухость во рту, жажда, полиурия, развивается синдром дегидратации.

## **Диагностика и дифдиагностика**

Диурез 5-10 л в сутки и более, уд. вес мочи 1000.0-1003.0.

Признаки сгущения крови: эритроцитоз, высокий гематокрит. Уменьшение уровня АДГ в крови (норма 0.6-4.0 мг/л). Повышение осмолярности плазмы (норма 285 ммоль/л).

## **Дифдиагностика**

### САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Общее: обильный диурез, жажда.

Отличие: мочевого синдром, высокое АД (особенно диастолическое), в крови повышение уровня мочевины, креатинина.

В моче – белок, лейкоциты, эритроциты.

### ПСИХОГЕННАЯ ПОЛИДИПСИЯ

Общее: жажда и полиурия.

Отличие: встречается чаще у женщин, развитие заболевания постепенное, без изменения общего состояния. При ограничении жидкости диурез снижается и увеличивается плотность мочи.

### НЕФРОГЕННЫЙ НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Общее: полиурия, полидипсия, низкий удельный вес мочи, сгущение крови, дегидратация.

Отличие: нормальное или повышенное содержание АДГ в крови, отсутствие эффекта от адиуретина или адиурекрина, т.к. данное заболевание обусловлено генетически детерминированной нечувствительностью рецепторов клеток почечного нефрона к АДГ.

Лечение: гормональная заместительная терапия проводится препаратом задней доли гипофиза адиурекрином в виде порошка или адиуретином в каплях. Препараты вводятся интраназально. Доза подбирается индивидуально.

Аналог вазопрессина – 8Д-аргинин-вазопрессин интраназально от 2 до 20 мкг. Питрессин-таннат – препарат длительного действия в/м по 10 ед. 1 раз в 3-5 дней.

Побочные действия: боли в животе, тошнота, судороги, повышение АД, бронхоспазм.

Гормональная терапия:

Хлорпропамид – усиливает секрецию АДГ и повышает чувствительность клеток почечных канальцев к АДГ. Суточная доза от 0.1 до 0.25 г.

Побочные эффекты: гипогликемические состояния.

Тегретол – аналогичное действие, но суточная доза 400 мг.

# САХАРНЫЙ ДИАБЕТ : ЭТИОЛОГИЯ , ПАТОГЕНЕЗ

## Введение

Сахарный диабет – это заболевание, которое занимает 3 место в мире после сердечно-сосудистых патологий и онкозаболеваний.

Сведения о сахарном диабете доходят к нам из глубины веков, но в течение тысячелетий имелось лишь смутное представление об этой болезни. В развитии учения о диабете можно выделить 3 этапа:

- 1) до открытия инсулина;
- 2) после открытия инсулина в 1921 г. до 50-х годов;
- 3) современный период, характеризующийся интенсивным накоплением сведений о сахарном диабете.

Первое упоминание о болезни встречается у Цельса в I-II веке нашей эры. Аретей Каппадокийский уже упоминает об этой болезни, называя ее диабетом.

Слово диабет происходит от греческого «diabio» – прохожу сквозь. Такое обозначение связано с представлением, что при этом заболевании введенные в организм жидкие вещества не подвергаются в нем какой-либо обработке, а только протекают через него, выделяясь в неизменном виде.

Сахарный – происходит от латинского слова «mellitus» – медовый, сладкий и указывает на сладкий вкус мочи при диабете. Аретей уже проводит детальную симптоматику сахарной болезни: жажда, полиурия, сухость во рту, большая утомляемость, упадок сил. Однако Гален отверг теорию Аретея и связал возникновение сахарного диабета с атонией почек. Несмотря на ошибочность этой теории, она господствовала в научном мире свыше 1,5 тысяч лет. За период 1500-1670 гг. около 100 авторов трактовали вопрос о диабете, но все они или повторяли учение Аретея, или стояли на точке зрения Галена.

Несмотря на то, что в конце XVIII в. – начале XIX в. было опубликовано несколько наблюдений, которые доказывали, что при диабете имеются морфологические изменения поджелудочной железы, эти факты не получили должной оценки.

Первой указала на эндокринную роль островков поджелудочной железы наша соотечественница К.П.Улезко-Строгонова в 1881 г.

Долгое время оставалась незамеченной и фундаментальная работа Лангерганса, который в 1869 г. описал в поджелудочной железе скопление клеток, известных теперь во всем мире «островков Лангерганса».

Первый шаг вперед в направлении современного понимания диабета был сделан только в 1889 г. Броун-Секкаром, благодаря оформлению учения о внутренней секреции, который представил в новом свете открытие Лангерганса.

Вторым шагом явились исключительно интересные эксперименты Минковского и Меринга. Минковский и Меринг путем удаления поджелудочной железы у собак установили и существование панкреатического диабета. Работы Минковского послужили исходным пунктом для дальнейших многочисленных исследований как в области разработки теории диабета, так и в особенности клиники сахарного диабета. Клиницисты собрали богатый материал, который дал им возможность детально разработать картину диабета, его осложнений, выработать основные принципы лечения.

Мысль о том, что в основе диабета лежит понижение функции внутрисекреторной части поджелудочной железы, анатомическим субстратом которой являются островки Лангерганса и что из этих островков в конце концов удастся извлечь активный и важный гормон, настолько созрела, что уже в 1909 г. де Мейер дал впервые этому гормону название «инсулин».

Осуществить это на практике удалось Фреду Бантингу и Чарльзу Бесту в 1921 г., которые синтезировали в лаборатории физиолога Маклеода в г. Торонто впервые инсулин, а в 1922 г. инсулин был применен для лечения сахарного диабета.

Открытие инсулина – одно из самых блестящих открытий медицины 20 века. Оно совершенно изменило учение о сахарной болезни и создало новую «инсулиновую эру».

Данный этап развития учения о сахарном диабете отмечен огромными успехами в изучении патогенеза, клиники и лечения сахарного диабета.

И, наконец, современный этап изучения сахарного диабета позволил открыть многие неизученные механизмы возникновения и развития диабета с помощью генетики, иммунологии и молекулярной биологии.

### **Определение сахарного диабета**

Сахарный диабет – это синдром хронической гипергликемии, обусловленной абсолютной или относительной инсулиновой недостаточностью и сопровождающейся нарушением всех видов обмена веществ.

По данным Комитета экспертов ВОЗ (1981г.), сахарный диабет – состояние хронической гипергликемии, которая может развиваться в результате воздействия многих экзогенных и генетических факторов, часто дополняющих друг друга.

### **Эпидемиология**

В настоящее время сахарный диабет во всем мире представляет первостепенную проблему, как среди болезней эндокринной системы, так и в группе хронических неинфекционных заболеваний, и занимает 3 место после поражений сердечно-сосудистой системы и онкологических заболеваний.

По данным ВОЗ, в 1990 г. в мире насчитывалось 120 млн. человек, страдающих активной или латентной формами сахарного диабета.

В Республике Беларусь в 2004 году зарегистрировано больных сахарным диабетом 165814 чел.:

Сахарный диабет 1 тип – 16056 чел.

Взрослых – 14297 чел.

Детей – 1759 чел.

Сахарный диабет 2 тип – 149736 чел.

Сахарный диабет 2 тип с инсулинотерапией – 20969 чел.

Поэтому многочисленные исследовательские центры во всем мире в течение последнего десятилетия уделяли особое внимание вопросам исследования причин возникновения сахарного диабета, механизмам развития данного заболевания и поискам путей коррекции инсулиновой недостаточности.

## **Этиология сахарного диабета 1-го типа**

В возникновении сахарного диабета участвуют внутренние (генетические, иммунные) и внешние (вирусные инфекции, интоксикации) факторы, сочетание и взаимодействие которых приводит к развитию сахарного диабета.

Сахарный диабет по первичным этиологическим и патогенетическим причинам можно разделить на 3 группы:

1. Сахарный диабет, вызванный деструкцией  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, тотальным или субтотальным удалением железы. Гипергликемия в этой группе вызвана абсолютной инсулиновой недостаточностью вследствие острого или хронического панкреатита, гемохроматоза, травмы, рака, кистозного фиброза, кальцефикации поджелудочной железы и т.д.

2. Сахарный диабет, связанный с заболеваниями, протекающими с гиперпродукцией контргенсулярных гормонов (акромегалия, болезнь Иценко-Кушинга, феохромоцитомы, альдостерома, глюкагонома и т.д.).

3. Спонтанный или эссенциальный (идиопатический) сахарный диабет.

Эссенциальный сахарный диабет относится к мультифакториальным заболеваниям, в развитии которого тесно переплелись генетические и иммунологические дефекты, а также факторы внешней среды.

Наследственность играет существенную роль в этиологии обоих типов сахарного диабета. Однако сахарный диабет 2-го типа имеет более четкую генетическую основу, тогда как при 1-м типе заболевания диабет в семейном анамнезе встречается реже. Это продемонстрировано при исследовании однояйцевых близнецов, больных диабетом. При СД 1-го типа у 50% пар оба близнеца страдают сахарным диабетом, при СД 2-го типа у 88% пар оба близнеца страдают сахарным диабетом.

Несмотря на значительный прогресс в изучении генетики сахарного диабета, до настоящего времени нет четкой теории генетической передачи заболевания.

До 1950 г. сахарный диабет считали единым заболеванием, которое вызывается одним геном с неполной пенетрацией. В дальнейшем выявили несколько генов, ответственных за сахарный диабет. Под влиянием факторов внешней среды происходит

мутация одного или нескольких генов и выпадение их функции. Это и лежит в основе развития сахарного диабета.

Какие же гены и хромосомы отвечают за развитие сахарного диабета?

Это: 2-----

4-----

6-----

11-----

19-----

*ХРОМОСОМЫ, ПОДВЕРГАЮЩИЕСЯ  
МУТАЦИИ С РАЗВИТИЕМ СД.*

Например:

19 хромосома – сахарный диабет 2-го типа с уменьшением рецепторов к инсулину.

11 хромосома – снижение биологического эффекта инсулина.

11 и 2 хромосомы – изменение структуры инсулина.

СД 1-го типа наследуется по аутосомно-рецессивному пути (20-30%) случаев.

СД 2-го типа наследуется по аутосомно-доминантному пути (80%) случаев.

Кроме того, типы диабета различаются по ассоциации между возможностью развития сахарного диабета и фенотипами HLA (система человеческих лейкоцитарных антигенов), характеризующими гистосовместимость. Комплекс HLA представлен у человека 4 генными локусами на 6-й хромосоме (A, B, C, D). Изменения HLA системы наиболее характерны для ИЗСД. Так, антиген В8 обнаруживается у 49% больных ИЗСД, В15 – у 26% больных ИЗСД.

Современные исследования показывают, что HLA В8-антиген увеличивает риск по СД 1 типа в 2-3 раза; В15 – в 2-3 раза; сочетание В8 и В15 – в 10 раз; если к антигенам В-локуса добавляются антигены на D-локусе и DR-локусе, то риск возникновения СД 1 типа увеличивается.

Например:

DW3/DRW3 – в 3,7 раза;

DW4/DRW4 – в 4,9 раза;

DW3/DRW4 – в 9,4 раза.

Вместе с тем, антигены В7 уменьшают риск по СД в 14,5 раза, DRW2 тоже уменьшают риск по СД.



Кроме того, в последние годы обнаружена ассоциация СД 1 типа с редким генетическим типом пропердина (Vf1), определяемая в 6-й хромосоме. Он обнаруживается у 23% больных СД 1 типа, тогда как в общей популяции встречается лишь у 2% (Raum et. al., 1974). Относительный риск по сахарному диабету при наличии пропердинового фактора увеличивается в 15 раз.

В последние годы большое внимание уделяется также аутоиммунным механизмам. Аутоиммунные поражения считают следствием появления антител с последующей цитотоксической реакцией. Цитотоксические антитела связываются с белками мембран  $\beta$ -клеток и приводят к их деструкции и гибели.

В результате аутоиммунной атаки происходит необратимое разрушение инсулярного аппарата и развитие сахарного диабета 1-го типа. Аутоантитела к  $\beta$ -клеткам обнаружены у 50%-80% больных СД 1-го типа, а также у 4-6% их ближайших родственников, в то время как при СД 2-го типа аутоантитела обнаруживаются лишь у 5% больных.

У таких больных наблюдается тенденция к развитию других аутоиммунных заболеваний (тиреотоксикоз, тиреоидит Хашимото, болезнь Аддисона и другие).

Изменения иммунной системы у больных сахарным диабетом сводятся к уменьшению общего количества Т-лимфоцитов, их хелперной и супрессорной субпопуляций, снижению синтеза иммуноглобулинов классов А,М,С. Особенно иммуноглобулина С, что приводит к угнетению противовирусного иммунитета.

### **Этиология сахарного диабета 2-го типа**

Этиология сахарного диабета 2-го типа существенно отличается от этиологии ИЗСД. По мнению большинства исследователей, этот тип диабета не имеет связи с HLA системой, не вызывается вирусной инфекцией и в генетическом плане наследуется по аутосомно-доминантному пути. Факторами внешней среды, реализующими генетическую предрасположенность к СД 2-го типа, является переизбыток и уменьшение физической активности, ведущие к ожирению. У лиц с ожирением СД 2-го типа развивается в 7-10 раз чаще, чем у лиц с нормальной массой тела.

Необходимо отметить, что этиология СД 2-го типа во многом определяется ограниченной способностью  $\beta$ -клеток секретиро-

реовать инсулин. Предполагают, что это связано с генетическими механизмами. При ожирении увеличивается потребность в инсулине, которая не может быть восполнена при неполноценности  $\beta$ -клеток.

В этиологии сахарного диабета 2-го типа большое значение имеют также некоторые предрасполагающие факторы или факторы риска.

### **Патогенез сахарного диабета 1-го типа**

Основным и обязательным фактором в развитии сахарного диабета является недостаточность инсулина.

Инсулиновая недостаточность – это недостаточность клинического эффекта инсулина в отношении регулируемых им процессов.

Различают:

#### **1) АБСОЛЮТНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**

Отсутствие клинического эффекта инсулина в крови (т.е.  $\beta$ -клетки не вырабатывают инсулин или вырабатывает его в слишком малом количестве).

#### **2) ОТНОСИТЕЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**

Недостаточность клинического эффекта инсулина при нормальном или слегка повышенном его содержании в крови.

#### **3) СМЕШАННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**

**ИНСУЛИН** – белковый гормон, состоит из 2 полипептидных цепей (А и В), соединенных между собой дисульфидными мостиками. Инсулин обладает видовой специфичностью, что определяется его химической структурой, различиями в последовательности аминокислотных остатков в молекуле (всего 51 остаток).

Наиболее близок по химической структуре к инсулину человека инсулин свиньи (отличие по 1 аминокислоте). Бычий (говяжий) инсулин отличается по 2 аминокислотам.

Содержание инсулина в плазме крови натошак 0,4-0,8мг/мл.

Скорость секреции инсулина зависит от многих причин, но, прежде всего, от функционального состояния  $\beta$ -клеток и уровня глюкозы в крови.

**ГЛАВНЫМ** стимулятором секреции инсулина является глюкоза. Допускают 2 альтернативные возможности стимулирования глюкозой секреции инсулина:

1. Глюкоза, участвуя в обменных процессах внутри  $\beta$ -клетки, усиливает ее функцию.

2. Глюкоза взаимодействует с глюкорецептором на поверхности  $\beta$ -клетки и тем самым стимулирует секрецию инсулина. Имеются доказательства в пользу обоих механизмов.

Инсулин в организме осуществляет следующие функции:

- 1) усиление транспорта глюкозы через цитолемму клеток;
- 2) стимуляция фосфорилирования и окисления глюкозы;
- 3) улучшение синтеза гликогена в печени и мышцах;
- 4) угнетение глюконеогенеза из белков;
- 5) усиление синтеза белка из аминокислот;
- 6) усиление липосинтеза и угнетение липолиза.

Действие инсулина на инсулинозависимые ткани осуществляется через инсулиновые рецепторы.

Кроме глюкозы, на секрецию инсулина оказывает влияние целый ряд экзогенных и эндогенных факторов:

1. Генетические.
2. Иммунологические.
3. Инфекционные.
4. Гормональные.

## **Патогенез сахарного диабета 2-го типа**

Возникновение сахарного диабета 2-го типа обусловлено:

- 1) генетической предрасположенностью;
- 2) развитием резистентности тканей к инсулину с образованием относительной инсулиновой недостаточности вначале, а затем смешанной.

Резистентность тканей к инсулину бывает:

- 1) врожденная;
- 2) приобретенная (ожирение).

### *ПРИЧИНЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ТКАНЕЙ К ИНСУЛИНУ:*

- 1) уменьшение количества инсулиновых рецепторов;
- 2) изменение свойств инсулиновых рецепторов;
- 3) нарушение внутриклеточного метаболизма;
- 4) образование антител к инсулиновым рецепторам.

Если возникает резистентность тканей к инсулину, то  $\beta$ -клетки вырабатывают достаточное количество инсулина, но био-

логический эффект инсулина будет снижен, в крови будет повышено содержание глюкозы, а в клетки она не будет поступать. Следовательно, внутри клетки нарушатся обменные процессы и окислительно-восстановительные реакции.

Кроме того, повышенный уровень глюкозы в крови будет оказывать сильное стимулирующее действие на  $\beta$ -клетки и в дальнейшем произойдет перенапряжение инсулярного аппарата и разовьется смешанная инсулиновая недостаточность.

В патогенезе и развитии сахарного диабета 2-го типа также имеет значение и нарушение биосинтеза инсулина. Известно несколько генетически контролируемых этапов биосинтеза, секреции и обмена инсулина, дефект каждого из которых может привести к клиническим проявлениям сахарного диабета 2-го типа. К ним относятся:

- 1) уменьшение темпов митоза в  $\beta$ -клетках;
- 2) нарушение регуляции транскрипции;
- 3) трансляции посттрансляционных процессов;
- 4) нарушение механизма передачи инсулиногенного сигнала;
- 5) изменение соотношения между отдельными типами клеток в островках Лангерганса;
- 6) образование инсулина с уменьшенной биологической активностью;
- 7) нарушенная динамика секреции инсулина – недостаточная реакция глюкорцепторов на мембране  $\beta$ -клеток, метаболические изменения в  $\beta$ -клетке, повышенная инактивация инсулина.

### **Роль контринсулярных гормонов в патогенезе сахарного диабета**

При изучении патогенеза сахарного диабета много внимания уделяется действию контринсулярных гормонов, которые влияют на секрецию инсулина и по отношению к нему обладают антагонистическим действием.

СТГ – гормон роста – и инсулин являются анаболическими гормонами, причем, для анаболического действия гормона роста необходим инсулин. Однако во влиянии на некоторые виды обмена веществ между ними имеется антагонизм.

При введении гормона роста в эксперименте выявили ранний «инсулиноподобный» эффект, который заключается в кратковременном (не более 20 минут) снижении концентрации глюкозы в крови, за счет усиленного поглощения ее тканями, и более поздний эффект – периферический антиинсулиновый и инсулино-тропный эффект.

Антиинсулиновый эффект заключается в уменьшении скорости поглощения и утилизации глюкозы тканями, а инсулино-тропный эффект заключается в увеличении секреции инсулина в ответ на различные стимулы.

Поздний антиинсулиновый эффект совпадает с проявлением липолитического действия гормона роста – увеличение уровня СЖК в крови, что может быть одной из причин развития инсулино-резистентности.

При сахарном диабете СТГ повышен в крови при декомпенсации диабета, кетоацидозе. Это повышение устраняется при компенсации сахарного диабета.

АКТГ – оказывает свой антагонистический по отношению к инсулину эффект в основном через стимуляцию секреции глюкокортикоидов, но обладает также непосредственным действием, вызывая усиление липолиза.

У людей, длительно принимающих глюкокортикоиды и АКТГ, нередко наблюдается нарушение толерантности к глюкозе.

Повышение секреции кортизола имеет решающее значение в развитии сахарного диабета у больных с синдромом Иценко-Кушинга, о чем свидетельствует особенно большое его распространение при этом заболевании. Нарушение толерантности к глюкозе и явный сахарный диабет отмечаются у 50-84% этих больных.

Влияние глюкокортикоидов на развитие и течение сахарного диабета связано с рядом метаболических эффектов:

- усилением катаболизма белков;
- усилением липолиза, повышением глюконеогенеза;
- уменьшением захвата глюкозы тканями.

Катехоламины, особенно адреналин, имеют определенное значение в патогенезе сахарного диабета. Механизм диабетогенного действия катехоламинов заключается в повышении глико-

генолиза в печени и мышцах, что приводит к гипергликемии, а также в усилении липолиза и подавлении секреции инсулина.

При декомпенсации сахарного диабета уровень адреналина и норадреналина в крови больных повышен, при достижении компенсации сахарного диабета происходит нормализация концентрации катехоламинов.

### *ГЛЮКАГОН*

Этот гормон обладает рядом свойств, противоположных инсулину – стимулирует гликогенолиз, липолиз и катаболизм белков. Его секреция уменьшается при гипергликемии и повышается при гипогликемии.

Инсулиновая недостаточность приводит к преобладанию эффектов глюкагона над эффектами инсулина в результате повышения функции  $\beta$ -клеток, что имеет значение в патогенезе диабетических нарушений обмена.

### *ТИРЕОИДНЫЕ ГОРМОНЫ*

#### *ТИРОКСИН И ТРИЙОДТИРЕОНИН ( $T_4$ и $T_3$ )*

Секреция этих гормонов при сахарном диабете существенно не изменяется, однако развитие ДТЗ у больных сахарным диабетом утяжеляет его течение.

При гипертиреозе повышено разрушение инсулина, а гипотиреоз ослабляет этот процесс. Кроме того, гормоны щитовидной железы повышают эффект катехоламинов и усиливают липолиз, что имеет значение в развитии инсулинорезистентности у 3% больных с гипотиреозом.

### *ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ*

Данных о причинной зависимости развития сахарного диабета от нарушений функций половых желез не имеется. Однако в опытах на животных показано, что удаление яичников увеличивало частоту развития диабета у крыс (Houssay et al., 1954).

Имеются сообщения о том, что в результате применения противозачаточных средств, содержащих эстрогены, у женщин развивается резистентность к инсулину. При наличии предрасположения к диабету прием этих препаратов может привести к нарушению толерантности к глюкозе.

Независимо от путей развития, недостаток инсулина приводит к нарушению всех видов обмена веществ: углеводного, жирового, белкового, минерального.

## **Нарушение обмена веществ при сахарном диабете**

*НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА* в основном заключаются в следующем:

- 1) затруднение транспорта глюкозы в мышечную и жировую ткань;
- 2) угнетение окисления глюкозы по пути фосфорилирования в связи со снижением активности ключевых ферментов, превращения глюкозы (гексокиназы, гликокиназы);
- 3) понижение синтеза гликогена в печени в связи со снижением активности гликокиназы;
- 4) усиление глюконеогенеза.

Следствием всех этих процессов является развитие основного симптома сахарного диабета – гипергликемии.

Основной путь превращения глюкозы в физиологических условиях – это путь окислительного фосфорилирования, осуществляемый под действием инсулина. В условиях его дефицита процесс окисления глюкозы по пути фосфорилирования угнетается и увеличивается удельный вес других путей обмена глюкозы. В частности, начинает преобладать анаэробное расщепление глюкозы. В результате в тканях образуется в повышенном количестве молочная кислота. Выделение ее в кровь ведет к развитию гиперлактацемии, усугубляющей диабетический ацидоз. Кроме того, усиливается превращение глюкозы по сорбитоловому пути и, соответственно, накапливаются продукты этого превращения (сорбитол и фруктоза).

Сорбитоловый путь превращения глюкозы характерен для хрусталика глаза, нервной ткани, эндотелия сосудов. Накопление сорбитола и фруктозы в тканях способствует развитию осложнений сахарного диабета (катаракта, полинейропатия, ангиопатия).

При диабете увеличивается также использование глюкозы в образовании гликопротеидов (белков, составляющих базальную мембрану сосудов), что играет важную роль в патогенезе микроангиопатий.

Гипергликемия вызывает гликозилирование различных белков: гемоглобин, альбумин, белки базальной мембраны сосудов, что приводит к изменению их свойств, повышению иммуногенности и имеет значение в развитии сосудистых поражений.

Повышение уровня глюкозы в крови выше почечного порога (9,5-10 ммоль/л) сопровождается выделением сахара с мочой – глюкозурией, которая тем выше, чем интенсивнее гипергликемия. Выделение глюкозы с мочой сопровождается увеличением диуреза. Глюкоза увлекает за собой жидкость в связи с повышением осмотического давления в провизорной моче и снижением реабсорбции мочи в канальцах почек. На каждый грамм глюкозы выделяется 20-40 мл жидкости. Таков механизм полиурии. Полидипсия при диабете вторичного происхождения. Она связана с интенсивным обезвоживанием организма.

Одновременно нарушается *ВОДНО-СОЛЕВОЙ ОБМЕН*. Больной теряет калий и натрий, усиление диуреза приводит к дегидратации.

*НАРУШЕНИЕ ЖИРОВОГО ОБМЕНА* при дефиците инсулина сводится к снижению синтеза жира и усилению липолиза. В результате мобилизации жира из депо развивается гиперлипидемия. Избыточный жир откладывается в бедных гликогеном гепатоцитах, вызывая жировую инфильтрацию печени. В кровь выделяются в повышенных количествах неэстерифицированные жирные кислоты, заменяющие глюкозу в качестве энергетического материала. В печени, в условиях пониженного содержания гликогена, уменьшено превращение ацетил-КоА, а в цикле Кребса образуются в повышенном количестве недоокисленные продукты жирового обмена – кетоновые тела (оксимасляная кислота, ацетоксусная кислота, ацетон). Развивается характерный для декомпенсации сахарного диабета кетоацидоз.

*НАРУШЕНИЕ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА* заключается в угнетении синтеза белка и повышенном его распаде. Вследствие угнетения синтеза белка в детском возрасте наблюдается задержка роста.

В печени белок интенсивно превращается в углеводы. В процессе этого превращения диспротеинемии в сторону преобла-



дания глобулиновых фракций образуются продукты распада (аммиак, мочеви́на, аминокислоты). Поступая в кровь, они обуславливают гиперазотемию.

При сахарном диабете вследствие нарушения белкового обмена снижается продукция защитных белков, что приводит к снижению иммунитета. Компенсация нарушений углеводного обмена, как правило, значительно улучшает показатели белкового, жирового и водно-солевого обмена. Однако нередко в клинической практике приходится прибегать к специальному лечению этих нарушений.

### **Заключение**

Таким образом, в основе сахарного диабета лежит абсолютный или относительный дефицит инсулина, причины возникновения которого многообразны, что дает основание говорить о сахарном диабете как о полиэтиологическом и полипатогенетическом заболевании.

# **САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: КЛАССИФИКАЦИЯ. КЛИНИКА. ОСЛОЖНЕНИЯ**

## **Введение**

Изучение классификации и клиники сахарного диабета имеет важное значение для врача, т.к. знание особенностей течения сахарного диабета 1 типа и сахарного диабета 2 типа позволяет правильно поставить диагноз, оценить тяжесть течения заболевания и своевременно назначить адекватное лечение.

Практикующему врачу необходимо знать осложнения сахарного диабета и современные методы лечения этих осложнений.

## **Классификация СД 1-го типа**

### **Этиологическая классификация нарушений гликемии (ВОЗ, 1999 г.)**

1. Сахарный диабет 1-го типа:
  - а) аутоиммунный
  - б) идиопатический
2. Сахарный диабет 2-го типа.
3. Другие специфические типы диабета:
  - генетические дефекты бета-клеточной функции
  - генетические дефекты в действии инсулина
  - болезни экзокринной части поджелудочной железы
  - эндокринопатии
  - диабет, индуцированный лекарствами или химикалиями
  - инфекции
  - необычные формы иммуно-опосредованного диабета
  - другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с диабетом.
4. Гестационный сахарный диабет.

### **Классификация нарушений гликемии (ВОЗ, 1999 г.)**

К сахарному диабету 1 типа, согласно новой классификации ВОЗ, относят сахарный диабет, развивающийся в результате деструктивных изменений клеток в результате иммуноопосредо-

ванных процессов, и сопровождающийся абсолютной инсулиновой недостаточностью. Характерными признаками СД 1-го типа является наличие аутоантител к глютаматдекарбоксилазе, тирозинфосфотазе, инсулину и др. Клиническое течение СД 1-го типа характеризуется абсолютной инсулиновой недостаточностью.

Сахарный диабет 2-го типа включает нарушение углеводного обмена, обусловленные синдромом инсулинорезистентности и дефектами секреции инсулина.

Группа «Другие специфические типы диабета». В ней выделены 8 подгрупп.

Генетические дефекты клеточной функции включают в себя разновидности МОДV-диабета:

МОДV-I (хромосома 20, ген HNF4x).

МОДV-II (хромосома 7, ген глюкокиназы).

МОДV-III (хромосома 7, ген HNF1 альфа).

МОДV-IV (хромосома 13, ген IPF-1).

Генетические дефекты в действии инсулина. В эту подгруппу относят редкие семейные случаи ИНЗС, при котором отмечается секреция «мутантных» инсулинов с изменениями в молекулярной структуре инсулина. Среди дефектов действия инсулина выделяют:

- резистентность к инсулину типа А
- лепрехаунизм
- синдром Рабсона-Менделхолла
- липоатрофический диабет и др.

Заболевания экзокринной части поджелудочной железы, вызывающие хроническую гипергликемию вследствие вовлечения в патологический процесс, как внешне, так и внутрисекреторный аппарат: фиброкалькулезную панкреатопатию; панкреатит, травмы поджелудочной железы, опухоли, кистозный фиброз, гематоматоз и др.

Эндокринопатия – гипергликемия, вызванная действием контринсулярных гормонов.

Сахарный диабет, вызванный лекарственными средствами.

Инфекции (вирусная инфекция: краснуха, эпидпаратит, цитомегаловирус, коксаки В3 и В4).

Необычные формы сахарного диабета – аутоиммунные поражения ЦНС, СКВ, ревматоидный артрит и др.

*НАРУШЕНИЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ* в предыдущих классификациях обозначалось как химический диабет, субклинический диабет, пограничный диабет.

Все перечисленные наименования широко применяются в литературе.

Это состояние нельзя назвать сахарным диабетом, т.к. оно характеризуется транзиторностью; нередко в процессе наблюдения нарушенная толерантность к глюкозе сменяется нормальной. Кроме того, умеренное нарушение толерантности к глюкозе может быть одним из вариантов нормы. С другой стороны, у некоторых лиц нарушение толерантности к глюкозе представляет собой стадию развития сахарного диабета, хотя у большинства нарушенная толерантность не процессирует в течение многих лет или нормализуется. Нарушение толерантности к глюкозе диагностируется в случае, когда уровень глюкозы натощак в плазме венозной крови менее 7,8 ммоль/л, а через 2 часа после нагрузки от 7,8 до 11 ммоль/л.

### *ДИАБЕТ БЕРЕМЕННЫХ*

В эту группу включаются только больные, у которых нарушенная толерантность к глюкозе впервые выявлена при беременности. Женщины, страдавшие сахарным диабетом до беременности, в эту группу не входят. Данное состояние сочетается с повышенной частотой различных перинатальных осложнений, а также с риском прогрессирования диабета через 5-10 лет после родов. Диабет беременных развивается у 1-2% всех беременных. В большинстве случаев толерантность к глюкозе возвращается к норме после родов.

Однако, чем более выражено нарушение толерантности к глюкозе во время беременности, тем больше риск развития сахарного диабета, причем, в достаточно короткие сроки после родов.

### *ДОСТОВЕРНЫЕ КЛАССЫ РИСКА*

1. Предшествовавшие нарушения толерантности к глюкозе, в предшествующих классификациях им соответствовал «латентный диабет».

В эту группу включают лиц с нормальной в данный момент толерантностью к глюкозе, у которых ранее была гипергликемия или нарушенная толерантность к глюкозе. Это женщины, у которых в период беременности был диабет и после родов толерантность к глюкозе нормализовалась, а также больные, страдающие сахарным диабетом и ожирением, у которых после снижения массы тела толерантность к углеводам нормализовалась. У лиц этой группы под влиянием стресса, травмы, инфекции возникала транзиторная гипергликемия.

### *ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ*

2. В эту группу включают обследованных, у которых никогда не было нарушений толерантности к глюкозе, но отмечается повышенный риск развития сахарного диабета, т.е. это лица с факторами риска (мы говорили о них на предыдущей лекции).

В предыдущих классификациях эту группу называли «предиабет», «потенциальный диабет».

Однако термины «предиабет», «потенциальный диабет», «скрытый диабет», «химический диабет» не полностью отражают патогенетические и клинические процессы, происходящие в организме пациента, поэтому целесообразнее употребление термина «нарушенная толерантность к глюкозе».

В клиническом течении можно выделить следующие стадии развития сахарного диабета:

1. Предиабет (факторы риска) – нет клинических симптомов, сахар крови N.
2. Латентная стадия (скрытая) – клиника отсутствует, сахар крови натошак N; определяется при проведении пробы на толерантность к глюкозе.
3. Явный сахарный диабет (легкий, средний, тяжелый).
4. Диабетическая прекома.
5. Кетонемическая кома.

## **Клиника сахарного диабета 1-го типа**

### **Явный сахарный диабет. Клиника**

Характеризуется наличием клинических симптомов: жажда, сухость во рту, полиурия, похудание, нарастающая слабость, гипергликемия натощак и в течение суток, глюкозурия.

Сахарный диабет у детей и лиц молодого возраста начинается остро, быстро нарастают основные симптомы сахарного диабета и декомпенсация. Как правило, при нелеченном сахарном диабете 1-го типа очень быстро развивается кетоацидоз и кетоацидоническая кома. Но иногда клиническая картина сахарного диабета 1-го типа бывает не столь яркой, а его течение субклиническим, в этом случае, у больных сахарным диабетом 1-го типа соответствует юношескому, ювениальному, лабильному типу сахарного диабета или диабету со склонностью к кетоацидозу в предыдущих классификациях.

Заболевание характеризуется острым началом, склонностью к частому развитию кетоацидоза. Он обусловлен абсолютной инсулиновой недостаточностью. Чаще встречается у детей и у лиц молодого возраста. Жизнь больных, страдающих сахарным диабетом 1-го типа, зависит от экзогенного введения инсулина, в отсутствие которого очень быстро развивается кетоацидотическая кома. Этот тип сахарного диабета сочетается с определенными типами антигенов HLA системы, часто в крови больных обнаруживается высокий титр антител DW3, DW4, D8, B15.

Как правило, в анамнезе имеются указания на частые острые вирусные или хронические воспалительные заболевания, или стрессы, интоксикации, травмы.

Сахарный диабет 1-го типа развивается чаще весной или осенью, наследственность часто отягощена. ИРИ в крови снижен или отсутствует.

## **Клиника сахарного диабета 2-го типа**

Сахарный диабет 2-го типа возникает обычно у людей старше 40 лет, 60-80% которых имеют избыточную массу тела. Для 2-го типа сахарного диабета характерны более спокойное начало и медленное прогрессирование.

Небольшую жажду и полиурию больные не замечают или не придают им значения. Эти больные не худеют или худеют незначительно, а иногда, будучи до заболевания тучными, продолжают прибавлять массу тела. Нередко заболевание диагностируется при случайном обследовании в связи с заполнением санаторно-курортной карты, очередным профосмотром, при обращении к врачу по поводу другого заболевания. Ретроспективно анализируя свое состояние, пациенты указывают, что первые признаки болезни (сухость во рту, полиурия, полидипсия) появились у них несколько месяцев или лет назад. Женщины с нераспознанным диабетом могут годами лечиться у гинеколога по поводу зуда *genetale*, мужчины у уролога и сексопатолога по поводу баланита или снижения потенции. Нередко больные диабетом впервые обращаются к дерматологу по поводу кожного зуда, фурункулеза, пиодермии, к невропатологу по поводу уже развивающейся полинейропатии, к стоматологу в связи с кариесом и парадонтозом.

При отсутствии стрессовой ситуации (травма, ожог, инфекция, инфаркт миокарда и т.д.) больные сахарным диабетом 2-го типа годами не обнаруживают склонности к кетоацидозу даже при отсутствии компенсации углеводного обмена.

При сахарном диабете 2-го типа более четко в анамнезе прослеживается наследственная предрасположенность, но в то же время нет обычно связи с инфекциями.

Сахарный диабет 2-го типа соответствует диабету взрослых, стабильному диабету, или диабету резистентному к кетоацидозу в предыдущих классификациях. Заболевание протекает с менее выраженными обменными нарушениями, характерными для сахарного диабета. Как правило, больные обходятся без экзогенного инсулина, для компенсации углеводного обмена требуются пероральные сахароснижающие препараты. Однако в ряде случаев при развитии смешанной инсулиновой недостаточности необходимо сочетать проводимую терапию с экзогенным введением инсулина. При этом типе диабета ИРИ в сыворотке крови N, или слегка повышен, очень редко уровень ИРИ понижен. У многих больных гипергликемия натощак может отсутствовать, клинических проявлений диабета (жажда, сухость во рту, полиурия) может не быть и больные в течение многих лет могут не знать о наличии у них сахарного диабета.

## Определение типа диабета

Тщательное изучение анамнеза (возраст, острота начала заболевания, типы прогрессирования, наличие или отсутствие похудания, склонность к кетоацидозу и др.) вместе с другими клиническими симптомами и лабораторными данными помогает определить тип сахарного диабета и выбрать правильную тактику лечения данного больного.

Трудности в идентификации типа сахарного диабета возникают в следующих ситуациях:

1. У больных моложе 30 лет при стабильном течении диабета и отсутствии кетоацидоза начало заболевания стертое, клинические симптомы выражены недостаточно ярко. Складывается представление об ИНЗСД.

Истинный тип диабета можно определить только в результате дальнейшего внимательного и длительного наблюдения за больным. При ИЗСД уже вначале болезни в крови снижено содержание инсулина и С-пептида, обнаруживаются антитела к  $\beta$ -клеткам, что свидетельствует об их деструкции и развитии абсолютной инсулиновой недостаточности, в последующем – выраженной клиники ИЗСД.

2. У больных старше 30 лет с ожирением иногда сахарный диабет протекает лабильно, с эпизодами кетоацидоза, инсулинорезистентностью и слабым ответом на лечение пероральными сахароснижающими препаратами. Содержание инсулина и С-пептида в крови снижено.

Несмотря на возраст и избыточную массу тела, этот диабет следует относить к сахарному диабету 2-го типа.

3. В молодом возрасте очень редко встречается ИНЗСД с сохраненной инсулин продуцирующей функцией поджелудочной железы. Это так называемый диабет ВЗРОСЛОГО ТИПА У МОЛОДЫХ (диабет типа Mason или Mody-диабет).
4. Иногда высокая гликемия и ацетонурия у больных старше 40 лет (нередко с ожирением) впервые выявляются при тяжелом сопутствующем заболевании (пнев-



мония, травма, операция, ожог, инфаркт миокарда, инсульт). В таком случае необходимо назначить больному инсулин, но не следует делать поспешный вывод об ИЗСД. Часто после устранения сопутствующего заболевания снижается гликемия, исчезает ацетонурия и больной успешно лечится в дальнейшем таблетированными сахароснижающими препаратами, т.е., клинически развивается ИНЗСД.

5. У лиц молодого возраста, остро заболевших ИЗСД, при адекватной инсулинотерапии и остаточной секреции эндогенного инсулина может развиваться ремиссия сахарного диабета, а доза экзогенного инсулина резко снизится. Это не должно давать повода к пересмотру типа диабета. Как правило, ремиссия длится от нескольких месяцев до 1,5 лет, а затем заболевание вновь обретает все клинические особенности ИЗСД.

### **Осложнения сахарного диабета**

Наиболее распространенными осложнениями сахарного диабета являются сосудистые поражения, получившие название *ДИАБЕТИЧЕСКИХ АНГИОПАТИЙ*.

*ДИАБЕТИЧЕСКАЯ АНГИОПАТИЯ* – это генерализованное поражение кровеносных сосудов при сахарном диабете, распространяющееся как на мелкие сосуды (микроангиопатия), так и на сосуды среднего и крупного калибра (макроангиопатия). Изменения в мелких сосудах (артериолах, капиллярах, венах) носят специфический для сахарного диабета характер, а поражение крупных сосудов расценивается как ранний и распространенный атеросклероз.

Диабетическая микроангиопатия имеет типичную патоморфологическую картину: утолщение базальной мембраны капилляров, эндотелия и отложение в стенке сосуда гликолипопротеидных Шик-положительных веществ. Патогномично для микроангиопатий уменьшение числа или полное исчезновение перicyтов (муральных клеток, или клеток мезангиума). Этим клеткам приписывают способность регулировать тонус сосудов и толщину базальной мембраны. Нарушение их функции ведет к расши-

рению просвета капилляров, гемостазу, изменению проницаемости мембраны сосудов.

Диабетическая макроангиопатия не имеет специфических отличий атеросклеротических изменений у людей без диабета. Однако атеросклероз при сахарном диабете имеет особенности: раннее развитие и распространенность. Атеросклероз при сахарном диабете развивается на 10-15 лет раньше, чем у неболеющих диабетом. Атеросклероз при сахарном диабете не щадит людей молодого и среднего возраста. Если у людей без диабета атеросклероз поражает венечные и периферические сосуды, то при сахарном диабете он затрагивает подавляющее большинство артерий. Эти особенности объясняются метаболическими нарушениями при диабете, предрасполагающими к сосудистым поражениям.

## **Классификация ангиопатий**

### **Классификация (клиническая) диабетических ангиопатий по Ефимову А.С.**

#### А. ПО ФОРМЕ И ЛОКАЛИЗАЦИИ

##### *1. МИКРОАНГИОПАТИИ*

##### **1. НЕФРОПАТИЯ**

##### **2. РЕТИНОПАТИЯ**

- А). Непролиферативная.
- Б). Препролиферативная.
- В). Проллиферативная.

##### **3. МИКРОАНГИОПАТИЯ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

- А). Доклиническая.
- Б). Функциональная.
- В). Органическая.
- Г). Язвенно-некротическая, гангренозная.

## *II. МАКРОАНГИОПАТИЯ (АТЕРОСКЛЕРОЗ)*

- А). Аорты и коронарных сосудов.
- Б). Церебральных сосудов.
- В). Периферических сосудов.

## *III. УНИВЕРСАЛЬНАЯ МИКРО- И МАКРОАНГИОПАТИЯ*

### Б. ПО СТАДИЯМ РАЗВИТИЯ

- I. ДОКЛИНИЧЕСКАЯ (МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ).
- II. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ.
- III. ОРГАНИЧЕСКАЯ.

### В. ПО ТЕЧЕНИЮ

- I. ОБОСТРЕНИЕ.
- II. РЕМИССИЯ.

### **Патогенез диабетических ангиопатий**

Основным пусковым механизмом диабетических ангиопатий являются генетические факторы и метаболические нарушения. Дальнейшее прогрессирование сосудистых поражений обусловлено нарушением нейро-гуморальной регуляции, гемореологии, оксигенации, гиперпродукцией контринсулярных гормонов и аутоимунными сдвигами.

Генетическую предрасположенность к ангиопатиям обосновывают выявление микроангиопатий у лиц с достоверными классами риска (предиабет) и наличие почти одинаковой выраженности ангиопатий у близнецов, больных сахарным диабетом.

Большинство авторов связывают развитие сосудистых поражений с метаболическими нарушениями.

При сахарном диабете в условиях абсолютной или относительной недостаточности инсулина нарушаются по существу все виды обмена веществ и все эти обменные нарушения участвуют в патогенезе ангиопатий.

## Углеводный обмен

В условиях дефицита инсулина возрастает удельный вес сорбитолового и глюкуронового путей метаболизма глюкозы. Если в здоровом организме на долю сорбитолового (полиолового) пути приходится 1%, то при сахарном диабете 7-10%.

Процесс превращения глюкозы во фруктозу через сорбитол активизируется 2 ферментами – альдозоредуктазой и сорбитолдегидрогеназой.

Глюкоза+НАДФ Н2-альдозоредуктаза-Сорбитол+НАДФ.

Сорбитол+НАД-сорбитолдегидрогеназа-Фруктоза +НАДФ Н2.

Альдозоредуктаза катализирует превращение свободной глюкозы в многоатомный сахароспирт сорбитол, который при воздействии фермента сорбитолдегидрогеназы окисляется до фруктозы. Активация этого пути окисления глюкозы при сахарном диабете способствует накоплению сорбитола и фруктозы в таких тканях, как хрусталик, аорта, периферические нервы, что является причиной их повреждения.

### *МЕХАНИЗМ ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ*

Избыток сорбитола – сорбитоловая осмолярность стенок сосудов – накопление воды и ионов  $\text{Na}^+$  с потерей ионов  $\text{K}^+$  – отек сосудистой стенки с тиоксией тканей.

### *ГЛЮКОРОНАТНЫЙ ПУТЬ*

В этом пути метаболизма глюкоза окисляется при участии НАД в глюкуроновую кислоту. Глюкуроновая кислота является компонентом глюкозамингликанов, определяющих функциональную и структурную целесообразность базальной мембраны сосудов. При сахарном диабете, в связи с гипергликемией, их образование усилено, что ведет к утолщению базальной мембраны.

## Белковый обмен

### *ГЛИКОЛИЗИРОВАННЫЕ БЕЛКИ*

При сахарном диабете вследствие гипергликемии глюкоза способна вступать в неферментные взаимодействия с белками, образуя стабильные структуры. Посредством кетоаминной связи глюкоза, в частности, соединяется с N-концевым аминокислот-

ным остатком гемоглобина, образуя гликолизированный гемоглобин НвА1. Он состоит из 3-х фракций: НвА,а; НвА,в; НвА,с. При сахарном диабете фракция НвА,с повышена в 2-3 раза (N – 3-6%). Увеличение концентрации НвА,с приводит к повышению сродства гемоглобина к кислороду и уменьшению отдачи кислорода в периферических тканях и появлению гипоксии тканей сосудистой стенки с последующим развитием ангиопатии.

В условиях гипергликемии глюкоза способна образовывать соединения не только с гемоглобином, но и с белками мембран эритроцитов, с белками сыворотки крови, коллагеном, мионином нейронов, протеинами мышц, кристаллином хрусталика.

Гликозилирование кристаллина является одной из причин развития диабетической катаракты.

Неферментное гликозилирование белков эритроцитарных мембран снижает резистентность клеток, увеличивает их хрупкость, изменяет агрегацию и иммунореактивные свойства тромбоцитов.

Гликолизирование коллагена уменьшает его растворимость, повышает резистентность к действию ферментов.

В последнее время особый интерес исследователи проявляют к ЦИК, содержание которых повышено у больных с ангиопатиями, в частности, при ретино- и нефропатии. Установлено, что ЦИК представляют собой белки с высокой молекулярной массой и обладающие антигенными свойствами по отношению к клеткам эндотелия сосудов.

*ВАЖНОЕ ЗНАЧЕНИЕ* в патогенезе диабетических ангиопатий отводится реологическим нарушениям, которые существенно меняют микроциркуляцию. Эти изменения происходят в ранние сроки диабетической ангиопатии, и в первую очередь отмечаются изменения эритроцитов.

Эритроциты активно реагируют на нарушенный вследствие инсулиновой недостаточности метаболизм, при этом нарушаются обменные процессы как внутриэритроцитарные, так и мембранные.

Изменения физико-химических свойств эритроцитарной мембраны приводит к повышению ее «жесткости», нарушению скорости кровотока, повреждению эндотелия кровеносных капилляров. В просвете капилляров обнаруживаются различные по

форме агрегаты в виде «монетных столбиков». Отмечается абсорбция на поверхности эритроцитов и плазменных белков, фибриногена, фибрина, что ведет к адгезии эритроцитов и агрегации эритроцитов в просвете капилляров.

### **Липидный обмен**

По мнению большинства авторов при сахарном диабете повышено содержание атерогенных классов липидов – липопротеидов низкой плотности, являющихся основными носителями триглицеридов и холестерина. Дефицит инсулина ведет к замедлению клиренса богатых триглицеридами липопротеидов и накоплению их в крови, а также к усилению липолиза с выделением СЖК и глицерина, которые, достигая печени, приводят к усилению синтеза липопротеидов низкой плотности.

Гиперлипидемия (особенно преобладание липопротеидов низкой плотности) способствует нарушению кислородно-транспортной системы крови. Нарушение транспорта кислорода, тканевая гипоксия и гипертермия приводят к образованию липидно-белковой ультрапленки на внутренней поверхности капилляра.

В последнее время многие исследователи уделяют внимание патогенетической роли процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) при развитии диабетических ангиопатий.

Накопление продуктов ПОЛ приводит к ряду патологических изменений, заключающихся в инактивации мембрано-связанных ферментов, нарушению проницаемости биомембран, что приводит, в конечном итоге, к гибели клеток. Вторичные продукты ПОЛ (альдегиды и кетоны) способны образовывать с белками прочные белково-липидные комплексы, что на фоне измененной проницаемости сосудистой стенки приводит к накоплению в ней атерогенных липопротеидов.

В патогенезе диабетических микроангиопатий участвуют и гормональные механизмы. Повышение уровня гормонов антагонистов инсулина усугубляет обменные нарушения.

## Диабетическая нефропатия, ретинопатия

### СТАДИИ РАЗВИТИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Стадия ДИ	Клинико-лабораторная характеристика	Сроки развития
1. Гиперфункция почек	-Увеличение СКФ(140мл/мин) -Увеличение ПК -Гипертрофия почек -Нормоальбуминурия (30 мг/сут)	Развивается в дебюте сахарного диабета
2. Стадия начальных структурных изменений ткани почек	-Утолщение базальных мембран капилляров клубочков -Расширение мезангиума -Сохраняется высокая СКФ. -Нормоальбуминурия.	2-5 лет от начала диабета
3. Начинаяющаяся нефропатия	-Микроальбуминурия (от 30 до 300 мг/сут) -СКФ высокая или нормальная. -Нестойкое повышение АД	5-15 лет от начала диабета
4. Выраженная нефропатия	-Протеинурия (более 500 мг/сут) -СКФ нормальная или умеренно сниженная -Артериальная гипертензия.	10-25 лет от начала диабета
5. Уремия	-Снижение СКФ 10 мл/мин -Артериальная гипертензия -Симптомы интоксикации	Более 20 лет от начала диабета или 5-7 лет от появления протеинурии

Примечания: СКФ – скорость клубочковой фильтрации.  
ПК – почечный кровоток.

### РЕТИНОПАТИЯ

Согласно классификации Копер и Порта, различают три стадии диабетической ретинопатии: непролиферативную, пре-пролиферативную и пролиферативную.

При *НЕПРОЛИФЕРАТИВНОЙ* ретинопатии отмечают микроаневризмы, представляющие собой мешотчатые выбухания стенки капилляров, кровоизлияния в виде небольших красных точек или пятен округлой формы, которые локализуются в цен-

тральной зоне глазного дна или по ходу крупных вен в глубоких слоях сетчатки. Могут быть кровоизлияния штрихообразного вида. Наблюдаются твердые и мягкие экссудаты. Последние локализируются над сетчаткой, преимущественно в центральной части глазного дна, а также в бифуркациях сосудов. Мягкие экссудаты обычно с расплывчатыми границами и выглядят ватообразными, с матовым оттенком. Твердые экссудаты белого или желтого цвета с четкими границами и различной локализацией. При расположении твердых экссудатов в макулярной или парамаккулярной области глазного дна снижается острота зрения. Отмечается отек сетчатки, располагающийся в центральной (макулярной) области или по ходу крупных сосудов, расширение венозных капилляров, образование венозных петель, выраженные колебания калибра венозных сосудов.

*ПРЕПРОЛИФЕРАТИВНАЯ* ретинопатия характеризуется множеством крупных ретинальных геморрагий, большим количеством твердых и мягких экссудатов, участками сетчатки, лишенными кровоснабжения из-за тромбоза мелких сосудов.

При пролиферативной ретинопатии наблюдают образование новых сосудов, отличающихся своей истонченностью и хрупкостью. В результате этого часто возникают новые и повторные кровоизлияния. Отмечают пенетрацию новых сосудов в стекловидное тело с последующими кровоизлияниями в него и фиброглияльной пролиферацией, что является причиной отслойки сетчатки, атрофии зрительного нерва и полной слепоты.

### **Заключение**

Кроме ретинопатии и нефропатии, различают следующие сосудистые нарушения:

1. Энцефалопатия.
2. Пародонтоз.
3. ИБЦ, атеросклероз, гипертония.
4. Гастроэнтеропатия.
5. Артропатия.
6. Ангиопатия нижних конечностей.
7. Гангрена.
8. Полинейропатия.



Другие осложнения сахарного диабета:

1. Гепатостеатоз (жировая инфильтрация печени).
2. Фурункулез, пиодермия, кожный зуд.
3. При инсулинотерапии липоатрофии, аллергия к инсулину, инсулино-резистентность.
4. Поражение половой сферы у женщин (бесплодие, самопроизвольные аборты, дисменореи), у мужчин (снижение потенции).
5. Комы: кетоацидотическая, гиперосмолярная, лактатацидемическая, тиогликемическая.

# **ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КОМАТОЗНЫХ СОСТОЯНИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

## **Введение**

В последние годы отмечается значительный рост эндокринных заболеваний, особенно СД, которым страдает более 3% населения. Распространенность и неблагоприятные медико-социальные последствия СД ставят это заболевание в ряд первоочередных проблем медицинской науки и практики.

Тяжелым осложнением СД являются коматозные состояния. Несвоевременность их диагностики, запоздалое или неадекватное лечение может привести к летальному исходу. С позиции сегодняшнего дня представляется актуальным анализ клинических и этиопатогенетических аспектов коматозных состояний у больных СД [6, 9].

При сахарном диабете могут встречаться следующие виды ком:

1. Гипергликемическая кетоацидотическая кома.
2. Гипергликемическая неацидотическая гиперосмолярная кома.
3. Некетонемическая гиперлактацемическая кома.
4. Гипогликемическая кома.

## **Определение**

**КОМА – ЭТО РЕЗКОЕ ТОРМОЖЕНИЕ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ С ПОТЕРЕЙ ФУНКЦИЙ ВСЕХ АНАЛИЗАТОРОВ, ВЫРАЖАЮЩЕЕСЯ ГЛУБОКОЙ ПОТЕРЕЙ СОЗНАНИЯ.**

### **Диабетическая кетоацидотическая кома**

Эта кома является грозным осложнением сахарного диабета, следствием абсолютной или относительной инсулиновой недостаточности и резкого снижения утилизации глюкозы тканями организма. Чаще всего она развивается у больных СД 1-го типа, характеризующегося, как правило, тяжелым лабильным течением.

Необходимо подчеркнуть, что кетоацидоз не возникает спонтанно, а вызывается каким-либо провоцирующим фактором.

К этим факторам относятся:

а) недостаточное введение инсулина больному (неправильный расчет дозы или неравномерное ее распределение в течение суток);

б) смена препарата инсулина без предварительного определения чувствительности больного к новому препарату;

в) нарушение техники введения инсулина;

г) временное прекращение инсулинотерапии по каким-либо причинам;

д) увеличение потребности в инсулине в связи с беременностью, интеркуррентным инфекционным или другим заболеванием, отравлением, хирургическим вмешательством или травмой, длительным и неконтролируемым назначением кортикостероидов, диуретиков и даже нервным или физическим перенапряжением.

Эти стрессовые экзогенные факторы чаще всего вызывают коматозное состояние у больных с несвоевременно распознанным диабетом.

Ведущими факторами развития диабета являются недостаток инсулина (относительная или абсолютная инсулиновая недостаточность) и гиперсекреция глюкагона. При этом первичным, т.е. пусковым фактором, как правило, является инсулиновая недостаточность. При отсутствии инсулина блокируется проникновение глюкозы в мышцы и жировую ткань. Внутриклеточное снижение глюкозы "включает" механизмы (гликогенолиз, глюконеогенез, липолиз, протеолиз), которые осуществляют компенсаторное увеличение уровня глюкозы у здорового человека до нормогликемии, а у страдающих диабетом – до неконтролируемой гипергликемии.

Процессы, посредством которых увеличивается концентрация глюкозы в крови, регулируются контринсулярными гормонами (глюкагон, катехоламины, АКТГ, глюкостероиды, СТГ, тиреоидные гормоны). Содержание глюкагона в сыворотке крови при диабетическом кетоацидозе повышено и наблюдается тесная корреляция между его повышением в крови и увеличением концентрации глюкозы и кетокилот. Контринсулярные гормоны, в

особенности, глюкагон, повышают глюконеогенез, гликогенолиз, липолиз и продукцию в печени кетоновых тел.

Скорость глюконеогенеза определяется двумя моментами:

а) количеством субстратов, необходимых для образования глюкозы;

б) активностью ферментов, осуществляющих процессы образования глюкозы из углеводов.

Наблюдаемое при диабетическом кетоацидозе повышение секреции контринсулярных гормонов ведет к усиленной мобилизации неогликогенных субстратов (аминокислоты, глицерин, лактат, пируват). Одновременно происходит увеличение активности ферментов глюконеогенеза, контролирующих процесс образования глюкозы из пирувата (пируваткарбоксилаза, фруктоза-1,6-дифосфатаза и глюкозо-6-фосфатаза). В результате глюконеогенеза и гликогенолиза при диабетическом кетоацидозе резко возрастает выделение печенью глюкозы, достигая 1000 г в день, что в 3 раза превышает количество глюкозы, выделяемой печенью при голодании.

Повышенная продукция глюкозы печенью, с одной стороны, и снижение периферической утилизации глюкозы (в связи с недостатком инсулина) – с другой, приводит к развитию высокой гипергликемии. Однако глюкоза без инсулина не проникает через клеточные мембраны, поэтому при декомпенсации диабета наблюдается энергетическое голодание клеток ("голод среди изобилия"), а это, в свою очередь, вызывает включение резервных механизмов энергообеспечения. Основным таким механизмом является липолиз, настолько усиливающийся при диабетическом кетоацидозе, что концентрация триглицеридов, фосфолипидов, холестерина и НЭЖК нередко увеличивается на 50%. Массивное поступление липидов в печень сопровождается ее жировой инфильтрацией и увеличением размеров. Жирные кислоты являются источником энергии преимущественно для мышц, а глюкоза – для мозга. Липолиз и протеолиз стимулируются глюкокортикоидами, катехоламинами, СТГ и глюкагоном. Жирные кислоты метаболизируются в печени до ацетил-КоА, который полностью окисляется до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$  в цикле Кребса или используется для синтеза жирных кислот в процессах липогенеза. При нормальных условиях только небольшая его часть превращается в ацетоаце-

тил-КоА, ацетоуксусную кислоту и в  $\beta$ -гидроксимасляную кислоту. Ацетоуксусная кислота, в свою очередь, превращается в ацетон. При диабете и особенно при кетоацидотической коме, усиленный распад жиров и повышение их поступления в печень приводят к образованию избытка ацетил-КоА и усиленному кетогенезу.

Гиперлипидемия – не единственный фактор повышения кетогенной активности печени. Другим источником кетогенных субстратов является глюконеогенез, которому предшествует усиленный распад белка, обусловленный гормональным дисбалансом (не только недостаток инсулина, но и гиперсекреция АКТГ и глюкокортикоидов). При этом развивается и аминокислотный дисбаланс, так как в плазме крови повышается концентрация кетогенных аминокислот (лейцин, изолейцин, валин) при относительном снижении уровня глюконеогенных аминокислот (глицин, серин, аланин, глутамин). Наступающая при декомпенсации диабета активация обмена веществ (преимущественно катаболических процессов) тоже способствует кетогенезу, так как сопровождается повышенным образованием ацетил-КоА, являющегося ключевым субстратом углеводного, белкового и жирового обмена. Избыток ацетил-КоА тормозит цитратный цикл и усиленно метаболизирует в ацетоуксусную кислоту. Усиление кетогенеза в какой-то мере связано также с тем, что при декомпенсации диабета происходит истощение гликогеновых запасов печени (активация гликогенолиза), в то время как между содержанием гликогена в печени и ее кетогенной активностью существует реципрокная взаимосвязь [5, 6, 9].

Таким образом, массивное поступление в печень кетогенных субстратов (липидов и аминокислот) и другие перечисленные факторы способствуют нарастанию кетогенеза при декомпенсации диабета. В связи с дефицитом инсулина метаболизм кетогенных субстратов, который в норме протекает с минимальным образованием кетоновых тел, переключается на менее энергоемкий путь усиленного кетогенеза. Цикл Кребса и процесс ресинтеза жирных кислот не в состоянии поглотить избыточно образующийся ацетил-КоА, тем более что цитратный цикл, как уже отмечалось, тормозится этим избытком. В норме цитрат образуется путем конденсации оксалацетата и ацетил-КоА с участием фер-

мента цитратсинтетазы, активность которой при декомпенсации диабета снижена, в частности, из-за ингибирующего влияния АТФ, в избытке образующегося при окислении жирных кислот. Уменьшено и образование оксалацетата, так как в результате усиленного окисления НЭЖК и повышенного глюконеогенеза нарастает соотношение  $\text{NADH}/\text{NAD}^+$ . Это ведет к недостаточному образованию цитрата и накоплению ацетил-КоА. Далее ацетил-КоА превращается в  $\beta$ -оксимасляную, ацетоуксусную кислоту, а из нее образуется ацетон. Эти три соединения и называются кетоновыми телами.

Концентрация кетоновых тел в крови здоровых людей не превышает 100 мкмоль/л, а в моче обнаруживаются только следы кетоновых тел. При декомпенсации диабета в результате перечисленных нарушений в печени образуется огромное количество кетоновых тел (до 1000 мкмоль в сутки), что намного превышает возможности их утилизации и выведения мышцами и почками. Накопление кетоновых тел в крови приводит к кетозу, а затем к кетоацидозу.

У больных диабетом в процессе развития кетоацидоза отмечается снижение в крови концентрации иммунореактивного инсулина и С-пептида. Предполагают, что это вызвано усиленным связыванием инсулина рецепторами клеточных мембран, а также наблюдаемым при кетоацидозе снижением секреторной реакции клеток на стимуляцию.

Параллельно кетоацидозу при декомпенсации диабета развивается другой неблагоприятный патологический процесс – нарушение водно-электролитного обмена. Пусковым моментом водно-электролитных нарушений является гипергликемия, сопровождающаяся повышением осмотического давления в сосудистом русле. Для сохранения изоосмолярности сред начинается компенсаторное перемещение жидкости из клеток и внеклеточного пространства в сосудистое русло. Так как гипергликемия превысила почечный порог, развивается глюкозурия, и как следствие ее – полиурия. Последняя препятствует обратному всасыванию воды в почечных канальцах. Этот так называемый осмотический диурез ведет к массивной потере не только воды, но и электролитов, прежде всего, ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ .

Восстановление изоосмолярности между тремя пространствами происходит не за счет снижения гиперосмолярности в сосудистом русле, а за счет клеточной дегидратации и повышения внутриклеточного осмотического давления. В результате развиваются тяжелая клеточная дегидратация и дефицит внутриклеточных ионов (прежде всего  $H^+$ ), затем возникают общая дегидратация, гиповолемия с последующим снижением тканевой и почечной перфузии. Ухудшение тканевой перфузии еще больше затрудняет нарушение периферического действия инсулина и "подстегивает" кетогенез. Снижение почечной перфузии, кроме дальнейшего роста азотемии, обусловленной повышенным распадом белков, влечет за собой уменьшение связывания и выделения ионов  $H^+$ , а также снижение синтеза бикарбоната почками, что резко утяжеляет ацидоз и нарушения водно-электролитного обмена. При этом развивается дефицит фосфора, кальция, магния и других макро- и микроэлементов. С клинической точки зрения, наибольшее значение имеет недостаток фосфора в связи с его важной ролью в синтезе макроэргических связей, а также и кальция, участвующего в осуществлении глюкозотропного действия инсулина. Можно сказать, что механизм потери клетками всех этих ионов существенно не отличается от рассмотренного выше механизма потери ионов  $Na^+$  и  $K^+$ .

Нарушения водно-электролитного обмена при тяжелом диабетическом кетоацидозе развиваются достаточно быстро. Когда кома достигает развернутой клинической картины, дефицит жидкости составляет от 4 до 8 л, калия – 300-1000 ммоль, натрия – 400-500 ммоль, хлоридов – 350 ммоль, кальция и фосфора – 50-100 ммоль, магния – 25-50 ммоль. Дефицит оснований достигает 300-500 ммоль. Таким образом, в патогенезе диабетического кетоацидоза ведущими факторами являются недостаток инсулина и избыток глюкагона или других контринсулярных гормонов.

Вследствие сниженной утилизации углеводов и кетонемии развиваются:

- а) гипергликемия;
- б) гиперлипидемия;
- в) метаболический ацидоз;
- г) глюкозурия с осмотическим диурезом;
- д) клеточная дегидратация и потеря внутриклеточных ионов;

е) общая дегидратация и потеря электролитов.

Рвота, часто сопровождающая диабетический кетоацидоз, усиливает дегидратацию и электролитный дисбаланс. При диабете, особенно при диабетическом кетоацидозе, в крови увеличивается концентрация гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>), который обладает большим сродством к кислороду. Наряду с этим, при диабетической коме в эритроцитах уменьшается содержание 2,3-дифосфоглицерата, что ведет к ухудшению диссоциации оксигемоглобина и кислородному голоданию тканей.

Развивается диабетическая кома, как правило, медленно, в течение нескольких дней или недель. При острых инфекционных заболеваниях, инфаркте миокарда, различных тяжелых интоксикациях диабетический кетоацидоз может развиваться значительно быстрее, в течение нескольких часов.

#### *КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА*

С клинической точки зрения, можно выделить три последовательно развивающиеся и сменяющие друг друга (при отсутствии лечения) стадии диабетического кетоацидоза:

- 1) стадия умеренного кетоацидоза;
- 2) стадия прекомы, или декомпенсированного кетоацидоза;
- 3) стадия комы.

В стадии умеренного кетоацидоза больного беспокоят общая слабость, повышенная утомляемость, вялость, сонливость, шум в ушах, снижение аппетита, тошнота, неопределенные боли в животе, жажда и учащенный диурез. В выдыхаемом воздухе определяется запах ацетона. В моче при этом обнаруживают кетоновые тела и умеренную глюкозурию, а в крови – высокую гликемию более 19,4 ммоль/л, кетонемию более 5,2 ммоль/л и некоторое снижение щелочного резерва (рН не ниже 7,3).

При декомпенсированном кетоацидозе полностью исчезает аппетит, постоянная тошнота сопровождается рвотой, усиливаются общая слабость, безучастность к окружающему, ухудшается зрение, появляются одышка, неприятные ощущения или боли в области сердца и в животе, частые позывы на мочеиспускание, появляется жажда. Прекоматозное состояние может продолжаться от нескольких часов до нескольких дней. Сознание при этом сохранено, больной правильно ориентирован во времени и пространстве, однако на вопросы отвечает с опозданием, однослож-



но, монотонно, невнятным голосом. Кожа сухая, шершавая, холодная. Губы сухие, потрескавшиеся, покрыты запекшимися корками, иногда цианотичные. Язык малинового цвета, с сохраняющимися по краям отпечатками зубов, сухой, обложенный грязновато-коричневым налетом.

Если срочно не проводятся необходимые терапевтические мероприятия, больной становится все более безучастным к окружающему, на вопросы отвечает со все большим запаздыванием или совсем не реагирует, и постепенно погружается в глубокую кому. Наблюдается глубокое, шумное дыхание Куссмауля с резким запахом ацетона в выдыхаемом воздухе, выраженная артериальная гипотония (особенно диастолическая), частый, малого наполнения и напряжения, как правило, ритмичный пульс, задержка мочи, живот несколько втянут и ограниченно участвует в акте дыхания. Ослабленные до этого сухожильные рефлексы постепенно исчезают, но ещё некоторое время сохраняются зрачковый и глотательный рефлексы. Температура тела чаще всего понижена, даже при тяжелых сопутствующих инфекционных заболеваниях она повышается незначительно.

В некоторых случаях диабетическая кома может протекать с преобладанием признаков нарушения функции желудочно-кишечного тракта, проявляющихся болью в эпигастральной области, напряжением мышц и другими симптомами острого живота – абдоминальная форма, или сердечно-сосудистой системы – коллаптоидная форма. У лиц среднего и пожилого возраста кетоацидотическая кома чаще протекает с преобладанием явлений дегидратации и, как правило, для компенсации диабета в этих случаях необходима большая суточная доза инсулина около 100 ЕД. Кожа у таких больных огрубевшая, шершавая, местами потрескавшаяся, пепельно-матовой окраски, взятая в складку, не расправляется. Черты лица заострены, глазные впадины глубокие, веки полузакрыты, происходит так называемая мумификация лица. Больной даже при еще сохраняющемся сознании не в состоянии контактировать с окружающими из-за исключительной сухости слизистых оболочек полости рта, горла и языка и резко выраженной астении. Грудь впалая, межреберные пространства глубокозапавшие и усиленно участвуют в акте дыхания, живот втянут.

Следует, однако, указать, что преобладание какого-либо синдрома редко бывает превалирующим. Кроме того, начавшись с одного синдрома, чаще всего с желудочно-кишечного, диабетический кетоацидоз нередко проявляется другим: обычно дегидратическим или коллаптоидным.

Данные лабораторных исследований при кетоацидотической коме: гипергликемия от 19,4 до 33,3 ммоль/л; глюкозурия и ацетонурия (однако при резком нарушении функции почек глюкозурия может быть небольшой или отсутствовать), пируватемия и лактацидемия может несколько превышать норму (при норме 0,07-0,14 и 0,4-1,4 ммоль/л); липидемия выше 6 г/л (600 мг%), холестеринемия выше 10,3 ммоль/л; кетонемия выше в 10-100 нормы, протеинемия около 90 г/л (отражает в основном степень сгущения крови): содержание остаточного азота и мочевины в крови обычно увеличивается незначительно, превышая 35,7 ммоль/л; уровень натрия снижается до 120 ммоль/л; щелочной резерв крови составляет 5-10 об.%  $\text{CO}_2$  при норме до 75 об.%; гипокалиемия.

Характерной особенностью диабетической комы, отличающей ее от многих других и, прежде всего, от гипогликемической комы, является постепенное развитие, обычно на протяжении нескольких суток. В ранней продромальной стадии такие симптомы, как головная боль, тошнота, апатия или, наоборот, повышенная психическая возбудимость, отражают нарушение функции ЦНС и обычно наряду с жаждой, полидипсией и полиурией свидетельствуют о развивающейся декомпенсации диабета. С углублением комы нарушения функции ЦНС постепенно прогрессируют.

Патогенез расстройств сознания и других психоневрологических симптомов диабетической комы до конца не ясен. Эти нарушения принято связывать со следующими факторами:

- 1) токсическим действием на мозг избытка кетоновых тел;
- 2) ацидозом спинномозговой жидкости;
- 3) дегидратацией клеток мозга;
- 4) гиперосмолярностью внутриклеточного пространства в ЦНС;
- 5) гипоксией ЦНС вследствие снижения 2,3-дифосфоглицерата;

б) снижением содержания аминокислотной кислоты в ЦНС [1, 6].

### **Гиперосмолярная кома**

Гиперосмолярная кома встречается чаще у лиц, страдающих СД 2-го типа, получающих только диетотерапию или сахароснижающие пероральные препараты. Способствуют развитию гиперосмолярной комы различные воспалительные заболевания, такие как пневмония, пиелонефрит, цистит, острый панкреатит, ожоги, инфаркт миокарда, охлаждение, невозможность утолить жажду чаще у одиноких престарелых больных, прикованных к постели. Гиперосмолярная кома развивается более медленно, чем кетоацидотическая кома, от 5 до 14 дней, и характеризуется резкой дегидратацией, возникновением обратимых очаговых неврологических нарушений, нарастающим расстройством сознания.

Отсутствие кетоацидоза при гиперосмолярной коме связано с тем, что, с одной стороны, при данной патологии выявляется остаточная секреция инсулина, которая недостаточна для того, чтобы ликвидировать гипергликемию, но вполне достаточна, чтобы ингибировать липолиз, а с другой – чувствительность к инсулину периферических тканей отличается от таковой при кетоацидозе.

Высокая дегидратация, характерная для гиперосмолярной комы, также снижает кетогенез. Кроме того, гиперосмолярность угнетает как липолиз и высвобождение НЭЖК из жировой ткани, так и высвобождение инсулина из поджелудочной железы в ответ на гипергликемию. Содержание гормона роста и кортизола в сыворотке крови больных при гиперосмолярной коме значительно ниже, чем при диабетической коме (2, 7).

#### *КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ГИПЕРОСМОЛЯРНОЙ КОМЫ*

Такие симптомы, как жажда, полидипсия и полиурия присущи как кетоацидозу, так и гиперосмолярной коме, поскольку обусловлены одними и теми же патогенетическими механизмами – гипергликемией и осмотическим диурезом. Но их последствие, т.е. дегидратация, как уже отмечалось, при гиперосмолярной коме выражено значительно сильнее. Из-за предшествовавшего снижения функции почек у больных с гиперосмолярной комой чаще и раньше развивается олигурия и азотемия. В сравнении с

кетацидозом, при гиперосмолярной коме отмечается повышенная склонность к различным гемокоагуляционным нарушениям, особенно к таким, как диссеминированная внутрисосудистая коагуляция (ДВС-синдром), артериальные и венозные тромбозы. Гиперосмолярный синдром может сопровождаться высокой лихорадкой, которая является следствием инфекции, ожога или обширных травм.

Диагноз гиперосмолярной комы основывается на сочетании коматозного состояния и резкой дегидратации организма, а также наличия признаков очагового поражения нервной системы (парезы и расстройства чувствительности, положительный симптом Бабинского и другие патологические рефлексy, нистагм). Содержание глюкозы в крови от 38,9 до 55 ммоль/л и выше. Кетацидоз отсутствует, содержание бикарбонатов в сыворотке крови незначительно снижено до 20 ммоль/л. Уровень натрия в сыворотке крови может колебаться от 100 до 280 ммоль/л. Осмолярность сыворотки выше 350 ммоль/л. Концентрация НЭЖК, гормона роста, кортизола незначительно превышает норму (2, 6, 10).

### **Лактацидотическая кома**

Встречается при диабете значительно реже, чем кетацидоз и гиперосмолярная кома. При лактацидозе содержание молочной кислоты поднимается выше 2 ммоль/л, при норме 0,4-1,4 ммоль/л, а рН крови обычно ниже 7,3. В норме соотношение концентрации лактата и пирувата в сыворотке крови составляет около 10:1, при лактацидозе эти взаимоотношения изменяются в сторону увеличения лактата. Лактацидоз может сочетаться с кетацидозом или гиперосмолярной комой. Иногда он развивается на фоне приема бигуанидов у больных с сердечной и почечной недостаточностью, заболеваниями печени, легких, а также при шоке, кровопотере, сепсисе.

Известно, что печень способна метаболизировать около 3400 ммоль молочной кислоты в сутки. Но при перечисленных выше состояниях, сопровождающихся значительной тканевой гипоксией, образование молочной кислоты превалирует над процессами ее утилизации. Развитию лактацидоза способствует также парентеральное введение жидкостей, содержащих фруктозу, сорбит или ксилит.

## *КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА*

Наряду с угнетением сознания ведущим симптомом лактацидоза является сердечно-сосудистая недостаточность (частый пульс, артериальная гипотония и шок). Кожа бледная, иногда с цианотичным оттенком. Ацидоз вызывает нарушение возбудимости и сократимости миокарда, а также парез периферических сосудов, в результате чего развивается коллапс. Вследствие ацидоза у больных шумное дыхание Куссмауля [5, 8].

Лактацидоз необходимо дифференцировать от кетоацидоза, почечного ацидоза, интоксикации салицилатами, отравления метанолом или этиленгликолем. Определение уровня кетоновых тел, креатинина, остаточного азота, фосфатов в крови помогает правильной диагностике кетоацидоза и ацидоза, вызванного недостаточностью почек. При интоксикации вначале может быть дыхательный алкалоз, затем развивается ацидоз с увеличением концентрации лактата, пирувата и ацетоуксусной кислоты.

При лактацидозе определяется снижение концентрации гидрокарбонатных ионов ( $\text{HCO}_3^-$ ) до 10 ммоль/л и ниже, при норме 0 20-24 ммоль/л. Специфическим для лактацидоза признаком является подъем уровня молочной кислоты выше 2 ммоль/л при норме 0,4-1,4 ммоль/л).

## **Лечение диабетических ком**

Общая схема лечения диабетической комы включает: а) ликвидацию инсулиновой недостаточности и нормализацию углеводного обмена; б) оптимально быструю регидратацию организма; в) восстановление нормального вне- и внутриклеточного электролитного состава; г) восстановление запасов глюкозы (гликогена) в организме; д) восстановление нормального кислотно-основного равновесия (КОР); е) диагностику и лечение заболеваний или патологических состояний, вызвавших диабетическую кому; ж) проведение комплекса лечебных мероприятий, направленных на восстановление и поддержание функций внутренних органов (сердца, почек, легких и др.).

Уже на догоспитальном этапе медицинской помощи при диабетической коме необходимо проведение мероприятий по устранению дегидратации, гиповолемии и нарушений гемодинамики. Инфузионная терапия должна быть внутривенной и

достаточно энергичной, так как подкожная инфузия в связи с тяжелыми нарушениями микроциркуляции неэффективна. Для переливания используется изотонический раствор хлорида натрия или раствор Рингера-Локка.

Для борьбы с коллапсом при диабетической коме не следует применять катехоламины и другие симпатотонические препараты. Противопоказание связано не только с тем, что катехоламины являются контринсулярными гормонами, но и с тем, что у больных диабетом их стимулирующее влияние на секрецию глюкагона выражено значительно сильнее, чем у здоровых лиц.

Как только больной доставлен в лечебное учреждение, перед началом лечения ему производят катетеризацию мочевого пузыря и срочное определение в моче уровня глюкозы и кетонových тел (при возможности также белка и эритроцитов), форсированное промывание желудка бикарбонатным раствором, венесекцию и установление постояннодействующего венного микрокатетера, определяют в крови содержание глюкозы [3, 6].

Инсулинотерапия кетоацидотической комы начинается одновременно с регидратацией нередко еще на догоспитальном этапе. В настоящее время во всех странах мира, в том числе и в нашей стране, для этих целей применяются "физиологические" дозы инсулина. Показано, что уровень инсулина в крови 10-20 мЕД/мл ингибирует липолиз, глюконеогенез и гликогенолиз, а концентрация 120-180 мЕД/мл ингибируют кетогенез. Введение инсулина со скоростью 5-10 ЕД/ч создает его концентрацию в крови, необходимую для подавления не только липолиза, гликогенолиза и глюконеогенеза, но и кетогенеза. Наибольшее распространение получили две модификации инсулинотерапии.

1. Внутримышечное введение небольших доз инсулина. Больному вводят 20 ЕД простого инсулина внутримышечно, лучше в дельтовидную мышцу плеча каждый час по 5-10 ЕД внутримышечно с одновременным контролем гликемии, глюкозурии и кетонурии. После снижения гликемии до 11-13 ммоль/л переходят на подкожное введение инсулина. Если в течение 2 ч при внутримышечном введении инсулина гликемия не снижается, необходимо перейти на инфузионный метод введения инсулина. По нашему мнению, внутривенное капельное введение инсулина предпочтительнее, тем более, что в этот период больному

проводят внутривенную инфузию жидкости с целью регидратации организма.

2. Постоянная внутривенная инфузия инсулина проводится следующим образом: простой инсулин разводят в 0,9% растворе хлорида натрия.

Перед началом инфузии рекомендуется одновременно внутривенно ввести 10 ЕД инсулина. Необходимая доза инсулина для постоянного введения в течение часа составляет 0,05-0,1 ЕД/кг.

Для простоты контроля дозы вводимого инсулина готовят раствор путем разведения 50 ЕД инсулина в 500 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Перед началом инфузии 50 мл данного раствора инсулина пропускают через инфузионную систему, и первые 50 мл раствора из системы переливания рекомендуется удалить. Указанного количества раствора достаточно для достижения полной сорбции инсулина на стенках трубок системы переливания; после этого можно не сомневаться в том, что инфузируемая доза инсулина будет попадать в организм больного. Приготовленный раствор инсулина вливают капельно со скоростью 60-100 мл/ч, т.е. 6-10 ЕД инсулина в час. Нельзя указанную дозу инсулина вводить струйно, одновременно, например, в трубку системы переливания, расположенную ниже капельницы, каждый час, так как период полураспада инсулина в организме составляет 5-7 мин. Помимо этой простой процедуры, раствор инсулина можно вводить с помощью отечественного дозатора лекарственных веществ (ДЛВ-1), который позволяет строго и точно контролировать необходимую скорость инфузии инсулина.

Скорость инфузии и, соответственно, дозы инсулина регулируются в зависимости от динамики содержания глюкозы в сыворотке крови больного, которое контролируется каждый час. Оптимальная скорость снижения содержания глюкозы в крови составляет 3,89-5,55 ммоль/ч. После того как содержание глюкозы в крови снизится до 11-13 ммоль/л, скорость инфузии инсулина уменьшается на 2-4 ЕД/ч с таким расчетом, чтобы этот показатель оставался в пределах 8,33-11,1 ммоль/л до нормализации рН крови; затем инсулин вводят подкожно по 12 ЕД каждые 4 ч или 4-6 ЕД каждые 2 ч.

Контроль гликемии, газов и электролитов крови, а также глюкозурии и кетонурии осуществляется каждый час. Если к концу первого часа инфузии уровень не снизится на 10% от исходного, необходимо повторить одномоментное введение 10 ЕД инсулина и продолжить внутривенную инфузию с той же скоростью или увеличить скорость инфузии инсулина до 12-15 ЕД/ч.

Для больных, находящихся в кетоацидотической коме, протекающей в сочетании с инфекционными заболеваниями, доза инфузируемого инсулина составляет 12 ЕД/ч. Если через 2 ч от начала инфузионной терапии гликемия и рН крови практически не изменились по сравнению с исходными цифрами, необходимо удвоить дозу инфузируемого инсулина до тех пор, пока не будет достигнуто желаемое снижение уровня глюкозы в крови.

Независимо от метода инсулинотерапии после снижения гипергликемии до 11-13 ммоль/л вместо 0,9% раствора хлорида натрия начинают внутривенную инфузию 5% раствора глюкозы, которая необходима для восстановления запасов гликогена в организме и предупреждения гипогликемии.

После того как больной начал принимать пищу и жидкость через рот, переходят на подкожное введение необходимых доз инсулина с таким расчетом, чтобы на 2-3-и сутки в случае ликвидации причины, вызвавшей состояние кетоацидоза, больной получал бы обычные для этого больного дозы инсулина.

Одно из главных преимуществ инфузионной инсулинотерапии малыми дозами состоит в том, что инсулин не депонируется в тканях, что обычно происходит при его подкожном введении. Если в процессе инфузионной инсулинотерапии осуществляется адекватный контроль за содержанием глюкозы в сыворотке крови, гипогликемия не развивается. Благодаря применению инфузионной инсулинотерапии малыми дозами, летальность при диабетическом кетоацидозе снизилась вдвое, а при гиперосмолярной коме – в несколько раз [4, 10, 7].

### **Восстановление дефицита воды и электролитов**

В зависимости от патогенетической разновидности диабетической комы и от особенностей конкретного случая инфузионная терапия и меры по коррекции электролитных и кислотно-щелочных нарушений могут существенно различаться. Вариации



касаются объема, скорости трансфузии, состава вливаемых растворов, момента, когда следует начать введение препаратов калия и т.д.

При диабетической коме, дефицит внутри- и внеклеточной жидкости у больных составляет 10-15% массы тела, а при гиперосмолярной коме может достигать 25 %, т.е., соответственно, 6-8 и 10-12 л. Восстановить его очень быстро невозможно, так как гипергидратация, а, точнее, слишком быстрая регидратация, вместе с быстрым снижением гликемии может привести к острой левожелудочковой недостаточности, отеку легких и мозга. Поэтому в течение первого часа можно ввести не более 1 л жидкости. Следующий литр нужно вливать в течение 2 ч, третий литр – уже в последующие 3 ч. В дальнейшем, по мере восстановления гемодинамических показателей, скорость инфузии снижается. Более интенсивная внутривенная инфузия жидкости допустима только под непрерывным контролем за центральным венозным давлением (ЦВД) с помощью постоянного центрального венозного катетера, особенно у больных с сопутствующей сердечной недостаточностью, а также при инфаркте миокарда.

При резком падении артериального давления (ниже 80 мм рт.ст.) рекомендуется немедленное переливание цельной крови (или плазмы), а затем инфузия 0,9 % раствора хлорида натрия со скоростью 1 л в первые 30 мин и еще 1 л за последующий час.

При кетоацидотической коме для регидратации обычно применяют изотонический раствор хлорида натрия. В результате его введения, а также инсулинотерапии происходит снижение гликемии и осмотического давления плазмы, что служит профилактикой отека мозга. Однако, когда гипернатриемия достигает 155 ммоль/л, целесообразнее применять для этих целей гипотонический (0,45%) раствор хлорида натрия. Массивное переливание гипотонического раствора может способствовать развитию отека мозга.

Следует помнить еще об одном осложнении массивной внутривенной инфузии гипотонических растворов – внутрисосудистом гемолизе, поэтому не рекомендуется использовать раствор хлорида натрия концентрацией меньше 0,45%. При обоих видах комы после снижения гликемии до 11-13 ммоль/л раствор хлорида натрия заменяют 5% раствором глюкозы, скорость инфу-

зии которого зависит от гемодинамического статуса на данный момент.

Следует проводить коррекцию электролитных нарушений, главным образом, дефицита ионов  $K^+$ . Тяжесть и даже фатальный характер осложнений, связанных с недостатком калия, к которым, прежде всего, относятся нарушение внутрисердечной проводимости с блокадой сердца, слабость или паралич межреберных мышц с асфиксией, атония желудочно-кишечного тракта с паралитической непроходимостью кишечника, диктуют необходимость срочного устранения этого недостатка.

Дефицит калия при диабетическом кетоацидозе или гиперосмолярном синдроме составляет от 22,4 до 75 г (1 г хлорида калия равен 13,4 ммоль). В то же время в крови больного исходный уровень калия до начала лечения очень редко бывает сниженным или нормальным. Обычно он повышен. Регидратация, уменьшение гипергликемии и ацидоза способствуют быстрому возврату ионов  $K^+$  в клетки, в связи с чем их концентрация в крови начинает быстро снижаться. Если даже взять за основу минимальной дефицит  $K^+$ , равный 22,4 г, то для возмещения этого дефицита потребуется перелить не менее 75 г, так как значительное количество (до 70%) вводимого калия в первые сутки теряется с мочой.

Для успешного лечения диабетической комы достаточно поддерживать калиемию в нормальных пределах – 4-5 ммоль/л. Именно этот показатель служит индикатором как для момента начала, так и для интенсивности внутривенной инфузии раствора хлорида калия. Если уровень калия в сыворотке крови выше 5 ммоль/л, скорость его инфузии составляет 0,6 г/ч, если уровень калия ниже 4 ммоль/л, то скорость внутривенной инфузии его увеличивают до 1-1,5 г/ч. К сожалению, чаще, несмотря на заместительную инфузионную калиевую терапию со скоростью 15-20 ммоль/ч, в процессе лечения диабетической комы развивается не гипер-, а гипокалиемия, т.е. уровень калия в крови опускается ниже 4 ммоль/л. В этом случае скорость инфузии раствора хлорида калия увеличивают до 3-3,7 г.

В большинстве случаев диабетической комы необходимость введения препаратов калия возникает спустя 20-30 минут после начала регидратации и инсулинотерапии. Но основным критери-

ем времени начала инфузионной калиевой терапии являются исследование исходного уровня калия и результаты последующих (каждые 1-2 ч) определений калиемии. Если концентрация калия в крови больного при поступлении в клинику окажется нормальной, а тем более пониженной, внутривенную инфузию хлорида калия следует начинать одновременно с инфузионной и инсулиновой терапией, поскольку и та и другая вызывают быстрое снижение калиемии. Особенно быстро гипокалиемия развивается в ходе бикарбонатной терапии кето- и лактацидоза, поэтому, даже если в момент начала инфузии бикарбоната имеется гиперкалиемия, целесообразно к каждому 100 мл 8,5% раствора бикарбоната натрия добавлять 1-1,5 г калия.

Показательно, что инфузионная инсулинотерапия малыми дозами при условии своевременного начала заместителей калиевой терапии со скоростью 1-1,5 г/ч почти никогда не сопровождается развитием гипокалиемии, причем, в первые сутки редко возникает необходимость возмещения более 15 г калия. Это обстоятельство важно с практической точки зрения, так как быстрая трансфузия высококонцентрированных растворов хлорида калия постоянно вызывает резкую боль в вене, в которую вливается раствор. Желательно как можно раньше перейти на прием калия внутрь, что является надежной профилактикой его передозировки. Разумеется, при тяжелом дефиците калия, даже если больной в сознании и отсутствует парез желудочно-кишечного тракта, прием внутрь будет недостаточным и не сможет адекватно компенсировать дефицит. Однако, если есть возможность, часть калиевого дефицита нужно стремиться восполнить перорально, в том числе с помощью богатых калием пищевых продуктов (апельсиновый сок, мясной бульон). Если к концу 1-х – началу 2-х суток лечения диабетической комы с помощью приема внутрь препаратов калия и богатой им диеты удастся стабильно поддерживать концентрацию калия крови в нормальных пределах, полное устранение дефицита калия можно осуществлять постепенно, в течение нескольких дней.

### **Коррекция кислотно-основных нарушений**

Выше указывалось, что многие клинические проявления диабетической комы – следствие наличия ацидоза, поэтому уст-

ранение его при этом состоянии является важной задачей лечения. Следует учитывать, что адекватная терапия кетоацидоза ликвидирует условия, при которых отмечается гиперпродукция кетонных тел и лактата, а при сохраненной функции почек канальцевая эндогенная продукция гидрокарбонатных ионов быстро приводит к восполнению дефицита оснований и к устранению ацидоза [2, 5]. Однако если рН артериальной крови снижается до 7,0 и ниже, а концентрация гидрокарбоната натрия в сыворотке крови становится меньше 10 ммоль/л (при норме 20-24 ммоль/л), что представляет угрозу для жизни больного, необходима парентеральная инфузия раствора гидрокарбоната натрия. Применяя его, следует помнить, что гидрокарбонат натрия нельзя вводить струйно, так как может наступить смерть вследствие быстрой гипокалиемии. Если рН крови достигает 7,0, то в течение часа вводят 80-100 ммоль гидрокарбоната натрия (80-100 мл 4,5% раствора или 40-50 мл 8,5% раствора). Для предупреждения возможной гипокалиемии на каждые 100 мл 8,5% раствора гидрокарбоната натрия дополнительно вводят 1,4-1,5 г калия. Кроме того, слишком быстрая коррекция ацидоза вызывает гипоксию тканей, так как нарушает диссоциацию оксигемоглобина, подавляя активность эритроцитарного субстрата 2,3-дифосфоглицерата, уровень которого при диабете и без того снижен. Показанием к введению раствора бикарбоната натрия служит снижение рН крови ниже 7,0 и уменьшение содержания бикарбонатов в крови (5 ммоль/л и ниже при норме 20-24 ммоль/л).

Формула для расчета объема вводимого бикарбоната натрия:

*количество (в мл) 4% бикарбоната натрия = 0,2 x BE x M тела (кг)*

где BE – дефицит оснований, M – масса тела, 0,2 – расчёт внеклеточного пространства организма.

Сопровождающий диабетическую кому дефицит неорганического и органического фосфора усугубляется в процессе инсулинотерапии. Восполнение недостатка фосфора (главным образом неорганического) – важная и срочная задача, так как ионы фосфата участвуют в процессах утилизации глюкозы, образования макроэргических связей и в транспорте кислорода к тканям. Дефицит неорганического и органического фосфора при диабе-

тической коме ведет к снижению содержания в эритроцитах 2,3-дифосфоглицерата, который восстанавливается только на 5-й день после успешного лечения комы. В то же время недостаток этого субстрата снижает диссоциацию оксигемоглобина и ухудшает снабжение тканей кислородом. Поэтому заместительную терапию фосфорсодержащими препаратами нужно начинать в ранней стадии лечения диабетической комы, одновременно с калиевой терапией. С этой целью можно использовать комплексный препарат моно- или бифосфат калия.

Восстановление запасов глюкозы в организме является ключевым этапом лечения диабетической комы. Как указано выше, при снижении гликемии до 11-13 ммоль/л одновременно с резким уменьшением дозы инсулина приступают к внутривенной инфузии 5% раствора глюкозы. Инсулинотерапию в дальнейшем проводят лишь в комплексе с введением глюкозы. До тех пор, пока гликемия остается выше 10-11 ммоль/л, на каждые 100 мл 5% раствора глюкозы добавляют 2-3 ЕД инсулина, а при гликемии ниже 10 ммоль/л – не более 1 ЕД. Вливание изотонического раствора глюкозы производят со скоростью 500 мл за 4-6 ч; при этом количество введенной глюкозы за сутки должно составить 100-150 г. При соответствующем лабораторном контроле этот режим комплексной глюкозоинсулиновой терапии позволяет поддерживать стабильную концентрацию глюкозы в крови на уровне 9-10 ммоль/л в течение длительного времени. Продолжается и заместительная калиевая терапия по схеме, приведенной ранее.

В комплексном лечении диабетической комы одновременно с патогенетической терапией нужно осуществлять мероприятия, направленные на устранение тех факторов, которые вызвали декомпенсацию диабета, а также возникших уже в процессе декомпенсации, но усугубляющих ее. Это, прежде всего, антибиотикотерапия инфекционных островоспалительных заболеваний, лечение шока, гемотрансфузия при анемии, оксигенотерапия и управляемая ИВЛ при гипоксии. Олигурия служит показанием к внутривенному введению 50-100 мг фуросемида. Перитонеальный диализ или гемодиализ проводится больным, у которых гиперосмолярная кома сопровождается нарастающей почечной недостаточностью. В связи с выраженной склонностью к коагулопатиям

всем больным с кетоацидотической и гиперосмолярной комой назначается профилактическая гепаринотерапия: до 5000 ЕД гепарина 4 раза в день сначала внутривенно, затем внутримышечно под контролем показателей свертываемости крови.

Упорная рвота, как правило, сопровождающая диабетический кетоацидоз, опасна не только тем, что она усугубляет нарушение водноэлектролитного обмена, но и угрозой аспирации рвотных масс. Поэтому в начале лечения недостаточно ограничиться промыванием желудка, а лучше через нос ввести постоянный желудочный зонд.

Основные принципы лечения гиперосмолярной комы те же, что и при кетоацидотической коме. В связи с тем, что при гиперосмолярной коме отсутствует ацидоз, отпадает необходимость инфузии щелочных растворов. Наличие гиперосмолярности требует применения для регидратации организма не изотонического раствора, а 0,45% раствора хлорида натрия. Общее количество жидкости, вводимое путем внутривенной инфузии, больше, чем при кетоацидозе, так как дегидратация организма при гиперосмолярной коме значительно выше, чем при диабетической. Считается, что за первые 24 ч больному, находящемуся в состоянии гиперосмолярной комы, необходимо ввести около 8 л жидкости и лишь незначительному числу больных – несколько больше, до 10 л. Режим введения жидкости должен быть таким, чтобы за первые 2-3 ч лечения было введено около 3 л жидкости, в дальнейшем скорость инфузии снижается. В период внутривенного введения жидкости необходим контроль за центральным венозным давлением.

У больных с выраженной недостаточностью функции почек, проявляющейся повышением содержания мочевины, остаточного азота и креатинина в сыворотке крови, инфузия жидкости с повышенной скоростью приводит к отеку легких. В течение 2 и 3 ч лечения скорость инфузии раствора хлорида натрия составляет 1 л/ч, а далее 500-750 мл/ч. Больным с рвотой и признаками паралитической непроходимости кишечника необходимо поставить назогастральный зонд [4, 9].

Инсулиноterapia проводится небольшими дозами инсулина. На фоне инфузии 0,45% раствора хлорида натрия вводят внутривенно одновременно 10-15 ЕД инсулина, в дальнейшем

его вводят со скоростью 6-10 ЕД/ч. При снижении содержания глюкозы в сыворотке крови до 13,9 ммоль/л скорость инфузии инсулина снижают до 1-3 ЕД/ч. Чувствительность к инсулину выше при гиперосмолярной коме, чем при кетоацидотической, поэтому общие дозы инсулина, необходимые для выведения больного из комы, обычно ниже. Учитывая, что гиперосмолярная кома чаще встречается у лиц пожилого возраста при наличии у них сердечно-сосудистой недостаточности различной степени, необходим постоянный мониторинг за деятельностью сердца. Прогноз при гиперосмолярной коме значительно хуже, чем при кетоацидотической. Несмотря на успехи, достигнутые в лечении гиперосмолярной комы, летальность остается высокой и составляет 15-60%. Особенности патогенеза лактацидоза, в том числе диабетического, определяют специфику его терапии. Поскольку тяжесть и прогноз лактацидоза четко коррелирует с содержанием лактата в сыворотке крови, успех лечения зависит от эффективности мер, направленных на устранение причин лактацидоза. Поэтому для ликвидации молочнокислого ацидоза патогенетическая и симптоматическая терапия должна быть направлена на борьбу с шоком, анемией, гипоксией [7].

Именно поэтому актуальна проблема ранней диагностики лактацидоза, так как в развернутой стадии этот синдром практически некурабелен. Это обусловлено, с одной стороны, тем, что лактацидоз снижает способность тканей метаболизировать или выводить лактат, а с другой – развивается своеобразный реверсивный эффект, т.е. в органах, которые обычно утилизируют лактат, в частности, в печени, происходит синтез молочной кислоты. Возникает своеобразный порочный круг, и в такой ситуации возможность компенсации ацидоза с помощью инфузии растворов соды становится проблематичной, так как развивается щелочная резистентность. Порочный круг может быть разорван лишь мерами, направленными на устранение причин лактацидоза.

При лактацидозе типа А (шок, левожелудочковая недостаточность, тяжелая анемия) терапия должна быть направлена на улучшение тканевой перфузии, на борьбу с шоком, анемией, гипоксией. Проводят оксигенотерапию, восстанавливают объем внутрисосудистой жидкости переливанием растворов электролитов, коллоидных растворов, плазмы или цельной крови и ее ком-

понентов; вводят вазодилататоры (нитропруссид натрия и др.). Применение вазоконстрикторов может усугубить тяжелое состояние больного и усилить лактацидоз вследствие снижения перфузии тканей на периферии. При лактацидозе типа Б (сахарный диабет, почечная или печеночная недостаточность, передозировка салицилатов, алкогольная интоксикация, врожденные нарушения обмена глюкозы и др.) следует проводить в первую очередь терапию перечисленных заболеваний и состояний, послуживших причиной лактацидоза.

Проводится интенсивная терапия, направленная на коррекцию ацидоза с помощью растворов бикарбоната натрия 1-2 л.-2,5%-раствора со скоростью 340 мл/ч. В тех случаях, когда длительная инфузия бикарбоната натрия противопоказана (сердечно-сосудистая недостаточность), а также в критической ситуации, когда установить и быстро устранить причину лактацидоза не удастся, коррекция ацидоза осуществляется посредством перитонеального диализа или гемодиализа безлактатным диализатом.

При резко выраженном ацидозе рекомендуется внутривенное одномоментное введение 45-50 мл 8,5 % раствора бикарбоната натрия. Далее в течение первых 3-4 ч надо ввести до 180-200 мл 8,5% бикарбоната натрия. Во время инфузии необходимо осуществлять контроль за ЭКГ, содержанием калия, кальция и газов крови, измерять центральное венозное давление.

При сердечно-сосудистой недостаточности или инфаркте миокарда, когда применение бикарбоната натрия противопоказано, для борьбы с ацидозом используют трисамин. Трисамин проникает в клетки организма быстрее, чем бикарбонат, и поэтому имеет преимущество перед бикарбонатом натрия, особенно в первые часы лечения резко выраженного ацидоза, когда рН крови ниже 6,9. Трисамин снижает концентрацию водородных ионов и повышает щелочной резерв крови. Больному с массой тела более 60 кг препарат вводят внутривенно в виде 3,66 % раствора из расчета около 500 мл раствора в час, т.е. около 120 капель в минуту. Максимальная доза препарата не должна превышать 1,5 г на 1 кг массы тела в сутки. Необходимо знать, что быстрое введение трисамина может вызвать угнетение дыхательного центра, снижение содержания глюкозы в крови, ионов натрия и калия.



Метиленовый синий также связывает ионы водорода, отнимая их у окисленного кофермента NADH и конвертируя его в  $\text{NAD}^+$ , что проявляется снижением образования лактата и преобразованием его в пируват. Вводят метиленовый синий внутривенно в виде 1% раствора из расчета 1-5 мг на 1 кг массы тела. Эффект наступает через 2-6 ч и продолжается до 14 ч. Имеются сообщения об успешном лечении лактацидоза дихлорацетатом, который активирует пируватдегидрогеназу, вследствие чего увеличивается превращение лактата в пируват. Прогноз при лактацидозе плохой и смертность составляет около 70-80%. Однако при лактацидозе, развившемся вследствие приема бигуанидов, смертность ниже и составляет около 40-50%.

Прогноз зависит от степени выраженности ацидоза и концентрации лактата в крови. При содержании его в крови более 4 ммоль/л смертность повышается до 90-98%. Чем успешнее и интенсивнее осуществляется алкализация организма, тем лучше прогноз.

### **Гипогликемический синдром**

Гипогликемический синдром – это неоднородный по природе и клиническим проявлениям симптомокомплекс, обусловленный снижением концентрации глюкозы в крови.

Гипогликемический синдром характеризуется снижением циркулирующего уровня глюкозы в крови не менее чем на 0,3 ммоль/л от нижней границы нормы (3,33 ммоль/л), что сопровождается типичными клиническими проявлениями. Гипогликемический синдром может развиваться вследствие воздействия ряда эндогенных и экзогенных факторов:

1. Передозировка инсулина.
2. Ограничение приема пищи.
3. Нарушение функции желудочно-кишечного тракта и печени.
4. Хроническая алкогольная интоксикация.
5. Инсулинпродуцирующие опухоли.

Эндокринные нарушения, такие как недостаточность передней доли гипофиза, коры надпочечников, гипотиреоз и другие причины.

## Экзогенная гипогликемия

Основной патогенетической разновидностью экзогенной гипогликемии является гипогликемический синдром, возникающий как осложнение терапии сахарного диабета инсулином или пероральными сахароснижающими средствами. Причина такого осложнения наиболее часто состоит в неадекватном подборе и распределении дозы сахароснижающего препарата в течение суток. В результате происходит несоответствие между приемами пищи и максимальным сахароснижающим эффектом данных препаратов. Примером такого неадекватного подбора и распределения дозы вводимого гипогликемического средства может служить синдром Сомоджи, который развивается в результате смещения максимального сахароснижающего эффекта вводимого инсулина на ночные часы. Возникающая во сне гипогликемия часто остается незамеченной. Такая нераспознанная "ночная" гипогликемия обязательно сопровождается активизацией секреции ряда контринсулярных гормонов, действие которых приводит к тому, что спустя 3-4 часа от начала "ночной" гипогликемии концентрация глюкозы в крови значительно возрастает. Подобная гипергликемия часто ошибочно оценивается как результат недостаточной дозы инсулина или сахароснижающих таблеток, и эту дозу опять увеличивают, что несомненно усугубляет "ночную" гипогликемию и ведет к резким колебаниям уровня глюкозы в крови в течение суток. Таким образом, этот синдром может быть вызван неадекватной терапией любыми препаратами инсулина или сахароснижающих таблеток, а также нерациональным диетическим режимом. Наиболее тяжелой и опасной формой ятрогенной гипогликемии является гипогликемическая кома. Наряду с этими причинами, в генезе гипогликемических состояний у больных СД играют роль такие факторы, как физическая активность больного, длительность заболевания, наличие осложнений и сопутствующих заболеваний [5, 9].

Другой разновидностью экзогенной гипогликемии является *алиментарная гипогликемия*. Длительное многодневное ограничение приема пищи или голодание может привести к понижению уровня глюкозы в крови менее 3,33 ммоль/л. Такое снижение гликемии объясняется истощением нервных и эндокринных ме-

ханизмов глюконеогенеза, в частности, ослаблением глюконеогенетических функций межучного мозга и гипофиза.

Нередко гипогликемический симптомокомплекс развивается вследствие нарушения функции желудочно-кишечного тракта и печени. Как известно, углеводы пищи (поли- и дисахариды) в ЖКТ превращаются в моносахариды. Распад углеводов до моносахаридов обеспечивается следующими ферментами: амилазой, мальтазой, инвертазой, лактазой тонкого кишечника и амилазой поджелудочной железы. Углеводы, не "переработанные" в тонком кишечнике, подвергаются расщеплению в толстом кишечнике энзимами, находящимися здесь бактерий. Нарушение функций ферментативных систем при инфекциях, интоксикациях, повреждениях слизистой оболочки кишечника, оперативных вмешательствах и других патологических состояниях ЖКТ приводит к уменьшению образования из углеводов глюкозы и нарушению всасывания ее стенками кишечника. Нередко развитие гипогликемического синдрома связывают с дефицитом гликогена, что является результатом гепатоцеллюлярной патологии или сердечно-сосудистой недостаточности.

При некоторых патологических состояниях образование гликогена в печени, его расщепление и превращение в глюкозу значительно ослабляются. Гипогликемические состояния могут возникнуть в результате повреждения печени бактериями, вирусами, развития цирроза печени, жировой инфильтрации, злокачественных новообразований, а также при хронической алкогольной интоксикации. Механизм алкогольной гипогликемии определяется метаболизмом этанола в печени и истощением запасов гликогена. Этанол окисляется главным образом с помощью цитоплазматического фермента алкогольдегидрогеназы. В результате этой реакции образуется ацетальдегид и происходит восстановление  $NAD^+$  в  $NADH$ . При метаболизме больших количеств этанола образуется избыток  $NADH$  и соотношение  $NAD^+ / NADH$  в клетках печени резко увеличивается. Накопление  $NADH$  способствует восстановлению пирувата в лактат. Поскольку образование глюкозы из главных предшественников глюконеогенеза лактата и аланина в качестве первого этапа требует их превращения в пируват, восстановление пирувата с образованием лактата тормозит глюконеогенез. Кроме того, увеличение соотношения

$\text{NAD}^+/\text{NADH}$  в печени уменьшает вклад в глюконеогенез глицерина.

### **Гипогликемии органической природы**

Среди эндокринных опухолей поджелудочной железы инсулинома встречается чаще других. При этом заболевании резко увеличивается образование и выделение инсулина  $\beta$ -клетками. Существуют разногласия по поводу сравнительной частоты доброкачественных и злокачественных  $\beta$ -клеточных опухолей. Принято считать, что это соотношение приблизительно равно 9 : 1, т.е. около 10% инсулином являются злокачественными. Диагностика и гистологическая дифференциация островковых опухолей очень трудна, т.к. часто встречается внекапсулярная инвазия или внепанкреатическая локализация инсулином (в стенке желудка, 12-перстной кишки, дивертикула Миккеля, подвздошной кишки, желчного пузыря, в малом сальнике). Независимо от локализации, инсулиномы секретируют и выделяют в кровь большое количество инсулина, что ведет к снижению уровня глюкозы в крови и развитию клинической картины гипогликемического синдрома. С инсулиномой часто сочетаются и другие панкреатические опухоли (глюкагонома, соматостатинома, випома – опухоль, секретирующая вазоактивный интестинальный пептид (VIP), карцинома), что объясняет развитие гипогликемии у этих больных. Однако известно, что випома и карцинома могут секретировать не один, а два гормона, в том числе и инсулин, что может приводить к гипогликемии [8, 9].

*Клинические симптомы гипогликемии разделяются* на адренергические (связанные с активацией симпатoadреналовой системы) и нейрогликопенические, обусловленные энергетическим голоданием мозговых клеток. К наиболее характерным субъективным адренергическим симптомам относятся неосознанное беспокойство и чувство страха, легкая оглушенность, эмоциональное возбуждение по типу эйфории или повышенной раздражительности, озноб, чувство внутренней дрожи, снижение зрения и диплопия. Среди объективных адренергических симптомов самыми постоянными являются усиленное потоотделение, учащенное сердцебиение, повышение артериального давления, гиперемия или бледность кожных покровов, расширение зрачков, тре-

мор рук. Как правило, гипогликемическое состояние сопровождается симптомами возбуждения парасимпатической нервной системы, такими, как чувство голода, усиленное слюноотечение, тошнота, боли в животе.

Нейрогликопенические проявления гипогликемии еще более разнообразны: от легких нарушений эмоциональной и поведенческой сферы до тяжелых необратимых расстройств сердечно-сосудистой и дыхательной деятельности. Широкий спектр психоневрологических симптомов, сопровождающих энергетическое голодание клеток головного мозга, связан с неодинаковой чувствительностью различных структур ЦНС к низкому уровню глюкозы в крови. Кора и диэнцефальные структуры наиболее чувствительны к гликопении, поэтому уже при легкой гипогликемии и даже на фоне физиологического минимума (около 3 ммоль/л) появляется головокружение, раздражительность и беспокойство, нарушение памяти, сонливость, апатия, оглушенность, кратковременные обморочные состояния, неадекватность речи и поступков. Сюда же следует отнести некоторые из перечисленных ранее адренергических симптомов, которые связаны с дисфункцией вегетативных центров гипоталамуса – тремор, гипергидроз, желудочно-кишечный дискомфорт, парестезии.

При глубокой и длительной гипогликемии нарушается функция филогенетически более древних образований мозга (палеокортекс, некоторые отделы спинного мозга). Клинически их дисфункция проявляется патологическими глазными симптомами (анизокория, нистагм, страбизм, вялая реакция зрачков на свет), угнетением сухожильных и брюшных рефлексов, снижением тонуса мышц, менингеальными симптомами, гиперкинезами (тризм, тонические или клонические судороги, напоминающие эпилептический припадок). При очень глубокой гипогликемии может наступить депрессивная фаза нейрогликемии, характеризующаяся глубокой комой и угнетением сердечно-сосудистой и дыхательной функций. Продолжительная и выраженная гипогликемия часто сопровождается развитием внеклеточного отека мозга. Исходя из вышеизложенного, выделяют следующие клинические стадии гипогликемии:

**1 стадия.** Патогенетически обусловлена гипоксией клеток высших отделов центральной нервной системы, преимуществен-

но коры головного мозга. Клинические признаки этой стадии весьма многообразны. Они характеризуются возбуждением или подавленностью, чувством беспокойства, изменением настроения, головной болью. При объективном исследовании можно отметить влажность кожных покровов, тахикардию. К сожалению, не все больные при этом испытывают чувство голода, в связи с чем не расценивают свое состояние как проявление гипогликемической реакции.

**2 стадия.** Патогенетическую основу ее составляет поражение субкортикально-диэнцефальной области. Клиническая симптоматика характеризуется неадекватным поведением, манерностью, двигательным возбуждением, тремором, обильной потливостью, гиперемией лица, выраженной тахикардией и артериальной гипертензией.

**3 стадия.** Гипогликемия обусловлена нарушением функциональной активности головного мозга и характеризуется резким повышением тонуса мышц, развитием тоникоклонических судорог, напоминающих эпилептический припадок, появлением симптома Бабинского, расширением зрачков. Сохраняется выраженная влажность кожных покровов, тахикардия и повышенное артериальное давление.

**4 стадия** (собственно кома). Данная стадия проявляется нарушением функций, регулируемых верхними отделами продолговатого мозга. Клиническая симптоматика гипогликемической комы сопровождается отсутствием сознания. Сухожильные и периостальные рефлексы повышены. Тонус глазных яблок также повышен, зрачки расширены. Кожные покровы влажные, температура тела нормальная или слегка повышена. Дыхание обычное, запах ацетона, как правило, отсутствует. Тоны сердца могут быть усилены, пульс учащен, артериальное давление повышенное или нормальное.

**5 стадия.** Эта стадия патогенетически связана с нарастающим гипергидрозом и вовлечением в процесс регулирующих функций нижней части продолговатого мозга. Клиника отражает прогрессирование коматозного состояния. При этом наблюдается арефлексия, тонус мышц снижается, прекращается обильное потоотделение, может быть нарушение дыхания центрального генеза, артериальное давление падает, нарушается ритм сердца.

Следует подчеркнуть, что нередко наблюдаются и атипичные гипогликемические состояния, патогенетической основой которых является поражение лимбико-ретикулярной области. В таких случаях клинические признаки гипогликемии характеризуются тошнотой, рвотой, брадикардией, а нарушения психики проявляются эйфорией.

Опасным для жизни состоянием, сопровождающим гипогликемию, является отек головного мозга. Развитие отека мозга обусловлено несколькими факторами: поздней диагностикой, ошибочным введением инсулина или передозировкой гипертонического 40% раствора глюкозы. Клиника отека мозга характеризуется менингеальными симптомами, рвотой, повышением температуры, нарушением дыхания и ритма сердца.

Последствия гипогликемических состояний можно разделить на ближайшие и отдаленные. Первые развиваются через несколько часов после гипогликемической реакции. К ним относятся гемипарезы и гемиплегии, афазия, инфаркт миокарда и нарушения мозгового кровообращения. Отдаленные последствия развиваются через несколько дней, недель или месяцев после гипогликемического состояния. Они проявляются энцефалопатией, прогрессирующей при повторяющихся гипогликемических реакциях, эпилепсией, паркинсонизмом.

### **Лечение гипогликемии**

При легкой форме гипогликемического синдрома достаточно накормить больного пищей, богатой углеводами, дать сладкий чай, сахар, конфеты. При развитии тяжелого гипогликемического синдрома или гипогликемической комы в большинстве случаев достаточно ввести внутривенно 40-80 мл 40% раствора глюкозы. Иногда требуется повторное введение такой дозы, и только изредка возникает необходимость в длительной внутривенной инфузии 10-20% раствора глюкозы. Острый гипогликемический синдром можно прервать внутривенным введением 0,3-0,5 мл 0,1% раствора гидрохлористого адреналина или 1 мг глюкагона.

Используя такой способ экстренной терапии гипогликемической комы, нужно помнить, что быстрый гипергликемизирующий эффект адреналина и, тем более, глюкагона связан с их гликогенолитическим действием. А, так как запасы гликогена при

некоторых формах гипогликемического синдрома истощаются, введение адреналина или глюкагона в соответствующих случаях не дает эффекта.

Если гипогликемическая кома возникла на фоне передозировки сульфонилмочевинными сахароснижающими препаратами, то для ее купирования с самого начала следует проводить длительную внутривенную капельную инфузию 5-10-20% раствора глюкозы или, что наиболее правильно, начинать такую инфузию сразу после выведения больного из гипогликемической комы струйным введением 40% раствора глюкозы.

Принимая во внимание возможность рецидива гипогликемии и опасность тяжелых состояний, развивающихся, как правило, исподволь, больные с любой патогенетической разновидностью гипогликемического синдрома подлежат госпитализации в эндокринологическое отделение. В отделении проводят определение уровня глюкозы в крови лабораторным методом, а также срочную регистрацию ЭКГ и ЭЭГ. Для консультации приглашают невропатолога и окулиста.

Первые 8-12 часов до стабилизации уровня гликемии осуществляется режим интенсивного наблюдения с определением уровня сахара в крови каждый час.

Иногда, несмотря на достигнутую в результате экстренных и последующих мероприятий нормализацию и стабилизацию гликемии, сознание не восстанавливается. В этом случае следует заподозрить отек головного мозга или внутричерепное кровоизлияние. Диагноз уточняют путем тщательного неврологического обследования, включая люмбальную пункцию, а также с помощью прямой офтальмоскопии, позволяющей оценить состояние сосков зрительных нервов. При отеке мозга немедленно назначают осмотические диуретики и кортикостероиды: маннитол 100-120 г внутривенно капельно (10-20% раствор) и дексаметазон – по 2 мг внутривенно каждые 6 ч.

Алгоритм экстренной терапии гипогликемической комы приведен в таблице.



*Алгоритм ургентной терапии гипогликемической комы*

Основная терапия	Дополнительная терапия	Диагностические мероприятия
<p>1. Внутривенно струйно ввести 40% 40-80 мл раствора глюкозы.</p> <p>2. Если венопункция исключена, то внутримышечно вводят 1мг р-ра глюкагона или подкожно 0,5-1,0 мл 0,1% р-ра адреналина</p>	<p>1. При полной потере сознания, особенно при судорогах, принять меры к предупреждению травм, аспирации зубных протезов, асфиксии.</p> <p>2. После восстановления сознания срочная госпитализация, для стационарных больных перевод в палату интенсивной терапии.</p>	<p>1. Определить концентрацию глюкозы крови экспресс-методом (декстростикс, гемоглюкотест).</p>
<p>1. Если сознание не восстановилось, повторно внутривенно струйно 40-80 мл 40% р-ра глюкозы.</p> <p>2. После струйного введения 40% глюкозы начинают внутривенно капельное введение 10% р-ра глюкозы.</p>	<p align="center">5-15 мин.</p> <p>1. При сильной головной боли вводят внутримышечно 2 мл 50% р-ра анальгина.</p> <p>2. При сильной тошноте и рвоте вводят внутримышечно 2 мл церукала.</p>	<p>1. Определить глюкозу в крови лабораторным методом.</p> <p>2. Регистрация ЭКГ и ЭЭГ.</p> <p>3. Консультация невропатолога, окулиста для исключения инсульта и отёка головного мозга.</p>
<p>1. Если уровень гликемии 3 ммоль/л, но сознание не восстановилось, имеются неврологические и офтальмологические признаки отёка мозга: вводят внутривенно капельно 100-200 г маннитола (10-20% р-р) и по 2 мг дексаметазона внутривенно струйно каждые 4-6 ч.</p>	<p align="center">15-30 мин.</p>	<p>1. При отсутствии данных, свидетельствующих об отёке головного мозга, инсульте и кардиогенном шоке, если гликемия не ниже 3 ммоль/л, следует заподозрить психогению (истерия, реактивный психоз). Срочная консультация психиатра.</p>

## **Заключение**

Умение своевременно диагностировать коматозное состояние при сахарном диабете, правильно проводить дифференциальную диагностику и лечение комы позволяет сохранить жизнь больному.

# **ГИПОПАРАТИРЕОЗ . ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ . ЭТИОПАТОГЕНЕЗ . КЛИНИКА . ЛЕЧЕНИЕ**

## **Введение**

Гипопаратиреоз – это заболевание, связанное с изменением секреции паратиреоидного гормона, характеризующееся выраженными нарушениями фосфорно-кальциевого обмена.

Гормональную регуляцию фосфорно-кальциевого обмена осуществляют паращитовидные железы (ПЩЖ), описанные в 1878 году шведским ученым С. Sandstrom. Функция ПЩЖ состоит в продуцировании и секреции паратгормона (ПТГ) – одного из основных регуляторов обмена кальция и фосфора. У человека имеется две пары паращитовидных желез, и располагаются они на задней поверхности щитовидной железы. Часто встречаются отклонения от нормы, как в расположении, так и в количестве околощитовидных желез. Они могут располагаться в ткани щитовидной железы или вилочковой железы, средостении, позади пищевода, между пищеводом и трахеей, в области бифуркации сонной артерии, перикарде. По данным различных исследований, число добавочных паращитовидных желез доходило до 6-8, а иногда и 12 штук. Паращитовидные железы имеют собственную капсулу, но иногда могут быть включены в капсулу щитовидной железы. Кровоснабжение паращитовидных желез осуществляется от нижних щитовидных артерий. Венозная сеть располагается на поверхности желез, собирается в стволики, впадающие в вены щитовидной железы, трахеи или пищевода. Околощитовидные железы окружены двухслойной сетью лимфатических капилляров, что дает основание для предположения об оттоке паратгормона не только по венозной сети, но и по каналам лимфатической системы. Вместе с сосудистым пучком отходят нервы – веточки от возвратного и верхнего гортанного нервов. Паренхима желез состоит из железистых клеток – паратиреоцитов, располагающихся в виде отдельных тяжей (трабекул). Основную инкреторную функцию паратиреоцитов выполняют главные (светлые) клетки, в которых образуется паратирин, или паратгормон. По современным данным, паратирин, кальцитонин и производные



должен подвергнуться гидроксигированию. Кальцитонин вырабатывается парафолликулярными клетками щитовидной железы и является антагонистом паратгормона. Паратгормон представляет собой простую полипептидную цепь, состоящую из 84 аминокислотных остатков с молекулярной массой 9500 дальтон. Установлена полная аминокислотная последовательность паратгормона человека, расшифрована структура гена этого гормона и установлена его хромосомная локализация (11 хромосома). Аминокислотная последовательность паратгормона человека несколько отличается от таковой других биологических видов, но реакция на этот гормон не обладает видовой специфичностью.

Наиболее физиологически значимым стимулом секреции паратгормона считают гипокальциемию, т.е. снижение содержания кальция в сыворотке крови ниже 2.25-2.55 ммоль/л. Биологические эффекты паратгормона довольно разнообразны и продолжают изучаться. Важнейшими из них, с точки зрения поддержания постоянства внутренней среды организма, является гиперкальциемическое и гипофосфатемическое действие паратгормона. Его гиперкальциемическое действие связано с биологическими эффектами в органах-мишенях: почках, костной ткани и кишечнике. В почках этот гормон стимулирует усиленную реабсорбцию кальция и подавляет реабсорбцию фосфатов. Кроме того, он индуцирует активность фермента 1-альфа-гидроксилазы, и тем самым синтез активного метаболита витамина D-1,25-диоксихолекальциферола. В костях паратгормон активизирует пролиферацию и активность остеокластов.

Гипопаратиреоз впервые описал в 1830 г. Штейнгейм (Steinheim), который наблюдал у больных тетанические судороги, в связи с чем заболевание впоследствии получило название тетании. Заболевание наблюдается чаще у женщин, редко у детей и у людей пожилого возраста.

### **Гипопаратиреоз . Этиология . Патогенез**

К причинам развития гипопаратиреоидной тетании следует отнести следующие:

- удаление или повреждение паращитовидных желез во время струмэктомии, вследствие нарушения кровоснабжения, сдавления их гематомой, рубцовой тканью;

- лучевое повреждение при радиойодтерапии при диффузном токсическом зобе, при опухоли щитовидной железы;
- удаление аденоматозно измененных паращитовидных желез;
- воспалительные процессы с вовлечением паращитовидных желез;
- токсическое влияние;
- генетические и аутоиммунные факторы как причины идиопатических форм гипопаратиреоза. В основе патогенеза гипопаратиреоза лежит абсолютный или относительный дефицит паратгормона или паратирина. Абсолютная недостаточность развивается вследствие удаления паращитовидных желез во время струмэктомии, аутоиммунного поражения, врожденной атрофии, относительная – обусловлена продукцией биологически неактивного паратирина, или резистентностью тканей к его действию.

Причины резистентности к паратирину: дефект переноса кальция, нарушение синтеза или усиление экскреции циклического АМФ, снижение синтеза эргокальциферола, гипомагниемия, хроническая недостаточность почек.

Дефицит паратирина приводит к нарушению обмена кальция и фосфора. Вследствие уменьшения всасывания кальция в кишечнике и снижения его мобилизации из костей развивается гипокальциемия. Повышение уровня фосфора в крови обусловлено снижением экскреции его почками. Снижение в крови уровня ионизированного кальция ведет к повышению нервной и мышечной возбудимости и развитию типичного симптома гипопаратиреоза – тонических судорог. Но надо помнить, что нервно-мышечная возбудимость зависит еще от рН крови, от степени ионизации кальция, от содержания в крови фосфатов, натрия, калия, магния.

Провоцирующее влияние могут оказывать гиповитаминоз D, различные стрессовые факторы (травма, операция, инфекция, беременность и др.). Патоморфология околощитовидных желез зависит от причины, вызвавшей заболевание. У больных развивается паратиреопривная кахексия, сопровождающаяся атрофией мышц. В сердце и паренхиматозных органах – дистрофические изменения, на слизистой оболочке желудка и тонкой кишки – точечные кровоизлияния и эрозивные участки.

Классификация гипопаратиреоза предложена в 1974 г. О.В. Николаевым и В.Н. Таркаевой. Различают следующие формы гипопаратиреоза:

- послеоперационная тетания;
- вторичная тетания при кровотечении, алкалозе, амилоидозе, инфаркте миокарда, туберкулезе;
- идиопатический гипопаратиреоз, обусловленный врожденным отсутствием желез;
- псевдогипопаратиреоз на почве генетических дефектов.

По течению различают явную (острую и хроническую) и скрытую (латентную) формы гипопаратиреоза.

Старковой Н.Т. (2002) разработана новая клинко-патогенетическая классификация:

### ***1. Гипопаратиреоз***

- Врожденное недоразвитие или отсутствие ПЩЖ.
- Идиопатический, аутоиммунного генеза.
- Послеоперационный, развившийся в связи с удалением ГЩЖ.
- Послеоперационный, в связи с нарушением кровоснабжения и иннервации.
- Лучевые повреждения, экзогенные и эндогенные (дистанционная лучевая терапия, лечение заболевания щитовидной железы радиоактивным йодом).
- Повреждения ПЩЖ при кровоизлиянии, инфаркте.
- Инфекционные повреждения.

### ***2. Псевдогипопаратиреоз***

I тип – нечувствительность органов-«мишеней» к ПТГ, зависящая от аденилатциклазы.

II тип – нечувствительность органов-«мишеней» к ПТГ, независимая от аденилатциклазы, возможно, аутоиммунного генеза.

### ***3. Псевдопсевдогипопаратиреоз***

Наличие соматических признаков псевдогипопаратиреоза у здоровых родственников в семьях больных псевдогипопаратиреозом без характерных биохимических нарушений и без тетании.

## Гипопаратиреоз . Клиника . Диагностика .

### Клиника

Основным клиническим проявлением гипопаратиреоза являются тонические судороги или склонность к ним, обусловленные повышением возбудимости нервно-мышечного аппарата. Явная форма гипопаратиреоза характеризуется самопроизвольным возникновением приступов различной частоты и тяжести.

При скрыто протекающем гипопаратиреозе приступы возникают редко, лишь под влиянием какого-нибудь раздражителя: болевого, термического, психического и других, либо они могут быть спровоцированы инфекционными заболеваниями, беременностью, лактацией, недостаточным введением в организм кальция.

Типичный приступ тетании начинается обычно с появления чувства покалывания или ползания мурашек в разных частях тела с последующим развитием весьма болезненных тонических судорог мышц, чаще верхних, а затем нижних конечностей. Судороги верхних конечностей распространяются главным образом на сгибательные мышцы. Руки согнуты в локтевых и лучезапястных суставах, прижаты к туловищу. Большой палец прижат к ладонной поверхности, а остальные согнуты над ним, прижаты друг к другу.

Характерное положение кисти и пальцев придает им форму акушера, приступающего к гинекологическому обследованию, и его называли «рукой акушера». Нижние конечности при судорогах вытянуты, сведенные мышцы напряжены, стопа повернута внутрь и принимает положение конской стопы (*pes equino varus*). В тяжелых случаях судороги захватывают все мышцы лица, вызывая его искажение, и хоботообразную форму рта («рыбий рот») и тризм, обусловленный повышением тонуса жевательных мышц и судорожным сжатием челюстей. При судорогах мышц гортани, что чаще бывает у детей, наступает ларингоспазм с удушьем, цианозом. Если спазм не проходит, появляется тяжелая асфиксия с потерей сознания, которая может привести к летальному исходу. Иногда наступает ригидность позвоночника, а при судороге шейных и спинных мышц позвоночник выгибается назад (опи-



стотонус). Редко судороги распространяются на реберные мышцы, диафрагму, мышцы живота, вызывая расстройство дыхания. Из-за спазмов гладкой мускулатуры пищевода нарушается глотание. В связи с пилороспазмом появляется рвота. Из-за изменения тонуса мускулатуры кишечника и мочевого пузыря – поносы или запоры, дизурия, боли в животе. Судороги при гипопаратиреозе очень болезненны. Сознание при тетании обычно сохранено и нарушается редко, лишь при особенно тяжелых приступах. Приступы бывают разной длительности: от нескольких минут до нескольких часов, возникают с разной частотой. При преобладании во время приступа тонуса симпатической нервной системы приступ протекает с бледностью из-за спазма периферических сосудов, с тахикардией, повышением АД.

При преобладании тонуса парасимпатической вегетативной нервной системы типичны рвота, поносы, полиурия, брадикардия, гипотония. Вне приступов тетании вегетативные нарушения у больных проявляются ощущением похолодания или жара, потливостью, стойким дермографизмом, головокружением, обмороками, нарушениями зрительной аккомодации, косоглазием, диплопией, мигренью, звоном в ушах, ощущением "закладывания" ушей, неприятными ощущениями в области сердца с картиной коронарораспазма и нарушениями ритма. На ЭКГ при этом выявляется удлинение интервалов QT и ST без изменения зубца T.

Удлинение этих отрезков связано с тем, что при гипокальциемии нарушается реполяризация клеток миокарда. Изменения ЭКГ обратимы при достижении нормокальциемии. Во время тяжелых приступов тетании возможно развитие отека мозга со стволовыми и экстрапирамидными симптомами. Мозговые нарушения при гипопаратиреозе могут проявляться и эпилептиформными приступами, клинически и электроэнцефалографически сходными с эпилепсией; отличием служит быстрая благоприятная динамика ЭЭГ при достижении стойкой нормокальциемии, чего не бывает при классической эпилепсии. При длительной гипокальциемии развиваются изменения психики, неврозы, эмоциональные нарушения (депрессия, приступы тоски), бессонница. Наиболее тяжелые неврологические изменения наблюдаются у больных с внутричерепной кальцификацией, в частности, в об-

ласти базальных ганглиев, а также над турецким седлом, иногда – в области мозжечка.

Проявления, связанные с внутричерепной кальцификацией, полиморфны и зависят от их локализации и степени повышения внутричерепного давления. Чаще других наблюдаются явления эпилептиформного типа и паркинсонизм. Эти изменения типичны также для псевдогипопаратиреоза. Частота и длительность приступов зависит от тяжести заболевания. При легкой форме приступы обычно наблюдаются 1-2 раза в неделю, продолжаются несколько минут, ограничиваются судорогами небольшой группы мышц (лица или конечностей) и проходят спонтанно.

Тяжелая форма характеризуется частыми продолжительными и распространенными тетаническими судорогами, возникающими под влиянием малейших раздражителей или спонтанно.

### Диагностика

Латентная форма гипопаратиреоза выявляется только специальными приемами (симптом Хвостека, Труссо и др.) Симптом Хвостека (или "феномен лицевого нерва") вызывается постукиванием перкуссионным молоточком или пальцем по стволу лицевого нерва у места его выхода около наружного, слухового прохода, после чего у больного тетанией наступает сокращение соответствующей стороны лицевых мышц. Различают три варианта симптома:

- "Хвостек I" – сокращаются мышцы всей области, иннервируемой лицевым нервом.
- "Хвостек II" – сокращаются мышцы в области крыла носа и угла рта.
- "Хвостек III" – сокращаются только мышцы угла рта.

Симптом Вейса: при постукивании у наружного края глазницы по верхней веточке лицевого нерва возникает сокращение круглой мышцы века и лобной – симптом менее постоянный. Симптом Труссо – наличие его всегда свидетельствует о тетании, но отсутствие еще не исключает скрытой формы гипопаратиреоза. При положительном симптоме Труссо спустя 2-3 мин., а иногда почти сразу, в руке, перетянутой жгутом или манжеткой аппарата для измерения АД до исчезновения пульса, наступает типичное тетаническое сведение кисти с положением ее в виде "ру-

ки акушера". Появлению судорог предшествует чувство онемения и болезненности пальцев. Появление судорог при симптоме Труссо объясняется давлением на обнаруживающие повышенную чувствительность нервные стволы.

Симптом Шлезингера – для выявления этого симптома больного следует положить на спину. При быстром пассивном сгибании в тазобедренном суставе ноги больного, выпрямленной в коленном суставе, появляется судорога в разгибательных мышцах бедра с одновременной резкой супинацией стопы.

Симптом Гофмана – давление на нервный ствол вызывает парестезии, распространяющиеся в область разветвления данного нерва, в то время как в норме давление вызывает только местное ощущение – это симптом, выявляющий повышенную возбудимость чувствительных нервных волокон.

При лабораторных исследованиях выявляется характерный и постоянный симптом гипопаратиреоза – нарушение минерального обмена: гипокальциемия (норма 1.5-2.5 ммоль/л), гиперфосфатемия (норма 0.65-1.6 ммоль/л), гипокальциеурия (норма 6-11 ммоль/л/сут) и гипофосфатурия (норма 16-65 ммоль/л/сут.).

Диагноз гипопаратиреоза устанавливается на основании характерных тонических судорог симметричных групп мышц, гипокальциемии, гиперфосфатемии и положительных диагностических проб.

### **Дифференциальная диагностика**

Дифференциальный диагноз проводится с заболеваниями, при которых наблюдается тетания и гипокальциемия. Приступы судорог, кроме гипопаратиреоза, встречаются при алкалозе, вызванном обильной упорной рвотой с потерей соляной кислоты или гипервентиляцией у больных истерией. Однако при этих состояниях в отличие от гипопаратиреоза уровень кальция и фосфора в крови остается нормальным. Приступы судорог могут возникать при органическом поражении центральной нервной системы. При этом выявляется очаговая неврологическая симптоматика, и в отличие от гипопаратиреоза отсутствуют электролитные сдвиги в крови. Приступы судорог при эпилепсии, в отличие от гипопаратиреоза, сочетаются с типичным комплексом эпилептических симптомов: потерей сознания, прикусы-

ванием языка, непроизвольным мочеиспусканием и дефекацией. При эпилепсии имеются характерные изменения ЭЭГ. Судорожные приступы, подобные гипопаратиреоидным, могут развиваться при первичном гиперальдостеронизме (синдром Конна). Но при этом уровень кальция и фосфора в крови нормальный, а калия – снижен. Гипопаратиреоидные судороги следует дифференцировать от гипогликемических.

При гипогликемии имеются другие характерные симптомы: чувство голода, слабость, потливость, бледность кожных покровов, потеря сознания, связь приступа с приемом сахароснижающих препаратов, резкое снижение уровня глюкозы в крови.

Вторым симптомом, требующим дифференциальной диагностики, является гипокальциемия. Этот симптом может иметь место при нарушении всасывания кальция в кишечнике, гиповитаминозе D. Подобный механизм гипокальциемии наблюдается при желудочно-кишечных заболеваниях, сопровождающихся частым и обильным поносом (хронический энтерит, панкреатит, состояние после резекции тонкой кишки). Нарушение электролитного обмена, в отличие от гипопаратиреоза, не ограничивается гипокальциемией, а сочетается с гипокалиемией, гипомagnesемией, гипопроотеинемией. У кормящих и беременных женщин в связи с повышенной потребностью кальция может развиваться гипокальциемия и тетания. Перечисленные формы гипокальциемии, связанные с недостаточным поступлением кальция или его усиленной утилизацией, в отличие от гипопаратиреоидной тетании, сопровождаются снижением уровня фосфора в крови и повышением содержания щелочной фосфатазы. Гипокальциемия встречается также при хронической недостаточности почек на почве гломерулонефрита, поликистоза и псевдопаратиреоза (синдроме Олбрайта).

Для хронической недостаточности почек характерно нарушение азотовыделительной функции почек и отсутствие судорожных признаков. Синдром Олбрайта (описан в 1942 г.) протекает также с приступами тетанических судорог, гипокальциемией и гиперфосфатемией. Но в клинической картине этого синдрома на первый план выступают различные аномалии развития: низкий рост, ожирение, круглое, с грубыми чертами лицо, короткие

пальцы рук и ног, дистрофическое изменение зубов, снижение интеллекта.

### Лечение

Острый приступ тетании обычно купируется введением внутривенно 10-50 мл 10% раствора хлористого кальция (чаще 10-20 мл). Ввиду кратковременности эффекта (2-3 часа) рекомендуется одновременно вводить внутримышечно 40-100 ед. (2-5 мл) паратиреоидина. При тяжелом течении гипопаратиреоза суточная доза может возрасти до 100 ед.

В межприступном периоде применяются препараты кальция, паратирин, эргокальциферол (витамин D<sub>2</sub>). Надо помнить, что длительное применение паратиреоидина ограничено из-за аллергических реакций. С целью профилактики аллергии и резистентности к препарату рекомендуется проводить курс лечения в течение 1.5-2 месяцев с перерывом 3-5 месяцев. Назначают по 1-2 мл в день или через день, из препаратов кальция назначают его соли, при этом содержание кальция различное: кальция хлорид содержит 25% кальция, глюконат кальция – 9%, лактат кальция – 13%. Данные препараты выпускаются в таблетках по 0.5 г, суточная доза до 2 г в день. Кальция хлорид можно применять внутрь в виде 10% раствора по 10 мл 3 раза в день.

Глюконат кальция выпускается также в ампулах в виде 10% раствора по 10 мл и вводится внутривенно или внутримышечно. Значение в лечении имеют препараты витамина D, которые усиливают кишечную абсорбцию и реабсорбцию кальция в почечных канальцах, стимулируют его мобилизацию из костей. Наиболее эффективны препараты витамина D<sub>3</sub>: ЮН D<sub>3</sub> – ЮН холекальциферол, оксидевит, альфакальцидиол, которые выпускаются в масляном растворе в дозах 1, 0.5 и 0.25 мкг в капсулах для перорального применения, и 1.25(ОН)2D<sub>3</sub> – 1.25(ОН) 2 холекальциферол, рокалтрол, выпускаемый в тех же дозах и формах, а также в виде масляного раствора, содержащего 2 мкг/мл (0.1 мкг в 1 капле). В остром периоде суточная доза может составлять 2-4 мкг на 2 приема, поддерживающая – 0.5-1 мкг/сут.

Сохраняет определенное значение лечение витамином D<sub>2</sub> (эргокальциферол), в спиртовом (200 тыс. ЕД/мл) и масляном (200, 50, 25 тыс. ЕД/мл) растворах. В остром периоде назначают

по 200-400 тыс. ЕД/мл, поддерживающая доза – 25-50 тыс. ЕД/мл.

Широко используется лечение 0.1 % масляным раствором дигидротахистерола (тахистин, АТ-10 в капсулах), 1 мл которого содержит 1 мг дигидротахистерола. В остром периоде назначают по 1-2 мг каждые 6 ч, поддерживающая доза – 0.5-2 мл в день (подбирается индивидуально). Лечение проводят под контролем исследования уровня кальция в крови во избежание передозировки и развития гиперкальциемии, которая сопровождается полиурией, сухостью во рту, жаждой, слабостью, головной болью, тошнотой, болями в животе, запорами.

При обнаружении гиперкальциемии необходимо отменить прием препаратов кальция и уменьшить дозу или отменить препараты, повышающие его содержание в крови, а также провести лечение как при гиперкальциемическом кризе.

Для лечения гипопаратиреоза применяется диета, богатая солями кальция и магния (молоко, молочные продукты, овощи, фрукты), с ограничением фосфора (мясо). Отказ от мясных продуктов особенно необходим в период тетании. Желательно введение с пищей эргокальциферола, который содержится в рыбьем жире, сельди, печени, яичном желтке. Для купирования гипомagneзиемии при гипопаратиреозе назначают магния сульфат в 25% растворе по 10-20 мл внутримышечно, при алкалозе – аммония хлорид до 3-7 г/сут. Используют с целью симптоматической терапии седативные и противосудорожные препараты (хлоралгидрат в клизме, люминал, бромиды). При наличии ларингоспазма прибегают к интубации или трахеотомии.

Для лечения гипопаратиреоза применяется диета, богатая солями кальция и магния (молоко, молочные продукты, овощи, фрукты), с ограничением фосфора (мясо). Отказ от мясных продуктов особенно необходим в период тетании. Желательно введение с пищей эргокальциферола, который содержится в рыбьем жире, сельди, печени, яичном желтке. Для купирования гипомagneзиемии при гипопаратиреозе назначают магния сульфат в 25% растворе по 10-20 мл внутримышечно, при алкалозе – аммония хлорид до 3-7 г/сут. Используют с целью симптоматической терапии седативные и противосудорожные препараты (хлоралгид-

рат в клизме, люминал, бромиды). При наличии ларингоспазма прибегают к интубации или трахеотомии.

### **Гиперпаратиреоз . Этиология . Патогенез**

Гиперпаратиреоз (ГПТ, фиброзно-кистозная остеодистрофия, болезнь Реклингхаузена) – заболевание, связанное с патологической гиперпродукцией паратиреоидного гормона (ПТГ) гиперплазированными или опухолево-измененными околощитовидными железами.

По данным большинства авторов, ГПТ встречается с частотой 1 : 1000 человек, женщины болеют в 2-3 раза чаще, чем мужчины. ГПТ бывает преимущественно у людей 20-50 лет. Дети, юноши и старики болеют им редко. Однако имеются случаи врожденного первичного ГПТ.

С целью скрининга на ГПТ исследовали уровень кальция сыворотки у 50000 людей; было обнаружено несколько десятков сывороток с повышенным содержанием кальция. Сравнительно недавно стало известно, что встречается первичный гиперпаратиреоз и с нормокальциемией.

#### **Этиология и патогенез**

Выделяют первичный, вторичный и третичный гиперпаратиреоз (ГПТ).

При *первичном* ГПТ (I ГПТ) гиперпродукция ПТГ, как правило, связана с развитием автономно-функционирующей аденомы ОЩЖ (паратиреоидаденомы), реже – двух или нескольких аденом, с диффузной гиперплазией или раком ОЩЖ. *Вторичный* гиперпаратиреоз (II ГПТ) – это реактивная гиперпродукция ПТГ гиперфункционирующими и/или гиперплазированными ОЩЖ в условиях длительной гиперфосфатемии и недостаточности 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> при хронической почечной недостаточности; хронической гипокальциемии при заболеваниях желудочно-кишечного тракта с нарушением всасывания (синдром мальабсорбции). *Третичный* гиперпаратиреоз (III ГПТ) – состояние, связанное с развитием аденомы ОЩЖ и ее автономным функционированием в условиях длительного II ГПТ (по принципу «гиперфункция-гиперплазия-опухоль»). При I и III ГПТ происходит нарушение

обратной связи между уровнем кальция в сыворотке крови и избыточной секреции ПТГ.

В 1891 г. патологоанатомом F. Recklinghausen дано классическое описание распространенной остеодистрофии, сопровождающейся образованием в костях кист и бурых опухолей, и их гистологическая характеристика. Хотя F. Recklinghausen ошибочно считал их результатом хронического воспалительного процесса, несомненно, что из этих элементов складывается клиническая и морфологическая картина гиперпаратиреоидной остеодистрофии.

Значение гиперфункции ОЦЖ в развитии костных изменений обосновано классическими исследованиями А. В. Русакова (1924-1959), в которых показано, что при ГПТ резко ускоряется процесс разрушения костного вещества, который сочетается с замещением жирового костного мозга фиброзной и гигантоклеточной тканью и образованием новой костной ткани (остеобластическим путем). При этом скорость ее восстановления отстает от скорости резорбции, что объясняет развитие остеопороза.

Гигантоклеточные разрастания (эпулиды) состоят из клеток, которые обладают функцией остеобластов и остеокластов, поэтому их называли остеокластомами (G. Lievre) или остеобластокластомами (А.В. Русаков). Причины образования кистозных элементов при ГПТ до конца не ясны. Это полости, содержащие коричневатую жидкость и мукоидные вещества. Они могут быть одиночными или множественными, типа «мыльной пены». Их рассматривают как проявление кровоизлияний или дегенеративных изменений в костной ткани. Известно, что существует прямой переход кровеносных сосудов костей в губчатые пространства между клетками костных опухолевых разрастаний, где образуется русло по типу первичного кровоснабжения эмбриональной мезенхимы. Эта особенность питания обуславливает отложение в них гемосидерина с образованием бурой окраски опухолей.

При ГПТ рассасывание кости идет нормальным (остеокластическим) путем. Происходит новообразование (с появлением нормальных остеобластов и образованием остеоида) молодой, еще слабоминерализованной кости, в структуре которой имеется меньшее количество кальция, чем было в старой зрелой кости. Гиперкальциемия, столь характерная для ГПТ, с этой точки зре-



ния – вторичное легко уловимое биохимически явление. В обычных условиях перестройка костной ткани совершается гармонично, с сохранением естественной структуры кости. При ГПТ этот процесс является проявлением резчайшего ускорения нормально существующей и постоянно действующей смены костных регенераций. Перестройка дезорганизуется. Вследствие обеднения кальцием кости делаются мягкими, гибкими; под влиянием нагрузки легко возникают искривления и патологические переломы.

Почечные изменения при ГПТ включают в качестве одного из ранних проявлений полиурию с гипоизостенурией и жажду. В патогенезе этих симптомов, несомненно, влияние повышенного выведения кальция с мочой. Его избыток повреждает эпителий почечных канальцев, усиливая выделение воды. Следует помнить, что идиопатическая гиперкальциурия (без гиперкальциемии) тоже протекает с полиурией. Также известно, что ГПТ усиливает выведение воды почками. Доказано, что при ГПТ происходит снижение чувствительности почечных канальцев к антидиуретическому гормону (АДГ). Механизм этого эффекта недостаточно ясен.

Причиной упорного рецидивирующего нефролитиаза с частым образованием двусторонних множественных или кораллоподобных камней в 10-15 % случаев является ГПТ. Образование камней в почках связано с гиперкальциемией и гиперкальциурией, причем, скорость развития и выраженность нефролитиаза не всегда параллельны степени костной деструкции. При ГПТ камни бывают обычно оксалатными, оксалатно-фосфатными и фосфатными, реже встречаются образования, состоящие из уратов.

Важнейшим проявлением почечной патологии при ГПТ является импрегнация почечной паренхимы солями кальция – нефрокальциноз. По мнению О. В. Николаева и В. Н. Таркаевой (1974), это – проявление далеко зашедшего поражения дистальных отделов почечных канальцев, когда конгломераты кальциевых солей блокируют просвет канальцев и, увеличиваясь в размере, становятся видны в паренхиме почек рентгенографически. При этом возникает и прогрессирует хроническая почечная недостаточность, сопровождающаяся почечной артериальной ги-

пертензией, практически необратимой даже в условиях устранения ГПТ.

Для гиперпаратиреоза характерно развитие язвенной болезни с преимущественным поражением двенадцатиперстной кишки, реже – пищевода, желудка и тонкой кишки. Генез язвенной болезни при ГПТ не установлен. По-видимому, важную роль в возникновении паратиреоидных язв играет гиперкальциемия с артериосклерозом и кальцификацией сосудов в широком плане и, в частности, сосудов желудка, а также двенадцатиперстной кишки, с нарушением кровоснабжения и трофики слизистой оболочки. Не исключается и непосредственное действие ПТГ на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (в эксперименте при введении ПТГ отмечены геморрагии, некрозы, повышение секреции желудочного сока с увеличением содержания пепсина и соляной кислоты), хотя предположение о доминирующей роли гиперсекреции желудочного сока с повышенным содержанием в нем соляной кислоты подтверждено не всеми авторами.

## **Гиперпаратиреоз . Классификация . Клиника**

### **Клинико-патогенетическая классификация ГПТ**

Приводим клинико-патогенетическую классификацию, основанную на классификации О. В. Николаева и В. Н. Таркаевой (1974).

#### **I. Гиперпаратиреоз первичный**

##### **1. По патогенезу:**

- гиперфункционирующая аденома (аденомы);
- гиперплазия ОЦЖ;
- гиперфункционирующая карцинома ОЦЖ;
- множественная эндокринная неоплазия I типа с гиперпаратиреозом (синдром Вермера);

множественная эндокринная неоплазия II типа с гиперпаратиреозом (синдром Сиппла).

2. По клиническим особенностям:

- костная форма:
  - остеопоротическая,
  - фиброзно-кистозный остеит,
  - «педжетоидная»;
- висцеропатическая форма:
  - с преимущественным поражением почек,
  - желудочно-кишечного тракта,
  - нервно-психической сферы;
- смешанная форма.

3. По течению:

- острый;
- хронический.

II. Гиперпаратиреоз вторичный (вторичная гиперфункция и гиперплазия ОЦЖ при длительной гипокальциемии и гиперфосфатемии).

1. Почечная патология:

- хроническая почечная недостаточность;
- тубулопатия (типа Олбрайта—Фанкони);
- почечный рахит.

2. Кишечная патология:

- синдром нарушенного кишечного всасывания.

3. Костная патология:

- остеомалация сенильная;
- пуэрперальная;
- идиопатическая;
- болезнь Педжета.

4. Недостаточность витамина D:

- заболевания почек;
- печени;
- наследственные ферментопатии.

5. Злокачественные заболевания: миеломная болезнь.

### III. Гиперпаратиреоз третичный.

Автономно функционирующая аденома (аденомы) ОЩЖ, развивающаяся на фоне длительно существующего вторичного гиперпаратиреоза.

### IV. Псевдогиперпаратиреоз.

Продукция ПТГ опухолями непаратиреоидного происхождения.

#### **Клиническая картина**

ГПТ развивается, как правило, медленно и постепенно. Клиническая картина ГПТ многообразна.

Клинические проявления первичного гиперпаратиреоза:

1. ЦНС (утомляемость, слабость, головная боль, депрессия, нарушение памяти, деменция, психоз, кома).
2. Мышцы и суставы (миопатия, подагра, псевдоподагра, хондрокальциноз, эрозивный артрит).
3. Глаза (катаракта, отложение кальция в поверхностных слоях роговицы и передней пограничной пластинке).
4. Сердечно-сосудистая система (артериальная гипертензия, аритмии, обызвествление сердца и сосудов).
5. ЖКТ (язвенная болезнь (язвы локализуются преимущественно в двенадцатиперстной кишке), желудочно-пищеводный рефлюкс, желчнокаменная болезнь, запор).
6. Почки (полиурия и жажда, снижение концентрационной способности почек, мочекаменная болезнь, нефрокальциноз, почечный канальцевый ацидоз).
7. Скелет (остеопороз, костные кисты, бурые опухоли, остеосклероз, остеомаляция).
8. Прочие проявления (анемия, лихорадка).

Ранними симптомами (в зависимости от преобладающего характера поражения) могут быть изменения терапевтического (преимущественно желудочно-кишечного), урологического, травматического, ревматологического, стоматологического, нервно-психического характера. Неопределенность жалоб в начальном периоде ГПТ приводит у абсолютного большинства больных к неправильной или запоздалой диагностике.

Первыми проявлениями заболевания обычно являются общая и мышечная слабость, быстрая утомляемость. Появляются слабость и боли в отдельных группах мышц, особенно нижних конечностей. Становится трудно ходить (больные спотыкаются, падают), вставать со стула (необходима опора на руки), входить в трамвай, автобус, развивается утиная походка и разболтанность в суставах, ощущаются боли в стопах (плоскостопие) из-за мышечной релаксации. Все эти проявления связаны с гиперкальциемией, которая вызывает снижение нервно-мышечной возбудимости и мышечную гипотонию. Больные из-за резкой слабости прикованы к постели иногда еще до появления переломов. Кожа землистого оттенка, сухая.

Одними из ранних признаков ГПТ являются жажда и полиурия со снижением относительной плотности мочи. Эти явления часто расцениваются как несахарный диабет. Однако попытки лечения антидиуретическими препаратами (питуитрин, адиурекрин, адиуретин) безуспешны. Этот синдром обусловлен нарушением почечной реабсорбции воды в связи с нечувствительностью почечных канальцев к антидиуретическому гормону из-за повреждения канальцев массивной кальциурией.

Часто развивается похудание, связанное с резкой потерей аппетита, тошнотой, рвотой, полиурией, обезвоживанием, снижение массы тела может достигать 10-15 кг за 3-6 мес. болезни.

Очень характерны для ранних стадий ГПТ расшатывание и выпадение здоровых зубов, что объясняется остеопорозом челюстей и деструкцией lamina dura альвеол, а также развитие эпюлидов челюстей – кистозных образований паратиреоидного происхождения, содержащих обычно гигантоклеточную или фиброретикулярную ткань или бурую жидкость.

Одним из ранних признаков ГПТ является боль в пораженных участках скелета, особенно в стопах, в области трубчатых костей, связанная с ходьбой, переменой положения, пальпацией измененных участков. В более поздних стадиях ГПТ доминируют деформация скелета, частые переломы, возникающие при минимальной неадекватной травме (патологические переломы). Изменяется конфигурация грудной клетки, таза, позвоночника, конечностей. Из-за деформаций конечностей и компрессионных переломов позвонков больные уменьшаются в росте на 10-15 см и бо-

лее. Переломы при ГПТ менее болезненны, чем у здоровых людей. Заживление происходит медленнее, с образованием крупных прочных мозолей, поэтому повторных переломов в одном и том же месте не бывает. Деформации скелета связаны с неправильным заживлением переломов, образованием ложных суставов, а также с искривлениями в связи с недостаточной механической прочностью костей.

В.В. Хворов (1940) выделяет 3 вида гиперпаратиреоидной остеодистрофии: остеопоротический, «педжетоидный» типы и фиброзно-кистозную (классическую) форму.

При гиперпаратиреоидной остеодистрофии остеопороз распространенный, рентгенологически характеризуется равномерной зернистостью, мелконоздреватым «милиарным» рисунком. При его прогрессировании резко истончается кортикальный слой костей, утрачивается рентгенологический рисунок костной структуры, появляются костные кисты, которые, увеличиваясь, деформируют кость, вызывая локальные вздутия, выпячивания. Встречаются также кисты с множественными перемычками (типа «мыльных пузырей»). Они содержат гигантоклеточную или фиброретикулярную ткань, иногда импрегнированную гемосидерином. Это – «бурые» опухоли. Кости деформированы, изогнуты, имеются патологические переломы, нередко множественные. Наиболее часто переломы бывают в трубчатых костях, ребрах, позвонках. Резко деформируются кости таза, приобретая форму «карточного сердца», бедренная кость – «пастушьей палки», грудная клетка похожа на колокол, позвонки (чаще грудные и поясничные) – на «рыбьи», развиваются деформации позвоночника (кифозы, сколиозы, кифосколиозы). В суставах возникают изменения по типу деформирующего артроза. Классическая фиброзно-кистозная форма гиперпаратиреоидной остеодистрофии и деформация в виде «пастушьей палки» с периостальной реакцией правой бедренной кости.

Характерны явления субпериостальной резорбции – поднадкостничного рассасывания костного вещества, чаще всего – в концевых фалангах костей, реже – в области акромиального конца ключицы, верхних краев ребер. Исчезает кортикальный слой зубных альвеол. Патогномоничны эпюлиды верхней и нижней челюстей. В области свода черепа на фоне остеопороза иногда

встречаются участки перестройки с пятнистым склерозом («педжетоидного» типа). ГПТ вызывает разнообразные изменения внутренних органов. В связи с этим, кроме костной формы, выделяют также висцеропатическую и смешанную формы заболевания. Однако такое разделение условно и отражает лишь наиболее яркие, преобладающие в период обследования у конкретных больных проявления болезни.

Среди почечных проявлений ГПТ, кроме полиурии с гипозостенурией, часто отмечается щелочная реакция мочи, что связано с вызываемой паратгормоном относительной неспособностью почек выделять ионы водорода. Позднее доминируют нефрокальциноз, прогрессирующая хроническая почечная недостаточность и уремия, которые являются следствием дальнейших стадий поражения нефрона и, как правило, необратимы. Изменениями в почках обуславливается и нередко сопровождающая ГПТ артериальная гипертензия. Камнеобразование в мочевых путях – распространенное явление ГПТ и встречается почти у 1/4 больных. Оно может быть следствием и гиперкальциурии. Камни бывают двусторонними, множественными, часто массивными, со склонностью к рецидивированию.

Камни при гиперпаратиреοидном нефролитиазе почти всегда рентгеноконтрастны и выявляются при обзорных снимках мочевой системы. Они могут быть различной формы, характерны «коралловые» камни, заполняющие всю чашечно-лоханочную систему почки. Отложение солей кальция в канальцевой системе (нефрокальциноз) имеет также характерную рентгенологическую картину – корзиноподобную тень почек.

Распространенный нефрокальциноз – проявление тяжелого поражения почек, сопровождающееся прогрессирующей почечной недостаточностью, часто с неблагоприятным прогнозом. Следует отметить, что почечная недостаточность и нефролитиаз могут прогрессировать после удаления аденомы ОЩЖ, т.е. после устранения ГПТ.

Желудочно-кишечная симптоматика заболевания складывается из тошноты, иногда рвоты, снижения аппетита, метеоризма, запоров. При острой гиперкальциемии возникают боли в животе с различной иррадиацией. Характерны и органические поражения желудочно-кишечного тракта: пептические язвы с локализацией в

двенадцатиперстной кишке, реже – в других отделах кишечника, в желудке, пищеводе, протекающие с высоким уровнем желудочной секреции, с кровотечением, частыми обострениями и рецидивами. Встречаются множественные язвы различной локализации, глубокие каллезные язвы, эрозивные гастриты и энтероколиты.

Нередки заболевания поджелудочной железы (панкреатит, панкреокалькулез, панкреокальциноз), калькулезный холецистит. Течение этих заболеваний при ГПТ не отличается от обычного. Интересно, что при панкреатите снижается уровень кальция в сыворотке крови, возможно, в связи с действием глюкагона, выделяемого при панкреатите в избыточном количестве.

Для ГПТ характерны изменения ЭКГ – укорочение интервала ST. Неврологическая симптоматика складывается из симптомов снижения нервно-мышечной возбудимости, понижения сухожильных рефлексов и вторичных радикулярных синдромов на фоне компрессионных изменений в позвоночнике. Психические нарушения при ГПТ многообразны – это быстрая психическая истощаемость, раздражительность, плаксивость, сонливость днем. У одних больных наблюдается депрессия, у других психическое возбуждение, особенно выраженные при гиперпаратиреоидном кризе.

Патогномоничны для ГПТ изменения обмена кальция и фосфора гиперкальциемия с гиперкальциурией, гипофосфатемия с непостоянным уровнем выделения фосфора с мочой, высокая активность щелочной фосфатазы. Последнее отражает активность остеобластического процесса в костях скелета. Прямым показателем активности ОЩЖ является исследование в крови ПТГ.

Тяжелым осложнением ГПТ является гиперпаратиреоидный гиперкальциемический криз – состояние резкого и быстрого повышения кальция в крови в связи с гиперпродукцией ПТГ. Угрожающее жизни больного состояние возникает, когда его уровень достигает 3,5-5 ммоль/л (14-20 мг%). Факторами, провоцирующими развитие гиперпаратиреоидного криза, являются спонтанные патологические переломы костей, инфекции, интоксикации, иммобилизация, беременность, дегидратация, богатая кальцием диета, прием антацидных и ощелачивающих препаратов. Гиперпаратиреоидный криз развивается внезапно. Появляются тошно-



та, неукротимая рвота, жажда, боли в мышцах и суставах, острые боли в животе неясной локализации («острый живот»), подъем температуры тела до 40°C, нарушение сознания. Могут возникнуть кальциевые метастазы в мягкие ткани, в легкие, в мозг и почки. В связи с резкими спазмами в органах брюшной полости возможно возникновение кровотечения, перфорации язв, панкреатита и т.п., что требует хирургического наблюдения.

Во время криза может усиливаться почечная недостаточность с переходом в картину уремической комы (олигурия, повышение уровня мочевины, креатинина, остаточного азота, резкая задержка фосфата). Прогрессируют нарушения психики, которые могут протекать двояко – с сонливостью, заторможенностью, развитием ступора или, наоборот, с резким возбуждением, галлюцинациями, бредом, судорогами. При гиперкальциемическом кризе может развиваться сердечно-сосудистая недостаточность, коллапс, отек легких, инфаркт легких и почек, тромбоз магистральных сосудов. На ЭКГ – укорочение интервала ST, уплощение или инверсия зубца T во II и III отведениях. В крови резко повышено содержание кальция, снижено содержание фосфора, магния и калия. При развитии острой почечной недостаточности содержание фосфора может повыситься.

Прогноз зависит от своевременности диагностики и лечения, однако летальность высока и составляет 50-60 %.

## **Гиперпаратиреоз . Диагностика . Дифдиагностика**

### **Диагноз ГПТ**

Диагностика гиперпаратиреоза, особенно в ранних стадиях заболевания, трудна. Она основана на оценке анамнеза, клинических, рентгенологических, биохимических и гормональных показателей. Патогномоничными клиническими признаками являются изменения органа зрения – обызвествления в области век, кератопатия.

Важные сведения для диагностики ГПТ дает рентгенологический метод исследования. Для характеристики состояния скелета в динамике используется повторная рентгенография костей с

рентгеноконтрастами стандартной плотности, сканирование скелета с  $^{131}\text{J}$ -дифосфонатами, а также  $\gamma$ -фотонная абсорбциометрия.

Основу гиперпаратиреоза составляют нарушения фосфорно-кальциевого обмена. Изучение биохимических показателей выявляет повышение содержания кальция в сыворотке крови, это важнейший признак для ГПТ. Нормальным считается уровень кальция 2,25-2,75 ммоль/л (9-11,5 мг%). При ГПТ он повышен до 3-4 ммоль/л, а в условиях гиперпаратиреоидного криза – до 5 ммоль/л и более. Иногда встречаются больные с нормокальциемическим ГПТ. Однако у большинства из них снижение содержания кальция в сыворотке крови наступает в поздних стадиях болезни и объясняется нарушением функции почек, прогрессирующим уровнем фосфата в сыворотке (из-за снижения его клиренса), что является плохим прогностическим признаком. Активной фракцией кальция сыворотки является ионизированный кальций. Его уровень составляет 1,12-1,37 ммоль/л. Эта фракция наибольшего биологического значения, примерно столько же кальция находится в связанном состоянии (преимущественно с альбумином, в меньшей степени – с глобулинами).

При оценке содержания общего кальция в сыворотке крови следует вносить поправку в зависимости от уровня альбумина при содержании альбумина в сыворотке менее 40 г/л к определяемому уровню общего кальция (в ммоль/л) добавляют 0,1 ммоль/л на каждые недостающие 6 г/л вещества. И, наоборот, при его содержании более 40 г/л отнимают 0,1 ммоль/л кальция на каждые избыточные 6 г/л альбумина.

Например, общий кальций в сыворотке 2,37 ммоль/л, альбумин 34 г/л, поправка –  $(2,37 \pm 0,1) = 2,47$  ммоль/л, кальций в сыворотке 2,64 ммоль/л, альбумин 55 г/л, поправка –  $(2,64 \pm 0,25) = 2,39$  ммоль/л, кальций в сыворотке 2,48 ммоль/л, альбумин 40 г/л, поправки не требуется. Это имеет особенно важное значение в условиях диспротеинемии. Активность связывания кальция с белками сыворотки зависит от рН и снижается в условиях ацидоза. При первичном ГПТ повышение концентрации хлоридов и ацидоз наблюдаются у 85-95% и 67 % больных, соответственно.

Для гиперпаратиреоза характерна усиленная кальциурия (норма – 200-400 мг/сут). Содержание фосфора в сыворотке при ГПТ снижено и возрастает только при развитии хронической по-

чечной недостаточности Экскреция фосфора с мочой – величина непостоянная (и у здоровых людей, и при ГПТ) и четкого диагностического значения не имеет.

Важным биохимическим показателем при ГПТ является изучение активности щелочной фосфатазы. Основная активность этого фермента характеризует интенсивность обменных процессов в костной ткани (костная фракция фермента). Наиболее высокие показатели активности (в норме 139-361 ммоль/л) определяются при фиброзно-кистозном остеоите (по сравнению с остеопоротической и тем более – висцеропатической формами). Показателями активности деструктивного процесса в органической матрице кости являются содержание в крови сиаловых кислот и оксипролина, а также интенсивность выделения последнего с мочой. Оксипролин является продуктом деградации коллагена, уровень сиаловых кислот отражает интенсивность деструкции мукополисахаридов костной матрицы.

Прямым и более информативным методом диагностики является определение в крови уровня ПТГ, который при ГПТ всегда повышен. По нашим данным, I ГПТ протекает с увеличением содержания ПТГ в 8-12 раз по сравнению с верхней границей нормы и достигает 5-8 нг/мл и более.

Для диагностики ГПТ применяются функциональные тесты, позволяющие оценить степень автономии функционирования ОЩЖ. Большинство из них у здоровых людей и при отсутствии автономных аденом ОЩЖ вызывают повышение уровня ПТГ в крови, а при наличии аденомы существенно не изменяют и без того исходно повышенной активности секреции ГПТ:

- 1) с инсулиновой гипогликемией: инсулин в дозе 0,05 ЕД/кг (вводят внутривенно) вызывает в течение 15 мин повышение уровня ПТГ до 130 % по сравнению с базальным его содержанием;
- 2) с адреналином: в дозах 2,5-10 мкг/мин он повышает уровень ПТГ. Сведения об эффекте норадреналина на секрецию паратгормона противоречивы;
- 3) с секретинном: у здоровых резко повышается уровень ПТГ, не изменяя содержания кальция в крови, вероятно, в связи с кратковременностью действия;
- 4) с кальцитонином: повышает уровень ПТГ и снижает содержание кальция у здоровых людей; повышает уровень первого и

снижает (но не до нормы) содержание второго при первичном ГПТ (уровень ПТГ не изменяется только при очень резком его исходном повышении и наличии аденомы ОЩЖ с полной автономией). При гиперкальциемии другой этиологии кальцитонин не влияет на содержание ПТГ в крови, что позволяет дифференцировать ГПТ от других форм гиперкальциемии;

- 5) определение остеокальцина – костного белка, содержащего  $\gamma$ -карбоксиглутаминовую кислоту (костный Глу-протеин) в сыворотке и  $\gamma$ -карбоксиглутаминовую кислоту ( $\gamma$ -Глу) в моче, отражающих повышенную резорбцию костной ткани и являющихся биохимическими маркерами I ГПТ.

С целью топической диагностики используют следующие виды исследования.

Неинвазивные методы:

- 1) рентгенография (томография) за грудного пространства с контрастированием пищевода бариевой взвесью (проба Рейнберга-Земцова), которая позволяет обнаружить аденомы ОЩЖ, прилегающие к пищеводу, диаметром не менее 1-2 см;
- 2) радиоизотопное сканирование ОЩЖ с  $^{158}\text{Se}$ -метионином, обладающим способностью активно накапливаться в ОЩЖ. Для блокирования также достаточно высокого включения  $^{158}\text{Se}$ -метионина в щитовидную железу, мешающего обнаружению паратиреоаденом; исследование проводят на фоне подавления функции щитовидной железы трийодтиреоном. Для повышения активности ОЩЖ до пробы назначают диету с пониженным содержанием кальция;
- 3) ультразвуковое исследование (сонография) – метод высокочувствительный и специфичный;
- 4) компьютерная томография (томоденситометрия);
- 5) термография.

Инвазивные методы:

- 1) селективная ангиография с контрастными веществами и красителями. Наиболее предпочтителен 1 % раствор толуидинового синего в 5 % растворе глюкозы;
- 2) катетеризация вен с селективным забором крови для определения ПТГ.

## Дифференциальный диагноз ГПТ

ГПТ – это заболевание с полиморфной симптоматикой, вовлекающее различные органы и системы организма. Оно может протекать под «масками» системных костных заболеваний генетического и обменного характера, имитировать хроническую почечную недостаточность, мочекаменную болезнь, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатит, несахарный диабет и др. Наиболее сложна дифференциальная диагностика ГПТ с костными заболеваниями.

Фиброзная дисплазия – врожденное заболевание, проявляющееся с детства, в то время как ГПТ чаще поражает людей среднего возраста. Протекает с изменениями одной (монооссальная форма) или нескольких костей (полиоссальная форма), встречаются случаи с поражением костей одной половины тела. Очаги этого заболевания рентгенологически напоминают паратиреоидные кисты, но располагаются они на фоне неизмененного скелета. Нарушения общего состояния больного, грубых изменений кальциево-фосфорного обмена обычно не наблюдается.

Сочетание фиброзной дисплазии с ранним половым и физическим развитием и «кофейного» цвета пятнами на коже (преимущественно у девочек) составляет картину синдрома F. Albright. В 1978 г. S. Fankoni и S. Prader у больных с этим синдромом обнаружили нечувствительность к ПТГ как при псевдогипопаратиреозе I типа.

Болезнь Педжета (деформирующий, «обезображивающий» остеит или остеодистрофия) представляет трудности в дифференциальной диагностике, особенно с «педжетоидной» формой ГПТ. Это заболевание неясной природы, характерное для людей пожилого и старческого возраста, приводящее к активной деструкции и интенсивному преобладающему обновлению костной ткани. Начинается бессимптомно и с легких болей в костях на фоне хорошего общего состояния. Содержание кальция и фосфора в крови не изменено, уровень щелочной фосфатазы повышен, нет общего остеопороза. Наоборот, перестроенная кость имеет множественные участки уплотнения с характерным «ватным» рисунком. Различна при этих заболеваниях и преобладающая локализация поражения. При болезни Педжета чаще изменены череп

и подвздошные кости, почечные функции не нарушены. Нет склонности к нефролитиазу.

Несовершенный остеогенез – генетическое заболевание, выявляющееся в детском возрасте. По характерному цвету склер его называют «синдромом голубых склер». В большинстве случаев протекает с патологической ломкостью костей, развитием на их месте пышных костных мозолей, низкорослостью. Встречаются пороки развития костей, повышенная подвижность суставов, тугоухость. Общее состояние больных существенно не изменяется. Биохимические сдвиги наблюдаются лишь эпизодически, однако функциональные тесты могут дать те же показатели, что и при ГПТ.

При злокачественных опухолях разных органов с метастазами в кости метастатический процесс в костях приводит к развитию патологических переломов и компрессионных переломов позвонков. Рентгенологически выявляются четко очерченные очаги просветления на фоне неизменной костной структуры. Уровень кальция и фосфора в сыворотке обычно нормальный, но содержание кальция может быть и повышено. Следует учитывать способность некоторых видов опухолей эктопически продуцировать ПТГ или пептиды с ПТГ-подобной активностью (псевдогиперпаратиреоз) и простагландины, которые вызывают гиперкальциемию. Гиперкальциемическим действием обладают также некоторые цитостатические препараты. Заболевания системы крови также могут протекать с гиперкальциемией (например, хронические лейкозы).

Важным является дифференциальный диагноз с миеломной болезнью (плазмоцитомой, болезнью Калера-Рустичко), которая имеет множество сходных признаков с ГПТ: уменьшение костной массы, кистоподобные просветления в костях, гиперкальциемия. Отличием является острота процесса при миеломной болезни, увеличенная СОЭ, наличие белка Бенс-Джонса (при секретирующей миеломе легких цепей) в моче, парапротеинемия, наличие М-градиента при электрофорезе.

## Гиперпаратиреоз . Лечение

### Лечение

Основным видом лечения первичного и третичного ГПТ является хирургическое вмешательство – удаление паратиреоаденомы или нескольких аденом. Особенно необходима операция (по экстренным показаниям) при развитии гиперпаратиреоидного криза. При вторичном ГПТ хирургическое вмешательство показано при сочетании стойкого повышения ПТГ и кальция крови, нарушении соотношения кальция и фосфора, наличии нарушений обмена в костной ткани, появлении кальцификации мягких тканей. При хирургическом лечении первичного гиперпаратиреоза, обусловленного раком ОЩЖ (4,5-5 % случаев), необходимо удаление опухоли вместе с прилегающей долей щитовидной железы. При ГПТ, связанном с гиперплазией ОЩЖ, показано субтотальное или полное их удаление (в последнем случае желательна их внутримышечная имплантация). Типичным послеоперационным осложнением является стойкий гипопаратиреоз (2-3 % наблюдений) и преходящий гипопаратиреоз.

Консервативное лечение до операции направлено на снижение уровня кальция в крови. Больным ГПТ необходимо назначать диету с повышенным количеством фосфатов и уменьшенным содержанием кальция. При остром ГПТ проводится капельное вливание изотонического раствора натрия хлорида (до 3-4 л/сут) для повышения клубочковой экскреции кальция. При отсутствии почечной недостаточности и обезвоживании внутривенно капельно вводят фуросемид (лазикс) по 80-100 мг через каждые 2-3 ч в сочетании с натрием и калием хлоридом и 5 % раствором глюкозы для форсирования экскреции кальция. Следует помнить, что для этих целей нельзя применять тиазидовые диуретики, так как они уменьшают экскрецию кальция и усиливают гиперкальциемию. Лечение диуретиками проводят под контролем уровня калия в крови (опасность гипокалиемии), других электролитов, применяют антагонист кальция – магния сульфат по 10 мл 25 % раствора внутримышечно. Для связывания кальция при отсутствии почечной недостаточности внутривенно вводят 2,5 % раствор натрия цитрата (до 250 мл капельно) или натрий-калий фосфатный буфер:

$\text{Na}_2\text{HPO}_4$  – 81 ммоль (11,583 г);  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  – 19 ммоль (2,622 г). 5 % раствор глюкозы – до 1000 мл (вместо раствора глюкозы можно добавить 1 л дистиллированной воды), pH 7,4.

В 1 л этого состава – 100 ммоль (3,18 г) атомарного фосфора, его вводят внутривенно в течение 8-12 ч. При необходимости состав можно применять повторно через 24 ч. Перорально дают:

$\text{Na}_2\text{HPO}_4$  – 3,6 г;  $\text{Na}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  – 1 г; 6 мл фруктового сиропа / 60 мл воды. Эта пропись содержит 6,5 ммоль фосфора (0,203 г).  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  можно применять перорально, в капсулах по 1,5 г (до 12-14 г в сутки).

Для повышения фиксации кальция в костях при кризе применяют кальцитрин по 10-15 ед. внутривенно, капельно или по 5 ед. внутримышечно каждые 8 ч – под контролем уровня кальция в крови. Вводят глюкокортикоиды (гидрокортизон – до 100-150 мг/сут) для уменьшения реакции организма на метаболический стресс и подавления всасывания кальция в кишечнике; дифосфонаты. В качестве антагониста ПТГ при отсутствии эффекта от других препаратов у больных без почечной и печеночной недостаточности может быть использован митрамицин в дозе 25 мкг/кг массы тела внутривенно. По показаниям проводят перитонеальный диализ или гемодиализ с бескальциевым диализатом. При остром ГПТ кризе назначают симптоматическую кардиальную терапию, ведут борьбу с дегидратацией [Потемкин В. Н., 1984]. После удаления паратиреоаденомы или нескольких аденом нередко развивается тетания, лечение которой проводится по общим принципам.

Для быстрого восстановления костной структуры после операции рекомендуется обогащенная кальцием диета, препараты кальция (глюконат, лактат), витамин  $\text{D}_3$ , анаболические стероиды, лечебная физкультура, массаж, электрофорез с кальция фосфатом на участки скелета с наибольшей декальцинацией.

В случае невозможности оперативного лечения в связи с наличием сопутствующих заболеваний или при отказе больных от операции проводится длительное консервативное лечение.

Главные недостатки медикаментозного лечения: невозможность прогнозировать течение болезни, невозможность предупредить прогрессирующую потерю массы костей, возрастание риска переломов. На совещании по гиперпаратиреозу, проведен-



ном Национальным институтом здоровья США в 1991 г., были приняты следующие рекомендации:

1. Если нет противопоказаний, предпочтительным методом лечения первичного гиперпаратиреоза всегда является хирургическое вмешательство. Оно показано в первую очередь больным моложе 50 лет.

2. Медикаментозное лечение может быть назначено больным старше 50 лет с умеренной гиперкальциемией, нормальной или незначительно сниженной массой костей и нормальной или незначительно нарушенной функцией почек.

### ***Хирургическое лечение***

#### **1. Показания**

- Клинические проявления гиперкальциемии.
- Концентрация общего кальция в сыворотке на 0,25-0,4 ммоль/л превышает норму, установленную в данной лаборатории для данной возрастной группы.
- Гиперкальциемические кризы в анамнезе (например, на фоне дегидратации или сопутствующих заболеваний).
- Снижение СКФ более чем на 30% по сравнению с нормой, установленной в данной лаборатории для данной возрастной группы.
- Мочекаменная болезнь, подтвержденная рентгенографически.
- Снижение массы костей более чем на 2 стандартных отклонения от возрастной нормы.
- Суточная экскреция кальция > 10 ммоль.
- Возраст < 50 лет.
- Невозможность длительного наблюдения за больным.

2. Радикальное лечение – удаление всех паращитовидных желез с немедленной аутотрансплантацией части измельченной паратиреоидной ткани в мышцы предплечья. Паратиреоэктомию приводит к излечению в 90-95% случаев. У большинства больных в 1-2 сутки после операции наблюдается бессимптомная гипокальциемия.

#### ***Осложнения:***

- Синдром голодных костей – тяжелая преходящая гипокальциемия, обусловленная быстрым захватом кальция остео-

бластами. Чаще всего встречается после операции у больных с тяжелой гиперкальциемией.

- Стойкий гипопаратиреоз.
- Повреждение возвратного гортанного нерва.

3. Паллиативное лечение. При гиперплазии или аденоме одной железы удаляют только пораженную железу, проводят биопсию остальных желез и исследуют замороженные срезы. Паллиативные операции сложнее, чем радикальные, поскольку необходимо обеспечить нормальное кровоснабжение оставшихся желез. Поэтому эти операции должен проводить хирург, имеющий большой опыт лечения гиперпаратиреоза.

### *Другие инвазивные методы лечения*

1. В одном специализированном центре удалось добиться излечения первичного гиперпаратиреоза путем инъекции больших количеств рентгеноконтрастных средств в артерии, питающие паращитовидные железы.
2. В нескольких центрах применяли чрескожное введение этанола в аденому паращитовидной железы под контролем УЗИ. Такое лечение сопровождалось различными осложнениями, в частности – повреждением возвратного гортанного нерва.
3. Медикаментозное лечение назначают после безуспешной операции, при противопоказаниях к операции или отказе больного от операции.
  - Фосфаты (в пересчете на фосфор) назначают в дозах 0,5-3 г/сут. Иногда таким способом удается устранить гиперкальциемию и предупредить образование почечных камней из оксалата кальция и гидроксиапатита. Это лечение противопоказано при почечной недостаточности, концентрации общего кальция в сыворотке  $> 3$  ммоль/л, дегидратации. Лечение фосфатами нередко повышает уровень ПТГ и может приводить к образованию почечных камней из фосфата кальция.
  - Эстрогены в сочетании с прогестагенами или без них устраняют гиперкальциемию у женщин с первичным гиперпаратиреозом в постменопаузе.
  - Дифосфонаты подавляют резорбцию кости. Эти препараты по структуре сходны с естественным метаболитом – пиро-

фосфатом ( $\text{PO}_4^{3-}$ ). Все дифосфонаты связываются с гидроксиапатитом костной ткани и уменьшают его растворимость, а также снижают активность остеокластов. К первому поколению дифосфонатов относятся производные клодроновой и этидроновой кислот, ко второму – производные памидроновой, алендроновой и тилудроновой кислот. Препараты второго поколения менее токсичны; они не только подавляют резорбцию кости, но и стимулируют остеобласты:

— Этиодронат натрия для приема внутрь и в/в введения. При лечении гиперкальциемии этот препарат назначают в виде ежедневных 4-часовых в/в инфузий в дозе 7,5 мг/кг; длительность лечения 3-7 сут. Этиодронат натрия для приема внутрь неэффективен при лечении гиперкальциемии.

— Памидронат натрия для в/в введения. Это более активный препарат. Его вводят однократно, в дозе 90 мг за 24 ч либо в дозе 15-45 мг/сут на протяжении 3-6 сут. Дозы: Взрослые, в/в инфузия  $\geq 2$  ч. Умеренная гиперкальциемия (12-13 мг%): 60-90 мг в течение 2-24 ч. Выраженная гиперкальциемия ( $> 13,5$  мг%): 90 мг в течение 2-24 ч; повторяют через 7 сут. и более, обычно 1 раз в 2-3 нед. или 1 раз в 2-3 мес., в зависимости от выраженности гиперкальциемии. Болезнь Педжета: 60 мг в течение 2-24 ч, повторяют 1 раз в 2 нед. до общей дозы 180 мг.

— Тилудронат натрия для приема внутрь. Максимальная суточная доза: 400 мг. Пока используется только для лечения болезни Педжета.

— Алендронат натрия для приема внутрь. Максимальная суточная доза: 40 мг. Применяется главным образом для лечения паранеопластической гиперкальциемии.

В Европе для длительного лечения гиперкальциемии применяют также производные клодроновой и памидроновой кислот для приема внутрь.

Сравнительная оценка эффективности дифосфонатов затруднена из-за применения разных схем лечения. Успешность лечения зависит от дозы препарата и тяжести основного заболевания. При подборе и коррекции схемы лечения ориентируются на исходный уровень и скорость снижения уровня кальция в сы-

воротке. Памидронат натрия, в отличие от этидроната натрия, устраняет гиперкальциемию при приеме внутрь. При в/в введении оба препарата хорошо переносятся, побочные эффекты незначительны. Основным недостатком всех дифосфонатов – кратковременность действия, поэтому при длительном лечении гиперкальциемии требуется их постоянное введение. Масштабные проспективные исследования эффективности длительного применения дифосфонатов не проводились. В одном из клинических центров показали, что длительное применение этидроната натрия может нарушать минерализацию костей и вызывать остеомаляцию.

Для лечения гиперкальциемии при первичном гиперпаратиреозе чаще всего применяют памидронат натрия. Однократное в/в введение 60-90 мг препарата позволяет нормализовать уровень кальция на срок до нескольких недель у 80-100% больных.

# **ДИФФУЗНЫЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ. ТИРЕОТОКСИКОЗ. ЭТИОЛОГИЯ. ПАТОГЕНЕЗ. КЛИНИКА. ДИАГНОСТИКА. ДИФ. ДИАГНОСТИКА. ЛЕЧЕНИЕ**

## **Анатомия щитовидной железы**

Щитовидная железа расположена на передней поверхности шеи, состоит из двух симметричных долей, соединенных перешейком, по форме напоминает бабочку. Иногда имеется дополнительная, пирамидальная доля. Масса железы у здоровых людей составляет 20-30 г, размеры ее меняются в зависимости от пола, возраста, содержания йода и микроэлементов в окружающей среде.

Кровоснабжение осуществляется двумя верхними (отходят от наружных сонных артерий) и двумя нижними щитовидными артериями, отходящими от щито-шейного ствола. В 10-20% случаев имеется непарная безымянная артерия (*arteria thyreoidea ima*), отходящая от дуги аорты. Венозная сеть развита еще более мощно и очень богата анастомозами. Отток осуществляется через внутренние яремные и плечеголовые вены.

Лимфатические сосуды формируют яремный лимфатический ствол, впадающий в грудной проток. В иннервации щитовидной железы особое значение имеют ветви блуждающего нерва: верхние и нижние (возвратные) гортанные нервы. Повреждение этих нервов во время операции ведет к нарушениям фонации, глотания и дыхания.

На задней поверхности боковых долей, интимно прилегая непосредственно к капсуле, располагаются паращитовидные железы (по две с каждой стороны), играющие ведущую роль в обмене кальция.

Щитовидная железа секретирует три гормона: тироксин ( $T_4$ ) и трийодтиреонин ( $T_3$ ), тиреокальцитонин. Тиреоидные гормоны, обладая универсальным действием, играют основную роль в дифференциации и функциональной активности клеток, стиму-

лируют рост и развитие организма, контролируют энергетический обмен, регулируют метаболические и регенеративные процессы, поддерживают тонус симпатической нервной системы.

### **Биосинтез тиреоидных гормонов**

Основными и необходимыми компонентами синтеза тиреоидных гормонов – *тироксина* ( $T_4$ ) и *трийодтиреонина* ( $T_3$ ) являются йод и аминокислота тирозин. Йод поступает в организм с пищевыми продуктами. Физиологическое потребление йода человеком составляет 150-200 мкг в сутки. Всосавшийся из кишечника йод в виде йодидов достигает щитовидную железу и активно проникает через базальную мембрану в фолликулярные клетки против градиента концентрации. Йодид окисляется и переходит в молекулярный йод. Молекулярный йод соединяется с тиреоглобулином.

Органификация йода происходит в тиреоцитах, куда тиреоглобулин проникает через коллоид. Именно там осуществляется органическое связывание йода с последовательным образованием монойодтирозина (МИТ) и дийодтирозина (ДИТ). В результате окислительной конденсации двух молекул ДИТ образуется тироксин. Образование трийодтиреонина происходит в результате соединения молекул ДИТ и МИТ.

Секреция тиреоидных гормонов начинается с резорбции коллоида под влиянием протеолитических ферментов. В результате протеолиза освобождаются МИТ, ДИТ,  $T_4$  и  $T_3$ . МИТ и ДИТ подвергаются обратному дейодированию и высвобождающийся в результате этого йод вновь используется в синтезе тиреоидных гормонов. В кровоток в основном поступают  $T_3$  и  $T_4$  и циркулируют там в связанной транспортными белками форме. Щитовидная железа секретирует в 10-20 раз больше  $T_4$  чем  $T_3$ , однако,  $T_3$  активнее  $T_4$  по своему действию в 5 раз. Период полувыведения  $T_4$  из организма составляет 6-7 дней. Период полураспада  $T_3$  равен 1-2 дням. На периферии дейодированию подвергаются как  $T_4$ , так и  $T_3$  с образованием тетраiodтиреопропионовой, тетраiodтиреоуксусной и триiodтиреоуксусной кислот. Эти вещества обладают очень слабым метаболическим эффектом. Изменения секреции тиреоидных гормонов и нарушения функции щитовидной железы могут происходить в результате поломки биосинтеза ти-

реоидных гормонов на разных его этапах поступления йодида из крови, окисления его в элементарный йод, включения йода в состав тирозинов с образованием монойодтирозина и дийодтирозина, конденсации молекул йодтирозина с образованием  $T_4$  и  $T_3$ .

### **Регуляция секреции щитовидной железы**

$T_4$  и  $T_3$  может осуществляться не только ТТГ гипофиза, но и другими факторами, в частности, концентрацией йодида. Однако главным регулятором активности щитовидной железы служит все-таки ТТГ, секреция которого находится под двойным контролем: со стороны гипоталамического ГРГ и периферических тиреоидных гормонов. Секреция ТТГ тормозится не только  $T_3$  и  $T_4$ , но и гипоталамическими факторами – соматостатином и дофамином. Взаимодействие всех этих факторов и определяет весьма тонкую физиологическую регуляцию тиреоидной функции в соответствии с меняющимися потребностями организма.

### **Биологические эффекты тиреоидных гормонов**

Биологические эффекты тиреоидных гормонов в физиологических дозах проявляются в поддержании на оптимальном уровне энергетических и биосинтетических процессов в организме. Действие гормонов на процессы биосинтеза, а, следовательно, и на рост и развитие организма опосредовано через регуляцию тканевого дыхания. Гормоны в высоких дозах усиливают все виды обмена веществ с преобладанием процессов катаболизма, расхода веществ и энергии в виде тепла, продуктов неполного и извращённого метаболизма.

В клетках различных тканей обнаружены специфические белки-рецепторы, которые «узнают» гормон и включают биохимические реакции. Влияние гормонов ЩЖ, связанное с усилением биосинтеза белков, реализуется через образование в ядрах клеток гормон-рецепторного комплекса, возбуждающего синтез информационной РНК и последующие этапы синтеза структурных белков и белков-ферментов. Функция ЩЖ регулируется ЦНС. В условиях постоянно меняющихся факторов внешней и внутренней среды коре головного мозга отводится ведущее значение в регуляции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы. ЩЖ находится во взаимодействии и с др. железами внутренней секреции.

## Классификация заболеваний щитовидной железы

В настоящее время классификации используют, в основном, три критерия: функцию щитовидной железы, морфологические изменения в щитовидной железе, а также этиологическую или патогенетическую сущность заболевания. В соответствии с функциональным состоянием щитовидной железы, ее заболевания могут протекать на фоне эутиреоза, гипотиреоза и тиреотоксикоза. Большинство заболеваний щитовидной железы протекает на фоне *эутиреоза* – то есть при нормальной функции щитовидной железы, которую отражают нормальные уровни тиретропного гормона (ТТГ) и тиреоидных гормонов (тироксина –  $T_4$  и трийодтиреонина –  $T_3$ ). *Гипотиреоз* представляет собой клинический синдром, обусловленный длительным и стойким дефицитом тиреоидных гормонов в организме. Патогенетически, в соответствии с уровнем поражения гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, выделяют:

- первичный гипотиреоз, связанный с деструктивными процессами в щитовидной железе;
- вторичный гипотиреоз, связанный с дефицитом гипофизарного ТТГ;
- третичный гипотиреоз, связанный с дефицитом гипоталамического ТРГ.

Вторичный и третичный гипотиреоз часто объединяют в центральный, поскольку их клиническая дифференцировка затруднена, и оба эти заболевания встречаются достаточно редко. Более чем в 90% случаев встречается первичный гипотиреоз, основной причиной которого является аутоиммунный тиреоидит.

*Гипертиреоз* – это повышение функции щитовидной железы. Это повышение может быть как физиологическим, так и патологическим. Типичным примером состояния, при котором происходит физиологическое повышение функции щитовидной железы, является беременность. *Тиреотоксикоз* – это клинический синдром, обусловленный стойким повышением уровня тиреоидных гормонов в организме. В данном случае речь идет о патологическом гипертиреозе.

Функциональное состояние щитовидной железы не может быть единственным классификационным критерием, поскольку многие заболевания, прежде всего, тиреоидиты, могут протекать



как на фоне гипотиреоза или тиреотоксикоза, так и на фоне эутиреоза.

Вторым критерием, который используется в классификации, является *зоб*. В данном случае речь идет о макроскопическом структурном изменении щитовидной железы. Зоб может быть диффузным, узловым, многоузловым и смешанным. Опять же одни и те же заболевания щитовидной железы часто протекают на фоне одинаковых макроскопических и функциональных показателей. Типичный пример – узловой эутиреодный зоб (узловое образование щитовидной железы на фоне эутиреоза), с которым могут протекать такие этиологически различные заболевания, как узловой коллоидный зоб, доброкачественные и злокачественные опухоли щитовидной железы, киста щитовидной железы. Дифференциальная диагностика указанных заболеваний возможна при микроскопическом исследовании биоптата щитовидной железы. По этиологическому принципу заболевания щитовидной железы могут быть классифицированы следующим образом:

1. Йоддефицитные заболевания
2. Аутоиммунные заболевания
3. Доброкачественные и злокачественные опухоли
4. Воспалительные заболевания
5. Инфекционные заболевания (вирусные, грибковые, бактериальные)
6. Системные заболевания с поражением щитовидной железы и/или аденогипофиза
7. Анатомические аномалии и генетические дефекты, биохимические аномалии

Классификация заболеваний щитовидной железы, как и любых заболеваний, по этиологическому принципу, представляется наиболее ценной. Тем не менее, с клинической позиции классифицировать заболевания щитовидной железы только по этиологическому принципу практически невозможно. Во-первых, этиология большинства заболеваний окончательно не выяснена, а, во-вторых, как уже говорилось, различные по этиологии заболевания могут протекать клинически одинаково. Это в ряде случаев заставляет ограничиваться установлением синдромального диагноза. Итак, приведем наиболее рациональную, на наш взгляд, классификацию заболеваний щитовидной железы:

## Классификация заболеваний щитовидной железы

(Г.А. Герасимов, И.И. Дедов, 1995 с изменениями)

### Синдром тиреотоксикоза

*Тиреотоксикоз, обусловленный повышенной функцией*

#### **ЩЖ:**

1. Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса-Базедова)
2. Функциональная автономия щитовидной железы
3. Йодиндуцированный тиреотоксикоз
4. Тиреотоксическая фаза аутоиммунного тиреоидита
5. Транзиторный гестационный тиреотоксикоз
6. ТТГ-индуцированный тиреотоксикоз

*ТТГ-продуцирующая аденома гипофиза.*

Синдром неадекватной секреции ТТГ (резистентность тиреотрофов к тиреоидным гормонам)

*Тиреотоксикоз, обусловленный продукцией тиреоидных гормонов вне ЩЖ:*

1. Struma ovarii
1. Метастазы рака ЩЖ, продуцирующего тиреоидных гормонов

*Тиреотоксикоз, не связанный с гиперпродукцией гормонов ЩЖ:*

1. Тиреотоксическая фаза подострого тиреоидита де Кервена
2. Тиреотоксикоз вследствие повышенной чувствительности тканей к тиреоидным гормонам
3. Тиреотоксикоз при передозировке препаратами тиреоидных гормонов.

### Синдром гипотиреоза

1. Первичный гипотиреоз:

*1. Гипотиреоз, обусловленный уменьшением количества функционирующей ткани ЩЖ:*

1. Гипотиреоз, обусловленный нарушением эмбрионального развития ЩЖ (врожденный гипотиреоз)
2. Послеоперационный гипотиреоз

3. Пострадиационный гипотиреоз
4. Гипотиреоз, обусловленный аутоиммунным поражением ЩЖ
5. Гипотиреоз, обусловленный вирусным поражением ЩЖ
6. Гипотиреоз на фоне новообразований ЩЖ

**2. Гипотиреоз, обусловленный нарушением синтеза тиреоидных гормонов:**

1. Эндемический зоб с гипотиреозом
2. Спорадический зоб с гипотиреозом (дефекты биосинтеза гормонов)
3. Медикаментозный гипотиреоз (прием тиреостатиков и ряда других медикаментов)
4. Зоб и гипотиреоз, развившиеся в результате потребления пищи, содержащей зобогенные вещества

**Гипотиреоз центрального генеза:**

1. Гипотиреоз гипофизарного генеза (вторичный)
2. Гипотиреоз гипоталамического генеза (третичный)
3. Гипотиреоз вследствие нарушения транспорта, метаболизма и действия тиреоидных гормонов (периферический)

**Заболевания ЩЖ, протекающие без нарушения ее функции**

***Эутиреоидный зоб:***

1. Зоб, обусловленный нарушением синтеза тиреоидных гормонов:
  1. Эндемический зоб (диффузный, узловой)
  2. Спорадический зоб (диффузный, узловой)
  3. Ятрогенный (медикаментозный) зоб
  4. Зоб, обусловленный зобогенными веществами

***Тиреоидная неоплазия:***

1. Доброкачественные опухоли
  1. Аденома
  2. Тератома
2. Злокачественные опухоли
  1. Папиллярная карцинома

2. Фолликулярная карцинома
3. Медуллярная карцинома
4. Недифференцированная карцинома
5. Другие злокачественные опухоли

### ***Тиреоидиты:***

1. Острый гнойный тиреоидит
2. Острый негнойный тиреоидит
3. Подострый тиреоидит (деКервена)
4. Аутоиммунный тиреоидит
  - а) гипертрофическая форма
    - диффузная
    - с образованием псевдоузлов
  - б) атрофическая форма
  - в) послеродовый ("молчащий") тиреоидит
5. Особые формы тиреоидитов
  - фиброзирующий тиреоидит Риделя
  - лучевой тиреоидит
  - тиреоидиты при гранулематозных заболеваниях (саркоидоз, гистиоцитоз и др.)
  - карциноматозный тиреоидит

## **Диагностика заболеваний щитовидной железы**

*Классификация размеров зоба (ВОЗ, 1992) (пальпаторно):*

0 – зоба нет; пальпаторно размеры каждой доли не превышают размеров дистальной фаланги большого пальца исследуемого.

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

II – зоб пальпируется и виден на глаз.

К числу недостатков этой классификации относится необходимость сравнения размеров долей с фалангой пальца, кроме того, если для понятий нормальный размер щитовидной железы введены четкие параметры (объем по данным УЗИ), то логично вводить такие же параметры и для зоба 1-2 степени. Практически они существуют: это объем до и более 50 мл.

Для оценки размеров щитовидной железы у детей используются другие критерии. Наиболее точным считается оценка размеров щитовидной железы в соответствии с площадью поверхности тела ребенка, которая рассчитывается, исходя из роста и веса.

В диагностике заболеваний щитовидной железы широко применяются многочисленные лабораторные методы, которые можно разделить на следующие группы.

1. Определение концентрации тиреоидных гормонов в сыворотке крови.

2. Определение функциональной активности щитовидной железы: исследование поглощения радиоактивного йода щитовидной железой и др.

3. Пробы, отражающие периферическое действие тиреоидных гормонов; исследование основного обмена, содержания липидов в сыворотке крови, содержания креатинфосфокиназы в сыворотке крови, измерение времени рефлекса с пяточного (ахиллова) сухожилия (рефлексометрия, рефлексография), электрокардиография и др.

4. Определение антител к различным компонентам щитовидной железы: тиреоглобулину, тиреопероксидазе, определение тиреоидстимулирующих антител-иммуноглобулинов.

5. Определение анатомической и гистологической структуры щитовидной железы: сканирование щитовидной железы с помощью радиоактивного йода или технеция, ультразвуковое исследование щитовидной железы (УЗИ), обзорная рентгенография области щитовидной железы, контрастная ангиография и лимфография, биопсия щитовидной железы.

В клинической практике для определения форм, размеров и структуры щитовидной железы часто применяется ее сканирование. Радионуклидное сканирование показано для выявления эктопированной щитовидной железы (зоб корня языка и др.) и функционирующих метастазов щитовидной железы, для диагностики врожденного атиреоза, оценки функциональной активности узловых форм зоба, выявления наличия ткани щитовидной железы в опухолях, локализованных на шее и в загрудинном пространстве (загрудинный зоб), тиреотоксической аденомы, а также для оценки функциональной активности диффузного токсического зоба.

Для радионуклидного сканирования применяются  $^{131}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{99\text{mTcO}_4}$ . Сканирование при применении  $^{99\text{mTcO}_4}$  проводят через 20 мин после приема 1-3 мКи технеция, тогда как после приема  $^{131}\text{I}$  – только через 24 ч и через 48 или 72 часа в том случае, когда радиоактивный йод применяется для выявления метастазов рака щитовидной железы. В случае необходимости проведения исследования в детском возрасте лучше использовать  $^{123}\text{I}$ , при котором сканирование проводят через 4 или 24 ч.

В норме у взрослых на сканограмме щитовидная железа имеет вид крыльев бабочки, каждое из которых 4,5-5 см в длину и 2-2,7 см в ширину.

При узловом зобе для решения вопроса о функциональной активности (“горячий” или “холодный” узел) применяется  $^{132}\text{I}$  или  $^{123}\text{I}$ . “Горячий” узел с повышенной функциональной активностью, как правило, доброкачественный. “Холодный” узел представляет собой ткань щитовидной железы с пониженной функциональной активностью (солидный узел) или с полным отсутствием таковой – кисты. В большинстве случаев “холодные” узлы также являются доброкачественными. Следует иметь в виду, что по сканограмме нельзя решить вопрос о доброкачественной или злокачественной природе узлового зоба.

*Сканирование с помощью ультразвука.* Ультразвуковое исследование (УЗИ), или эхография, или ультрасонография широко применяется в клинической практике в различных областях медицины, в том числе и в эндокринологии. Это сравнительно простая процедура, не требующая использования изотопов, применима также у детей раннего возраста и беременных. Позволяет измерить объем щитовидной железы. Она полностью позволяет проводить дифференциальную диагностику между плотными узлами и кистами. Кисты менее 4 см в диаметре очень редко являются злокачественными. УЗИ щитовидной железы позволяет определить место биопсии. Этот метод информативен и значительно помогает в диагностике аутоиммунного тиреоидита, в меньшей степени – диффузного токсического зоба.

*Рентгенография области щитовидной железы.* Рентгенография помогает получить данные о локализации и размере узлов щитовидной железы. С ее помощью можно диагностировать загрудинный зоб со сдавлением трахеи и пищевода. При дисфагиях

различной этиологии показано исследование пищевода с приемом рентгеноконтрастных веществ (барий). Небольшие участки кальцификации щитовидной железы встречаются при папиллярном раке, тогда как более обширные участки кальцификации обнаруживаются при медуллярном раке железы. Кальцификация выявляется при многоузловом (конгломератном) зобе.

Для диагностики опухолей щитовидной железы проводят ее ангиографию с введением контрастных веществ в подключичную или наружную сонную артерию. С этой же целью производят лимфографию щитовидной железы, при которой рентгеноконтрастные вещества (липийодол, уротраст и др.) вводят непосредственно в щитовидную железу.

*Компьютерная и ядерно-магнитная томография щитовидной железы.* С помощью указанных методов исследования можно получить исчерпывающие данные о локализации и структуре как щитовидной железы, так и окружающих тканей. Особое значение данное исследование приобретает при низкой локализации щитовидной железы, когда ее большая часть располагается ниже рукоятки грудины. Такой загрудинно расположенный зоб в случае его злокачественного перерождения дает метастазы в лимфатические железы, расположенные в средостении. Диагностика такого зоба и особенно его метастазов затруднена при использовании УЗИ или различных методов с применением радиоизотопов.

*Биопсия щитовидной железы.* Для получения ткани, необходимой для цитологического исследования, применяется закрытая (пункционная) и открытая биопсия щитовидной железы. Под местной анестезией (некоторые исследователи проводят биопсию без анестезии) у больного, лежащего на спине, аспирируют в шприц содержимое подозрительного узла и для решения вопроса о возможной малигнизации материал направляют на цитологическое исследование. При достаточном опыте процедура безопасна и может производиться в поликлинических условиях. Однако, производя биопсию щитовидной железы, следует помнить о возможных осложнениях: пункция трахеи, обильное кровотечение, повреждение гортанного нерва, ларингоспазм, флебит вен. Открытая биопсия в настоящее время производится крайне редко в связи с наличием большого арсенала других средств и методик,

позволяющих проводить дифференциальную диагностику заболеваний щитовидной железы.

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

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

Тиреотоксикоз – синдром, наличие которого связано с повышенным содержанием тиреоидных гормонов в крови, что встречается при различных заболеваниях или экзогенном избыточном поступлении тиреоидных гормонов. Тиреотоксикоз наблюдается при диффузном токсическом зобе, многоузловом токсическом зобе, тиреотоксической аденоме, подостром тиреоидите (первые 1-2 недели), послеродовом (немом) тиреоидите, аутоиммунном тиреоидите (гипертиреоидная его фаза – «хаситоксикоз»), тиреоидите, развившимся после экспозиции ионизирующей радиации, тиреотропиноме, 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» тиреотоксикозе.

Применение определения ТТГ в сыворотке крови позволило предложить термин «субклинический гипертиреоз». Это состояние определяется как субнормальное (ниже нижней границы нормы) содержание ТТГ при нормальном уровне  $T_3$  и  $T_4$  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 ДТЗ**

Диффузный токсический зоб – аутоиммунное заболевание и развивается у лиц с наследственной предрасположенностью. Вероятнее всего, имеет место полигенный тип наследования. 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. 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 тиреоидстимулирующих антител и ТТГ на рецептор ТТГ в некоторых аспектах одинаков.

## **Клиническая картина ДТЗ**

Больные с диффузным токсическим зобом предъявляют жалобы на общую слабость, повышенную раздражительность, нервозность и легкую возбудимость, нарушение сна, иногда бессоницу, 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. Крово-

снабжение железы повышено, и при надавливании на нее фонендоскопом прослушивается систолический шум.

Развитие клинических признаков диффузного токсического зоба связано с избыточной секрецией тиреоидных 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 тиреоидных 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 тиреоидных гормонов на сердечную мышцу, что приводит к нарушению многих внутриклеточных процессов (разобщение окислительного фосфорилирования и др.), формированию синдрома тиреотоксического 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 тиреотоксикоз может проявляться исключительно приступами мерцательной аритмии, что представляет определенную трудность для диагностики заболевания. В межприступный период у таких больных общее состояние ос-

тается 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 тиреоидных гормонов в крови помогает своевременной диагностике диффузного токсического зоба у лиц старшего и пожилого возраста. Повышенное образование тепла вследствие повышения обмена веществ под влиянием тиреоидных 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 (тиреотоксическая миопатия). Сравнительно редко развивается тиреотоксический 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 рефлексy повышены, выявляются тремор вытянутых пальцев рук, гиперкинезия (суетливость). Иногда тремор рук настолько выражен, что больным с трудом удается 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. Ка-

табалическое 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. 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. 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.

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. 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 уве-

личивается 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 тиреотоксикоза.

*Легкая степень:*

- признаки тиреотоксикоза выражены незначительно, преобладает невротоподобная симптоматика, раздражительность;
- уменьшение массы тела не более, чем на 10%;
- тахикардия не более 100 в 1 мин, границы сердца и АД нормальные;
- 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.

Большую опасность для жизни представляет тиреотоксический криз, который встречается у 0,02 – 0,05% больных и обычно развивается под влиянием провоцирующих факторов. Среди них на первом месте стоит травма (хирургическое вмешательство на щитовидной железе или других органах, грубая пальпация щитовидной железы), непроходимость кишечника, психическая травма, инфаркт миокарда.

Основное место в патогенезе тиреотоксического криза отводится тиреоидным гормонам. Выше указывалось, что грубая пальпация, операция на щитовидной железе, психические травмы играют провоцирующую, “запускающую” роль в развитии тиреотоксического криза, особенно у нелеченных или нерегулярно принимающих тиреостатические препараты больных. Под влиянием перечисленных моментов происходит внутритиреоидальное высвобождение гормонов и поступление их в кровь. В некоторых случаях тиреоидные гормоны высвобождаются из связанного с белками (тироксинсвязывающий глобулин и др.) крови состояния под влиянием приема лекарств (салицилаты, клофибрат и др.), которые конкурируют с тиреоидными гормонами за связь с этими белками, особенно после окончания приема тиреостатических препаратов.

Избыток тиреоидных гормонов вызывает усиление катаболизма и ускорение окислительных процессов внутри клетки. Снижается масса тела больного, быстро расходуются источники энергии – уменьшается содержание гликогена и жира в печени. Катаболизм белков мышц сопровождается резкой мышечной слабостью. Повышение окислительных процессов на периферии (окисление жиров, углеводов и в последнюю очередь белков), с одной стороны, требует постоянного достаточного количества кислорода, а с другой – образуется избыточное количество тепловой энергии, которая вызывает гипертермию, иногда до 40°C. Наблюдаемые при этом тахикардия, тахипноэ, повышение систолического объема крови и систолическая артериальная гипертен-

зия являются до известной степени компенсаторными реакциями для удовлетворения повышенной потребности периферических тканей в кислороде и рассредоточения образовавшейся тепловой энергии. Кроме того, тиреоидные гормоны могут оказывать прямое токсическое влияние на сердечную мышцу.

Эти факторы приводят к развитию сердечно-сосудистой недостаточности и мерцательной аритмии. Избыточное количество тиреоидных гормонов в крови вызывает нарушения функции ЦНС и желудочно-кишечного тракта.

Выражены психическое и двигательное беспокойство, вплоть до острого психоза или, наоборот, сонливость (реже), дезориентация и даже коматозное состояние, высокая температура, удушье, боли в области сердца, тахикардия, достигающая 150 в минуту, иногда мерцательная аритмия. У пожилых больных повышение температуры может быть лишь незначительным. Частота сердечных сокращений, как правило, не соответствует повышению температуры, т.е. превышает таковую, наблюдаемую при гипертермии другой этиологии (инфекция и т. п.). Кожа горячая, гиперемирована, влажная от профузного пота, с гиперпигментацией складок. Боли в животе, сопровождающиеся тошнотой, диареей, иногда желтухой и редко картиной острого живота. Часто гепатомегалия, особенно при сердечно-сосудистой недостаточности. Увеличивается минутный объем и происходит перераспределение крови от внутренних органов на периферию для рассредоточения образующейся в избыточном количестве тепловой энергии.

### **Диагностика ДТЗ**

*Лабораторные и инструментальные данные:*

1. ОАК: иногда наблюдается 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 содержание 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  $^{131}\text{I}$  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 Т3 и Т4 (радиоиммунным методом): увеличение уровня Т3 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 ДТЗ**

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

### **Лечение ДТЗ**

1. Лечение тиреостатическими средствами.
2. Лечение глюкокортикоидами.
3. Иммуномоделирующая терапия.
4. Лечение  $\beta$ -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 добавляются 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 трийодтиреонина;
- уменьшают превращение тироксина в трийодтиреонин;
- 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 преднизолон 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 ме-

тодике лечения стимулируется продукция адренокортикотропина 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 дневными 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 нуклеиново-кислый* – 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 (100 мкг) 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 $\beta$ -адреноблокаторами**

Механизм действия  $\beta$ -адреноблокаторов при диффузном токсическом зобе:

- блокирует  $\beta$ -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
- уменьшает периферическую конверсию тироксина в трийодтиреонин;
- оказывает седативное действие.

$\beta$ -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) в суточной дозе 40-100 мг.

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

Удобен для приема  $\beta$ -адреноблокатор пролонгированного 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  $\beta$ -адреноблокаторы кардиоселективного действия, блокирующие  $\beta_1$ -адренорецепторы миокарда и не влияющие на  $\beta_2$ -адренорецепторы бронхов, а, следовательно, не ухудшающие бронхиальную проходимость.

#### **5. Лечение радиоактивным йодом**

Механизм действия радиоактивного йода ( $^{131}\text{I}$ ) при диффузном токсическом зобе заключается в том, что он накапливается в щитовидной железе, излучает  $\beta$ -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 непрерыв-

ной анти тиреоидной 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 трийодтиреонина 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.

# ГИПОТИРЕОЗ . ЭТИОПАТОГЕНЕЗ . КЛИНИКА . ЛЕЧЕНИЕ . ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

## Классификация тиреоидитов

### *Тиреоидиты*

1. Острый гнойный тиреоидит
2. Острый негнойный тиреоидит
3. Подострый тиреоидит (де Кервена)
4. Аутоиммунный тиреоидит

### *Гипертрофическая форма*

- 1) диффузная
- 2) с образованием псевдоузлов

### *Атрофическая форма*

5. Послеродовый ("молчащий") тиреоидит

### *Особые формы тиреоидитов*

1. Фиброзирующий тиреоидит Риделя
2. Лучевой тиреоидит
3. Тиреоидиты при гранулематозных заболеваниях (саркоидоз, гистиоцитоз и др.)
4. Карциноматозный тиреоидит

Разберем наиболее часто встречающиеся заболевания из вышеперечисленных.

## **Гнойный тиреоидит**

Гнойный тиреоидит – сравнительно редкое заболевание, вызванное бактериальной флорой, чаще всего пиогенным стрепто-



кокком или золотистым стафилококком. Широкое применение антибиотиков значительно снизило частоту этого заболевания, тем не менее, при наличии острого тонзиллита, отита, синусита и пневмонии возможно инфицирование щитовидной железы лимфогенным или гематогенным путем с последующим острым ее воспалением. Заболевание начинается остро, с повышения температуры до 39-40°C, болями в области щитовидной железы, усиливающимися при глотании и поворотах головы, часто с иррадиацией в ухо, нижнюю, иногда верхнюю челюсть. При пальпации щитовидная железа увеличена, болезненна в одной из ее долей, с признаками воспаления: отечность, местное повышение температуры, болезненность, покраснение, нарушение функции.

При лабораторном обследовании выявляется лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ до 20-30 мм/ч. На УЗИ в области поражения щитовидной железы выявляется зона со сниженной эхогенностью, а на сканограмме – ”холодный узел”.

Через несколько дней после начала заболевания при его естественном течении в месте поражения появляется флюктуация с последующим вскрытием абсцесса наружу или в средостение, что приводит к развитию медиастенита и резкому ухудшению прогноза. Для подтверждения диагноза необходима аспирационная биопсия, полученное содержимое отправляют в лабораторию для определения чувствительности к антибиотикам и, не дожидаясь ответа, приступают к пенициллинотерапии, в дальнейшем пенициллин может быть заменен на другой антибиотик, исходя из полученных лабораторных данных. Рекомендуются раннее вскрытие абсцесса для оттока содержимого наружу. При неосложненном течении прогноз заболевания хороший.

### **Подострый тиреоидит**

Подострый тиреоидит – воспалительное заболевание щитовидной железы, вероятнее всего, вирусной этиологии, описанное де Кервеном в 1904 г. Подострый тиреоидит встречается в 3-6 раз чаще у женщин в возрасте 20-50 лет.

## **Этиология и патогенез**

Многими исследователями отмечено, что количество больных подострым тиреоидитом увеличивается вслед за заболеваниями, вызванными различными вирусами. Развитию подострого тиреоидита предшествуют продромальные симптомы: общее недомогание, слабость, быстрая утомляемость, боли в мышцах, умеренное повышение температуры тела, нарушение функции желудочно-кишечного тракта. Такие состояния расцениваются как энтеровирусная или “гриппозная” инфекция. Как правило, развитие подострого тиреоидита начинается после выздоровления (через несколько недель или месяцев) от предшествующей вирусной инфекции. Описаны случаи возникновения заболевания после инфекций, вызванных аденовирусом, вирусом Коксаки, после эпидемического паротита, гриппа, инфекционного мононуклеоза. У больных с подострым тиреоидитом выявляются высокие титры антител к вирусу Коксаки, аденовирусам, вирусам гриппа, эпидемического паротита даже в тех случаях, когда в анамнезе указания на эти заболевания отсутствуют.

Подострый тиреоидит характеризуется умеренным увеличением щитовидной железы и незначительной воспалительной реакцией, в которую вовлекается и капсула железы. Участок воспаления, как правило, ограниченный и локализуется в одной из долей щитовидной железы, или в ее перешейке. Очень редко воспаление может захватывать целую долю щитовидной железы. В первой фазе заболевания наблюдается инфильтрация нейтрофилами, полиморфно-ядерными и гигантскими клетками. Эти скопления клеток называют также гранулемами, правильнее называть их псевдогранулемами. Фолликулы в месте образования псевдогранулемы разрушены, имеют место десквамация и некроз эпителия. В более поздней фазе нейтрофильная инфильтрация сменяется лимфоидной. Далее в пораженном участке развивается фиброз, однако не такой распространенный, чтобы вызвать состояние гипотиреоза.

## **Клиническая картина**

Один из основных симптомов – болезненность в области щитовидной железы, усиливающаяся при глотании, иногда с иррадиацией в ухо. Часто наблюдается дисфагия. Увеличенная доля

щитовидной железы, а чаще ее ограниченная область, болезненна при пальпации. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. Эти симптомы часто сопровождаются повышением температуры до субфебрильной, но иногда до 38-39°C. У более чем 50% больных в этой стадии развиваются умеренно выраженные явления тиреотоксикоза, что связано с пассивным высвобождением тиреоглобулина и избытка тиреоидных гормонов из фолликулов щитовидной железы, подвергшихся деструкции. Длительность острой формы заболевания от нескольких недель до 1-2 мес, подострой – 3-6 мес. В конце заболевания возможны переходящие явления гипотиреоза. Даже после, казалось бы, стойкого выздоровления заболевание может рецидивировать.

В острой стадии болезни лишь у некоторых больных выявляются умеренный нейтрофильный лейкоцитоз или лимфоцитоз, повышение СОЭ до 50-60 и даже до 80-100 мм/ч. Характерно увеличение  $\alpha$ -2-глобулинов, что является неспецифической реакцией на воспалительный процесс. В сыворотке крови обнаруживается повышенный уровень  $T_4$ ,  $T_3$  и других йодированных органических компонентов, включая тиреоглобулин. Поглощение радиоактивного йода железой снижено, что отражает, с одной стороны, наличие деструктивных процессов в паренхиме, а с другой – торможение секреции ТТГ вследствие избыточного высвобождения тиреоидных гормонов в кровь. Вследствие резкого снижения секреции ТТГ, оставшиеся невовлеченными в патологический процесс фолликулы щитовидной железы не синтезируют *de novo* тиреоидные гормоны и по мере расходования их запасов в виде коллоида (обычно через 2-2,5 мес) у большинства больных развивается субклинический или явный гипотиреоз, который носит транзиторный характер и через несколько недель, иногда месяцев, функция щитовидной железы восстанавливается. При рецидивирующем течении подострого тиреоидита, или когда воспалительный и деструктивный процесс с последующим фиброзом занимает большую часть железы, гипотиреоз может иметь постоянный характер, что обычно встречается лишь в 1-3% случаев.

В этой фазе заболевания при лабораторном исследовании выявляется низкое содержание тиреоидных гормонов и повышенный уровень ТТГ в сыворотке крови, которые через некоторое время нормализуются.

## Лечение

В острой фазе рекомендуется прием глюкокортикоидов (преднизолон и др.), а при легкой степени – нестероидных противовоспалительных препаратов (ацетилсалициловая кислота, индометацин, бруфен, ибупрофен в обычных лечебных дозах). Терапию преднизолоном начинают с больших доз по 30-40, иногда 50 мг в сутки и постепенно снижают по 5-10 мг каждые 10 дней. Длительность лечения составляет 1-1,5 (лишь иногда до 2 месяцев и более). Контролем эффективности лечения, помимо болевого синдрома, который под влиянием преднизолона исчезает уже на 2-3-й день лечения, является СОЭ. У некоторых больных при очередном уменьшении дозы симптомы подострого тиреоидита (в первую очередь болевой синдром) могут рецидивировать, что диктует увеличение лечебной дозы препарата и продолжение терапии. В литературе можно встретить рекомендации по назначению антибиотиков, сульфаниламидов, препаратов йода, тиреостатиков и даже облучения щитовидной железы. Установлено, что их применение на течение патологического процесса никак не влияет, поэтому их применение нецелесообразно. Более того, прием антитиреоидных препаратов или облучение щитовидной железы может привести к гипотиреозу. Явления тиреотоксикоза, которые встречаются в первые дни заболевания, не требуют специальной терапии и проходят самостоятельно. При выраженном тиреотоксикозе показано назначение  $\beta$ -блокаторов. Хирургическое лечение не показано.

### Аутоиммунный тиреоидит

Аутоиммунный (лимфоматозный) тиреоидит описан Х. Хасимото в 1912 г., который, изучая гистологически щитовидную железу, выявил изменение специфического морфологического строения железы с обязательным наличием 4 характерных признаков: диффузная инфильтрация железы лимфоцитами; специфическое образование лимфоидных фолликулов; деструкция эпителиальных клеток и пролиферация фиброзной (соединительной) ткани, которая замещает нормальную структуру щитовидной железы. Заболевание чаще встречается у женщин в возрасте 40-50 лет.

Аутоиммунный тиреоидит является наиболее частым из всех заболеваний щитовидной железы. В общей популяции на каждые 10-30 взрослых женщин приходится 1 случай заболевания аутоиммунным тиреоидитом. Если частота клинически явного аутоиммунного тиреоидита составляет 1-1,38%, то наличие антител к пероксидазе выявляется в 10% у практически здоровых взрослых женщин и в 5,3% у практически здоровых мужчин.

### **Этиология и патогенез**

Антитела к щитовидной железе в сыворотке крови больных, страдающих аутоиммунным тиреоидитом, впервые были обнаружены в 1956 г. В дальнейшем установлено, что при этом заболевании выявляются антитела к тиреоглобулину, к пероксидазе щитовидной железы (микросомальному антигену) и др.

Титр антитиреоидных антител при аутоиммунном тиреоидите зависит от активности аутоиммунного процесса и может снижаться по мере увеличения длительности заболевания. Однако лишь наличия антитиреоидных антител еще недостаточно для повреждения структуры щитовидной железы. Для проявления цитотоксических свойств эти антитела должны кооперироваться с Т-лимфоцитами. Поэтому развитие аутоиммунного тиреоидита невозможно объяснить лишь механизмами гуморального иммунитета. Имеются многочисленные данные, подтверждающие участие механизмов клеточного иммунитета в патогенезе заболевания.

Для развития аутоиммунного процесса в щитовидной железе недостаточно одного факта высвобождения антигенов в кровь, как считалось раньше.

Известно, что все клетки организма имеют иммунологическую толерантность, которая приобретается в перинатальный период при контакте не половозрелых лимфоцитов с собственными антигенами. Различные отклонения этих процессов в такой критический период и образование отдельных клонов Т-лимфоцитов (дефект Т-супрессоров), способных взаимодействовать с собственными антигенами щитовидной железы, могут быть причиной нарушения такой толерантности и в последующем вести к развитию аутоиммунных заболеваний.

Вероятно, что внутренний фактор наследования аутоиммунных заболеваний связан с наличием таких клонов Т-лимфоцитов. Для реализации наследственной предрасположенности к развитию аутоиммунного заболевания щитовидной железы необходимы дополнительно внешние факторы (вирусы, различные инфекции, лекарственные и другие ксенобиотики), которые активируют Т-хелперы, которые, в свою очередь, вовлекают в своеобразную цепную реакцию тиреоидспецифические В-лимфоциты. Т-киллеры в кооперации с антитиреоидными антителами атакуют эпителиальные клетки фолликулов, способствуя их деструкции, что приводит к уменьшению функциональных элементов щитовидной железы. При этом локально образующиеся цитокины и лимфокины также обладают цитотоксичностью и участвуют в процессах деструкции щитовидной железы.

Патогенетическое значение различных антитиреоидных антител неодинаково. Антитела к тиреоглобулину имеют, по всей вероятности, наименьшее значение в нарушении структуры щитовидной железы.

Антитела к тиреоидной пероксидазе играют важную роль в патогенезе данного заболевания. Постоянно выявляется прямая корреляция между титром этих антител и гистологическими изменениями в щитовидной железе, которые имеются при аутоиммунном тиреоидите. По данным N. Amino и H. Tada (1995), они выявляются у здоровых женщин в 10%, а у здоровых мужчин – в 6% случаев.

Наряду с образованием перечисленных аутоантител, происходит активирование образования антител к рецептору ТТГ. Образуются как тиреоидстимулирующие антитела, выявляемые в значительно меньшем титре и лишь у незначительного количества больных, по сравнению с больными, страдающими диффузным токсическим зобом, так и ТТГ-блокирующие антитела. Наличие таких антител приводит к развитию атрофического аутоиммунного тиреоидита и гипотиреозу.

Изучение генов системы HLA показывает, что аутоиммунный тиреоидит сочетается с генами HLA-B8, HLA-DR3 и HLA-DR5.

При аутоиммунном тиреоидите гистологически обнаруживается диффузная (иногда очаговая) инфильтрация щитовидной

железы лимфоцитами и плазматическими клетками (слайд 3). При этом фолликулы щитовидной железы разрушены и базальная мембрана таких фолликулов повреждена. Для этой патологии характерно наличие больших эпителиальных оксифильных клеток, получивших название клеток Ашкенази, которые могут встречаться и при других заболеваниях щитовидной железы. Наряду с лимфоидной инфильтрацией, встречаются очаги фиброза, который по мере длительности заболевания занимает все больший процент в гистологической структуре щитовидной железы.

### **Клиническая картина**

В течение первых лет заболевания жалобы и симптомы, как правило, отсутствуют. В последующем характерна различная степень гипотиреоза, которая может сопровождаться признаками уменьшения размеров щитовидной железы.

Тиреоидит с клинической картиной тиреотоксикоза, как правило, встречается в первые несколько лет развития заболевания и обусловлен наличием тиреоидстимулирующих антител при достаточном количестве нормальной структуры щитовидной железы, способной отвечать повышенной функцией на указанные антитела. (Тиреотоксикоз был рассмотрен на прошлой лекции). Иногда повышенный эндогенный уровень тиреоидных гормонов обеспечивается пассивным их выходом из деструктивно пораженных аутоиммунным процессом фолликулов щитовидной железы. В том и другом случае тиреотоксикоз носит временный характер, в дальнейшем, по мере деструкции и уменьшения функционирующей ткани щитовидной железы, он сменяется на некоторое время эутиреозом, а затем – гипотиреозом.

Основные жалобы больных связаны с увеличением щитовидной железы: чувство затруднения при глотании, затруднение дыхания, нередко небольшая болезненность в области щитовидной железы. Увеличение ее симметричное; железа, как правило, плотной консистенции и при пальпации определяется “неровность”, “узловатость”. Напряженность и небольшая болезненность щитовидной железы появляются при быстром увеличении ее размеров. При гипертрофической форме аутоиммунного тиреоидита щитовидная железа увеличена, при атрофической форме размеры ее в норме или даже уменьшены. Снижение ее функ-

ции характерно для обеих форм аутоиммунного тиреоидита. Гипертрофическая форма тиреоидита в первые годы заболевания может протекать с явлениями тиреотоксикоза, который, как правило, легкой или средней тяжести.

*При лабораторном исследовании выявляется наличие в сыворотке крови антител к различным компонентам щитовидной железы. Антитела к тиреоглобулину у больных с гипертрофической формой аутоиммунного тиреоидита выявляются в 55-59% случаев, при его атрофической форме – в 59-62%, антитела к тиреоидной пероксидазе – в 92-98% и в 92-97%.*

При аутоиммунном тиреоидите выявляются также тиреоид-стимулирующие антитела, и у 2-5% больных он сочетается с диффузным токсическим зобом. В этих случаях гистологическое исследование щитовидной железы показывает, что, наряду с картиной лимфоцитарного тиреоидита, имеются участки гиперплазии щитовидной железы. При сканировании в таких случаях, наряду с низким поглощением йода щитовидной железой, имеются участки с высокой его аккумуляцией (характерна “пестрая” сканограмма). Повышение поглощения радиоактивного йода щитовидной железой, которое встречается на ранних стадиях болезни, снижается при прогрессировании аутоиммунного тиреоидита в связи с разрушением и уменьшением функциональной активности щитовидной железы.

### Диагноз

Основывается на клинической картине и данных лабораторных исследований. Наличие среди других членов семьи аутоиммунных заболеваний подтверждает возможность аутоиммунного тиреоидита. Если титр антител к тиреоглобулину в сыворотке крови 1 : 100 и выше, а титр антител к тиреоидной пероксидазе выше 1 : 32, то, без сомнения, можно сказать, что у обследованного имеется аутоиммунный тиреоидит. В этом случае нет необходимости в биопсии щитовидной железы. Для выяснения сомнительного титра антител в крови показана тонкоигольная биопсия щитовидной железы, помогающая правильной диагностике.

Как правило, титр антител в сыворотке крови коррелирует с активностью аутоиммунного ответа. Если имеются клинические данные о возможности злокачественного перерождения щито-



видной железы (развитие узлового образования), то необходима тонкоигольная биопсия подозрительной ее области, несмотря на наличие высокого титра антител. Наличие у больного явлений тиреотоксикоза также не исключает возможности злокачественного перерождения щитовидной железы. Следует отметить, что, как правило, аутоиммунный тиреоидит не дает злокачественного перерождения. Аутоиммунный тиреоидит имеет доброкачественное течение. Исключительно редко встречаются лимфомы щитовидной железы. Даже в таких случаях локальная лимфоцитарная инфильтрация, характерная для аутоиммунного тиреоидита, прилегающая к участку злокачественного перерождения, оказывает протективное действие и снижает частоту возможного метастазирования.

Сонография или ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы позволяет определить увеличение или уменьшение ее размеров (объема железы в мл) и для аутоиммунного тиреоидита характерно диффузное снижение ее эхогенности. Подобная картина имеет место и при диффузном токсическом зобе, поэтому по данным УЗИ нельзя ставить диагноз. Результаты этого исследования являются лишь дополнением к клинической картине и другим показателям лабораторных исследований, помогающих клиницисту в решении вопроса о диагнозе заболевания. Однако нередко имеется “мозаичность” картины УЗИ, наиболее характерной для АИТ.

### **Лечение**

Специфической терапии аутоиммунного тиреоидита не существует. При тиреотоксической фазе аутоиммунного тиреоидита целесообразно ограничиться симптоматическими средствами (β-блокаторы, фенобарбитал и др.). Некоторые авторы считают целесообразным применение в таких случаях тиреостатиков. Как отмечалось выше, тиреотоксикоз при этом обычно легкой степени тяжести и носит кратковременный характер.

При явлениях гипотиреоза назначают препараты гормонов щитовидной железы (тиреоидин, трийодтиреонин, L-тироксин), о чем будет сказано ниже.

Что касается применения препаратов тиреоидных гормонов у больных аутоиммунным тиреоидитом на фоне эутиреоидного

состояния, то целесообразно применение тироксина в суточной дозе 50-75 мкг, следя за тем, чтобы у больных, получающих такое лечение, отсутствовали симптомы даже умеренного тиреотоксикоза.

Тиреоидные гормоны обладают иммуномодулирующим действием и на фоне их применения снижается титр антител к различным антигенам щитовидной железы. Кроме того, нормализуя секрецию ТТГ, они также благотворно влияют на щитовидную железу, уменьшая высвобождение (“утечку”) из нее различных антигенов. Блокирование даже умеренной избыточной секреции ТТГ приводит к обратному развитию зоба или предупреждает его развитие.

В попытке повлиять на аутоиммунные процессы (особенно на гуморальный иммунитет) в щитовидной железе длительное время рекомендовалось назначение при этой патологии глюкокортикоидов в достаточно высоких дозах. В настоящее время четко показана неэффективность использования кортикостероидов при аутоиммунном тиреоидите.

Описаны случаи, когда у больных, страдающих аутоиммунным тиреоидитом с явлениями гипотиреоза, в период беременности наблюдалась спонтанная ремиссия. С другой стороны, имеются наблюдения, когда у больной с аутоиммунным тиреоидитом, у которой до и в течение беременности отмечалось эутиреоидное состояние, после родов развивались явления гипотиреоза.

При гипертрофической форме аутоиммунного тиреоидита и выраженном явлении сдавления органов средостения увеличенной щитовидной железой рекомендуется оперативное лечение. Хирургическая операция показана также в тех случаях, когда длительно существовавшее умеренное увеличение щитовидной железы начинает быстро прогрессировать в объеме (размерах).

*Прогноз.* Заболевание имеет тенденцию к медленному прогрессированию. В некоторых случаях удовлетворительное самочувствие и работоспособность больных сохраняются в течение 15-18 лет, несмотря на кратковременные обострения. В период обострения тиреоидита могут наблюдаться явления незначительного тиреотоксикоза или гипотиреоза; последний чаще встречается после родов. Наличие в щитовидной железе участков с низ-

ким поглощением радионуклида (“холодные” узлы) служат показанием к тиреоидэктомии.

### **Фиброзный тиреоидит**

Заболевание описано Риделем в 1896 г. Встречается значительно реже, чем аутоиммунный тиреоидит, в возрасте от 23 до 78 лет, хотя большинство случаев приходится на возраст 40-60 лет. Характеризуется диффузным увеличением щитовидной железы, нормальная структура которой замещается фиброзной тканью с небольшой инфильтрацией лимфоцитами и плазматическими клетками. Зоб, развивающийся в этих случаях, отличается необычной плотностью (каменный или деревянный зоб) и может захватывать как одну, так и обе доли железы. В патологический процесс вовлекается не только строма железы, но и ее капсула и окружающие ткани – мышцы, нервы, сосуды. Фиброзный тиреоидит – сравнительно редкая патология и на его долю приходится 0,06% операций, проводимых на щитовидной железе. Частота этой патологии составляет 1,06 на 100 000 населения. Соотношение мужчин и женщин составляет 1 : 2 – 1 : 4. Гистологически выявляется отсутствие характерного дольчатого строения и полная деструкция паренхимы щитовидной железы. Отсутствует или незначительно выражена гранулематозная реакция, изредка встречаются скопления лимфоцитов.

Предположение, что фиброзный тиреоидит является последующей стадией аутоиммунного тиреоидита, не разделяется многими исследователями. И, действительно, большинство специалистов, наблюдая больных аутоиммунным тиреоидитом в течение многих лет, не могут подтвердить трансформацию аутоиммунного тиреоидита в фиброзный. Сочетание фиброзного тиреоидита с ретроперитонеальным или медиастинальным фиброзом, склерозирующим холангитом и ретробульбарным фиброзом позволяет предположить, что фиброзные поражения различных органов могут быть проявлением одного заболевания.

Обычно больные предъявляют жалобы на медленно, реже быстро развивающуюся дисфагию, нарушение дыхания, кашель, огрубение голоса, иногда афонию. Развитие перечисленных симптомов связано со сдавлением фиброзной тканью близлежащих органов. В некоторых случаях увеличение зоба сопровождается

усиливающимися явлениями гипотиреоза. Значительно реже наблюдаются судороги как результат распространения фиброзного процесса на околощитовидные железы и развития гипопаратиреоза, что подтверждается определением содержания кальция и фосфора в сыворотке крови.

При пальпации щитовидная железа увеличена, очень плотная, спаяна с окружающими тканями и поэтому малоподвижна при глотании. Часто фиброзный тиреоидит расценивается как рак щитовидной железы, особенно в случае увеличения регионарных лимфатических узлов. На сканограмме выявляются “холодные” узлы. Антитела к антигенам щитовидной железы не выявляются, а если и выявляются, то в очень низком титре. Для подтверждения диагноза некоторые авторы рекомендуют пункционную аспирационную биопсию, которую удастся выполнить с большим трудом. Однако полученный таким образом материал трудно оценить. В случае необходимости дифференциальной диагностики с раком щитовидной железы или другими патологическими состояниями целесообразно проводить открытую биопсию необходимого количества ткани для проведения гистологического исследования.

*Лечение* обычно хирургическое. Целесообразно назначение гормонов щитовидной железы, даже при отсутствии клинических симптомов гипотиреоза.

## **Гипотиреоз**

Гипотиреоз – синдром, развитие которого обусловлено гипофункцией щитовидной железы и который характеризуется сниженным содержанием тиреоидных гормонов в сыворотке крови.

### **Этиология и патогенез гипотиреоза**

Различают первичный и вторичный гипотиреоз. Выделены собственно вторичный гипотиреоз, связанный с нарушением образования или секреции ТТГ аденогипофизом, и третичный гипотиреоз, при котором первично поражаются гипоталамические центры, секретирующие тиреолиберин. Если при вторичном гипотиреозе, как правило, имеются анатомические и структурные

изменения передней доли гипофиза, то при третичном гипотиреозе она интактна.

Первичный гипотиреоз обусловлен следующими причинами:

- а) аномалии развития щитовидной железы (ее дисгенез и эктопия);
- б) йоддефицитные заболевания, включая кретинизм;
- в) тиреоидиты (аутоиммунный, безболезненный и послеродовой, подострый, фиброзный);
- г) тиреоидэктомия;
- д) терапия радиоактивным йодом и облучение щитовидной железы;
- е) нарушение биосинтеза тиреоидных гормонов (врожденные дефекты ферментных систем, недостаток йода и др.);
- ж) тиреостатическая медикаментозная терапия (препараты йода, лития, тиреостатики);
- з) длительный прием избытка йода (амиодарон).

Вторичный гипотиреоз является следствием гипопитуитаризма, изолированной недостаточности ТТГ (врожденной или приобретенной), опухоли и инфаркт гипофиза, гемохроматоз и метастазы в гипофиз.

Третичный гипотиреоз связан с первичным поражением гипоталамических центров, секретирующих тиреолиберин.

В отдельную группу следует выделить синдром резистентности к тиреоидным гормонам. Причина синдрома резистентности к тиреоидным гормонам лежит в мутации гена, ответственного за синтез рецептора к тиреоидным гормонам. К настоящему времени описано более 200 семей с синдромом резистентности к тиреоидным гормонам. Для синдрома резистентности к тиреоидным гормонам, помимо наличия клинической картины, характерно повышение ТТГ, Т3 и Т4 в сыворотке крови.

У 95% больных наблюдается первичный гипотиреоз, и лишь у 5% – вторичный и третичный.

### **Клиническая картина гипотиреоза**

В основе развития гипотиреоза лежит длительный и выраженный дефицит специфического действия тиреоидных гормонов в организме со снижением окислительных процессов и термоге-

неза, накоплением продуктов обмена, что ведет к тяжелым функциональным нарушениям ЦНС, эндокринной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и других систем, а также к дистрофии и своеобразному слизистому отеку различных тканей и органов.

Больные предъявляют жалобы на слабость, утомляемость, снижение памяти, сонливость, боли в мышцах, зябкость, запоры, кровоточивость десен, снижение аппетита и разрушение зубов. Внешне это медлительные, заторможенные, сонливые и апатичные люди с низким хриплым голосом, избыточной массой тела, одутловатым лицом и отечными “подушечками” вокруг глаз, припухшими веками, большими губами и языком, отечными конечностями, сухой, утолщенной, желтого цвета кожей с гиперкератозом в области локтевых и коленных суставов.

Физикальное исследование выявляет брадикардию, мягкий пульс, увеличение размеров сердца и глухость его тонов, снижение систолического и нормальное, или незначительно повышенное, диастолическое давление. Однако у 15-20% больных имеет место гипертензия. Волосы тусклые, ломкие, выпадают на голове, бровях (симптом Хертохе), конечностях, медленно растут. Ногти тонкие, с продольной или поперечной исчерченностью. Мышцы увеличены в объеме. Сухожильные рефлексы снижены. Кисти и стопы холодные.

Гипотиреоз сопровождается выраженным отеком тканей и накоплением муцинозной жидкости в полостях тела (микседема). Иногда отек или выпот может носить локальный характер, как, например, в случае микседематозного гидроцеле. Микседематозный отек представляет собой экстрацеллюлярное отложение мукополисахаридов, резко увеличивающих гидрофильность тканей.

Обычно гипотиреоз развивается медленно, иногда первым симптомом заболевания является нарушение слуха, что заставляет больного прежде всего обратиться к отоларингологу. Снижение слуха обусловлено отеком слуховой (евстахиевой) трубы. Затрудненное носовое дыхание связано с набуханием слизистой оболочки носа, низкий охрипший голос – с отеком и утолщением голосовых связок. Одним из ранних симптомов гипотиреоза является увеличение и своеобразная пастозность языка с вдавлениями от зубов по его краям. В дальнейшем, если не проводится

лечение тиреоидными гормонами, развиваются другие симптомы гипотиреоза.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы постоянны. Это связано с тем, что тиреоидные гормоны оказывают прямое действие на функцию сердца и при снижении их содержания в сыворотке крови наблюдается брадикардия, ослабление сократительной способности миокарда; скорость кровотока и объем циркулирующей крови уменьшаются. В связи с недостаточным периферическим кровообращением кожа больных бледная, холодна, чувствительна к низкой температуре. Летаргия, сонливость, отеки, снижение сердечной деятельности заставляют предположить наличие у таких больных сердечной недостаточности, но терапия сердечными гликозидами малоэффективна. Размеры сердца увеличены, часто в полости перикарда накапливается жидкость с высоким содержанием белка и холестерина. На ЭКГ, кроме брадикардии, отмечается низкая амплитуда зубцов R, P и всего комплекса QRS. Иногда выявляются нарушения волны T и нарушения проводимости. Несмотря на гиперхолестеринемию и гиперлипидемию, четкие указания на более раннее и частое развитие атеросклероза у этих больных отсутствуют. При гипотиреозе снижается скорость обменных процессов в тканях, в том числе и в миокарде, в связи с чем развиваются явления стенокардии. В сыворотке крови повышается концентрация креатинкиназы (креатинфосфокиназы), лактатдегидрогеназы. Это необходимо иметь в виду, чтобы избежать гипердиагностики инфаркта миокарда.

При гипотиреозе нарушается функция почек. Скорость почечного кровотока уменьшается; снижается также скорость клубочковой фильтрации, которая может составлять лишь 75% от нормы. В моче появляется умеренная протеинурия. У больных гипотиреозом развиваются отеки, при этом общее количество воды и натрия в организме увеличивается.

При гипотиреозе развивается атрофия слизистой оболочки желудка и кишечника, происходит муцинозная инфильтрация стенки толстого кишечника. Атрофия слизистой оболочки желудка сопровождается ахлоргидрией, ухудшением аппетита. Снижение моторики желудочно-кишечного тракта приводит к тошноте, рвоте, растяжению желудка и кишечника, вплоть до

развития мегаколон или паралитической непроходимости кишечника. Постоянным симптомом заболевания являются запоры. Снижение всасывания железа в кишечнике может приводить к нормохромной или гипохромной анемии. Содержание в сыворотке крови железа, витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, как правило, в норме, а эритропоэтина снижено. Однако нередко у больных выявляется снижение содержания железа, фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub>; изменения со стороны периферической крови. Гипотиреоз нередко сочетается с пернициозной анемией, которая также является аутоиммунным заболеванием.

Для гипотиреоза характерны сонливость, слабость, потеря интереса к окружающему (даже к близким родственникам), снижение памяти. Часто наблюдаются парестезии, реже – атаксия, нистагм и поражение периферических нервов (полинейропатия). Значительно реже встречаются нарушения психики: депрессивные состояния, галлюцинации, параноидные явления. Тиреоидные гормоны необходимы для созревания ЦНС, поэтому при врожденном гипотиреозе в случае поздней диагностики и лечения возникают симптомы задержки развития психической деятельности.

Наряду с этим, выявляются изменения со стороны нервно-мышечной системы. Боли в мышцах, особенно по утрам, являются частым симптомом заболевания. Реже встречается тиреоидная миопатия с увеличением массы мышц, мышечной слабостью и псевдомиотонией. Скорость проведения глубоких рефлексов снижается, и регистрация проведения рефлекса по ахиллову сухожилию является объективным критерием адекватности заместительной терапии.

Сочетание гипотиреоза, вызванного аутоиммунным тиреоидитом, и аутоиммунной недостаточности коры надпочечников носит название синдрома Шмидта.

Нарушается функция половых желез как у мужчин, так и у женщин. У мужчин обычно наблюдается снижение либидо и потенции. У женщин наблюдаются меноррагия, бесплодие или вторичная аменорея вследствие нарушения цикла секреции ФСГ и ЛГ или повышения образования и высвобождения пролактина в результате усиления секреции тиреолиберина, который, наряду



со стимуляцией секреции ТТГ, высвобождает в повышенном количестве пролактин, приводя к галакторее.

При исследовании крови может обнаруживаться анемия, относительный лимфоцитоз, эозинофилия, изредка моноцитоз, повышение СОЭ. Почти постоянным признаком является гиперхолестеринемия, иногда до 20,7-26 ммоль/л. Основной обмен снижен и составляет 25-35%. Незначительно понижена температура тела.

Наиболее тяжелым осложнением гипотиреоза, возникающим в связи с резкой недостаточностью гормонов щитовидной железы или их специфического действия, является *гипотиреоидная или микседематозная кома*. Это грозное осложнение гипотиреоза до недавнего времени заканчивалось летально почти в 80% случаев. Гипотиреоидная кома может возникнуть при любой форме гипотиреоза: конечная стадия атрофической или гипертрофической формы аутоиммунного тиреоидита, после тиреоидэктомии или терапии радиоактивным йодом, при вторичном гипотиреозе. Как правило, она развивается у нелеченных или недостаточно леченных больных, чаще у женщин пожилого возраста (60-80 лет) в холодное время года вслед за различными стрессовыми ситуациями. Описаны единичные наблюдения, когда кома развивалась в ответ на проводимое в стационаре диагностическое исследование (например, рентгенологическое). Пневмония, которая у больных гипотиреозом протекает, как правило, без лихорадки, тахикардии и лейкоцитоза, приводит к гипотиреоидной коме. Развитию комы способствует прием некоторых лекарственных препаратов (фенотиазины, фенобарбитал, наркотики, анестетики) в обычных терапевтических дозах. Другими провоцирующими факторами являются, как указано выше, стрессовые ситуации: охлаждение, кровотечение, инфаркт миокарда, церебрально-сосудистые пароксизмы, гипоксия, гипогликемия, различные травмы и др.

Наряду с описанными характерными симптомами гипотиреоза при гипотиреоидной коме постоянно выявляется гипотермия, иногда до 24°C. Прогрессирующее снижение температуры тела значительно ухудшает прогноз. Гипотермия является следствием низкого основного обмена и неадекватного образования тепловой энергии. Однако в 15-20% случаев гипотиреоидная кома протека-

ет при нормальной и даже слегка повышенной температуре. Как правило, в этих случаях имеются сопутствующие (или предшествующие) инфекционно-воспалительные заболевания.

Гипотиреоидная кома сопровождается нарастающим торможением ЦНС (ступор и собственно кома), прострацией, полным угнетением глубоких сухожильных рефлексов. Самые серьезные нарушения, предопределяющие тяжелый прогноз, развиваются со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем. У большинства больных с гипотиреоидной комой вследствие альвеолярной гиповентиляции происходит задержка углекислого газа, что ведет к повышению в крови  $PCO_2$  и снижению  $PO_2$ . Наряду с уменьшением мозгового кровотока это вызывает церебральную гипоксию.

Гипотиреоидная кома характеризуется прогрессирующей брадикардией (она может отсутствовать при выраженной сердечной недостаточности) и артериальной гипотонией (вначале снижается пульсовое давление). Характерная для гипотиреоза атония гладкой мускулатуры у больных в состоянии комы может проявляться синдромом острой задержки мочи или быстроразвивающейся динамической и даже механической (мегаколон) кишечной непроходимостью. Очень часто развивается гипогликемия.

При отсутствии адекватного лечения происходит дальнейшее снижение температуры тела, урежается дыхание, нарастают гиперкапния и дыхательный ацидоз. Прогрессируют сердечная слабость и артериальная гипотония, что, в свою очередь, ведет к олигурии, анурии и метаболическому ацидозу. Гипоксия мозга сопровождается нарушением жизненно важных центров ЦНС. Непосредственной причиной смерти обычно является нарастающая сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность.

При гипотиреозе постоянно снижен уровень общего и свободного  $T_4$  в сыворотке крови. Содержание  $T_3$  в сыворотке крови также ниже нормы. Изменение уровня циркулирующего ТТГ – наиболее ранний признак гипотиреоза, так как его содержание (выше 10 мкЕД/мл) повышается уже тогда, когда концентрация  $T_4$  и  $T_3$  в сыворотке крови еще находится на нижней границе нормы.

## Диагноз и дифференциальная диагностика

В диагностике первичного и вторичного гипотиреоза решающее значение принадлежит изучению секреции ТТГ и исследованию поглощения радиоактивного йода щитовидной железой до и после введения гормона. Эти же тесты применяют для диагностики третичного гипотиреоза, но вместо ТТГ внутривенно вводят тиреолиберин. Для первичного гипотиреоза характерно сниженное содержание свободного  $T_4$  при повышенном уровне ТТГ в сыворотке крови. Низкое содержание  $T_4$  и  $T_3$  в сыворотке крови и сниженное поглощение йода щитовидной железой остаются и после стимуляции ТТГ, если у больного имеется первичный гипотиреоз. При вторичном гипотиреозе при базальных условиях выявляется сниженное содержание как свободного  $T_4$ , так и ТТГ в сыворотке крови. После стимуляции ТТГ уровень тиреоидных гормонов в сыворотке крови повышается. При третичном гипотиреозе концентрация ТТГ в сыворотке крови снижена и увеличивается в ответ на введение тиреолиберина.

Повышение исходного уровня ТТГ в сыворотке крови является наиболее чувствительным индикатором недостаточной функции щитовидной железы после субтотальной тиреоидэктомии или лечения радиоактивным йодом, а также при аутоиммунном и других тиреоидитах. Своевременное выявление таких больных необходимо потому, что, несмотря на недостаточную секрецию тиреоидных гормонов, заболевание может в течение какого-то времени оставаться скрытым, но при определенных условиях, о чем было сказано выше, развивается гипотиреоидная кома.

Выше указывалось, что тиреоидные гормоны необходимы для нормального развития ЦНС и всего организма. Недостаток тиреоидных гормонов в постнатальном периоде приводит к задержке физического и психического развития, вплоть до его крайней степени – кретинизма, поэтому необходимы своевременная диагностика врожденного гипотиреоза и проведение заместительной терапии. В этой связи следует более подробно остановиться на вопросах диагностики врожденного гипотиреоза.

Диагностика врожденного гипотиреоза представляет определенные трудности. У новорожденных с различной степенью гипотиреоза, как правило, отсутствуют отклонения от нормы, т.е.

масса и длина тела таких новорожденных не отличаются от этих показателей у здоровых детей. Установлено, что имеет место трансплацентарный переход тиреоидных гормонов, хотя и минимальный. Однако тиреоидные гормоны матери могут достигать плода в том случае, когда соотношение тиреоидных гормонов в сыворотке крови матери и плода изменяется.

Врожденный гипотиреоз можно заподозрить при наличии у новорожденных следующих симптомов: затрудненное дыхание, цианоз, желтуха и гипербилирубинемия, продолжающиеся более недели. Наличие пупочной грыжи выявляется более чем у 50% новорожденных с гипотиреозом. При рождении такой ребенок не кричит, в дальнейшем необычно спокоен (сомноленция, летаргия), мало плачет, голос низкий, хриплый, язык большой и мешает акту сосания, страдает запорами; передний родничок больших, чем в норме, размеров, задний открыт; выраженная гипорефлексия; конечности по отношению к туловищу короткие; иногда имеется периорбитальный отек; нос седлообразный, глаза широко расставлены.

При наличии у новорожденного признаков, указывающих на возможность врожденного гипотиреоза, необходимо провести рентгенологическое исследование скелета. Отсутствие окостенения в области дистального эпифиза бедра и проксимального эпифиза большеберцовой кости указывает на наличие у новорожденного гипотиреоза. При нормально протекающей беременности окостенение дистального эпифиза бедра появляется на 35-40-й неделе, в области проксимального эпифиза большеберцовой кости – на 40-й неделе беременности. Кроме того, при врожденном гипотиреозе часто выявляются нарушения развития скелета (дефекты развития других костей).

Для подтверждения диагноза проводятся вспомогательные лабораторные исследования: определение уровня холестерина и щелочной фосфатазы в сыворотке крови. При гипотиреозе концентрация холестерина повышена, а щелочной фосфатазы понижена.

У новорожденных, страдающих врожденным гипотиреозом, в отличие от здоровых уровень ТТГ в сыворотке крови остается повышенным и спустя 48 ч после рождения.

## Лечение гипотиреоза

Проведение заместительной терапии быстро ликвидирует симптомы и обменные нарушения гипотиреоза. Применяются следующие препараты тиреоидных гормонов:

- а) тиреоидин (высушенная щитовидная железа животных);
- б) трийодтиреонин;
- в) тироксин;
- г) тиреокOMB, одна таблетка которого содержит 70 мкг тироксина, 10 мкг трийодтиреонина и 150 мкг йодида калия;
- д) тиреотом, содержащий 10 мкг лиотиреонина и 40 мкг левотироксина и тиреотом форте (30 мкг лиотиреонина и 120 мкг левотироксина).

Начальные дозы тиреоидных гормонов назначают в зависимости от степени тяжести тиреоидной недостаточности, возраста больного, наличия сопутствующих заболеваний. У взрослых лечение обычно начинают с доз меньших, чем те, которые необходимы для поддержания эутиреоидного состояния, так как быстрое повышение обменных процессов может привести к появлению стенокардии, аритмии, сердечной недостаточности. Повышать дозу тиреоидных гормонов следует с осторожностью, особенно у лиц пожилого возраста. Для проявления полного эффекта применяемой дозы гормонов необходимо выждать время. Так, для проявления полного действия  $T_3$  требуется 2-2,5 нед.,  $T_4$  – 4-6 нед.

У лиц молодого и среднего возраста осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы маловероятны и лечение тиреоидными гормонами можно проводить более энергично. Препаратом выбора для лечения гипотиреоза является L-тироксин. Суточная доза для взрослых составляет 1,7 мкг/кг, а для детей – до 4 мкг/кг. Для больных старше 50 лет или лиц более молодого возраста, но с указанием в анамнезе на заболевания сердца, лечение начинают с 0,025-0,05 мг в сутки и через каждые 6-8 недель под контролем клинического и лабораторного обследования дозы тироксина увеличивают до адекватных, которые составляют 0,1-0,2 мг в сутки. Указанные количества L-тироксина, как правило, достаточны для восстановления уровня как общего, так и свободного  $T_4$  в сыворотке крови и его содержания в печени, а постоянная конверсия (по мере необходимости) в  $T_3$  создает минимальные

колебания этого биологически более активного гормона в крови. С увеличением возраста больного необходимая терапевтическая доза L-тироксина обычно снижается. Адекватность заместительной терапии оценивается, с одной стороны, с помощью клинических симптомов (отсутствие признаков гипотиреоза или гипертиреоза), а с другой – данных биохимического исследования крови (нормальный уровень ТТГ,  $T_4$  и  $T_3$ , холестерина). Ввиду того что клиническое улучшение наступает раньше, чем нормализация биохимических показателей, повышенный уровень ТТГ в сыворотке крови указывает на недостаточность заместительной терапии. Заместительная терапия больным, страдающим гипотиреозом, проводится пожизненно.

Необходимо подчеркнуть, что некоторые лекарственные вещества, содержащие гидроксид алюминия (альмагель и др.) или сульфат железа, взаимодействуют с L-тироксином и изменяют абсорбцию последнего из кишечника. В этой связи применение тироксина следует рекомендовать не ранее чем через 4 ч после приема указанных препаратов.

При изменении вида применяемого препарата или фирмы изготовителя больной должен известить об этом лечащего врача, в противном случае может иметь место недостаток, но чаще передозировка тиреоидных гормонов. Пожилые больные более толерантны к L-тироксину, но и у них могут при избыточной дозе появиться боли в области сердца, сердцебиение, тремор, трудность концентрации внимания и др. При этом рекомендуется прием препарата отменить на 5-7 дней, после чего восстановить лечение, но в меньшей дозе. В последующем адекватность лечения оценивается, как указано выше.

Помимо влияния на сердечно-сосудистую систему, хроническая передозировка тиреоидных гормонов ведет к остеопорозу. Показано, что тиреоидные гормоны стимулируют функцию остеокластов, которые имеют рецепторы к тиреоидным гормонам (остеобласты таких рецепторов не имеют). Кроме того, избыток тиреоидных гормонов снижает абсорбцию кальция в кишечнике, что также является дополнительным фактором развития остеопороза. Поэтому больные с гипотиреозом должны быть на диспансерном наблюдении у врача и периодичность осмотра с опреде-

лением лабораторных показателей должна составлять 6-12 мес при благоприятном течении заболевания.

### **Лечение гипотиреоидной комы**

Гипотиреоидная кома является состоянием, требующим немедленного оказания квалифицированной медицинской помощи. Повышенная ответственность при постановке диагноза гипотиреоидной комы диктуется двумя соображениями. С одной стороны, лечение необходимо начинать немедленно после госпитализации, поэтому на лабораторную диагностику рассчитывать не приходится, а с другой, терапия, применяемая для купирования гипотиреоидной комы, может оказаться смертельной для больного с нормальной функцией щитовидной железы, находящегося в коматозном состоянии, вызванном другой причиной.

Выше отмечалось, что практически у всех больных гипотиреозом имеется тяжелая дистрофия миокарда, обусловленная метаболическими нарушениями. Именно поэтому введение тиреоидных гормонов больным в состоянии гипотиреоидной комы может вызвать инфаркт миокарда или острую сердечную недостаточность. Таким образом, от определения в каждом конкретном случае необходимой и достаточной дозы тиреоидных гормонов во многом зависит конечный результат терапии при гипотиреоидной коме.

Сразу после госпитализации больного из вены берут кровь для определения уровня ТТГ,  $T_4$ ,  $T_3$ , кортизола и, не дожидаясь результатов исследования, приступают к лечению, которое включает:

- 1) введение адекватной дозы тиреоидных гормонов;
- 2) применение глюкокортикоидов;
- 3) борьбу с гиповентиляцией и гиперкапнией, оксигенацию;
- 4) лечение сопутствующих инфекционных и других заболеваний, которые привели к развитию комы.

Заместительная терапия проводится тироксином. Однако в связи с тем, что при коматозном состоянии невозможно сразу осуществить патогенетическую диагностику и установить наличие первичного или вторичного гипотиреоза, лечение рекомендуется начинать с внутривенного введения гидрокортизона (одномоментно 50-100 мг, суточная доза до 200 мг). Такое начало ле-

чения диктуется тем, что у больного со вторичным и третичным гипотиреозом или с синдромом Шмидта (аутоиммунное поражение щитовидной железы и надпочечников) введение тиреоидных гормонов вызывает развитие острой недостаточности надпочечников.

Вслед за введением глюкокортикоидов назначают тиреоидные гормоны. Отдают предпочтение тироксину, который действует мягче, что особенно важно для лиц с ишемической болезнью сердца, так как конверсия Т4 в более активный Т3 происходит постепенно на периферии. Первоначальную суточную дозу Т4 400-500 мкг вводят внутривенно путем равномерной медленной инфузии. Такая большая начальная доза тироксина приводит к насыщению им тироксинсвязывающих белков, которые в период до развития гипотиреоидной комы были истощены практически полностью. Это сопровождается нормализацией свТ4 в сыворотке крови. В последующие дни суточную дозу уменьшают до 50-100 мкг. Под влиянием лечения повышаются частота сердечных сокращений, температура тела, артериальное давление. Одновременно в течение суток ТТГ в сыворотке крови снижается, а уровень тироксина, наоборот, повышается до нормы, что служит критерием адекватной заместительной терапии. Вместо тироксина ранее рекомендовалось внутривенное введение трийодтиреонина в дозе 25-50 мкг. Однако в связи с тем, что трийодтиреонин значительно повышает риск развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (недостаточность сердечной деятельности, аритмия и даже инфаркт миокарда, особенно у пожилых больных), в настоящее время выпуск препаратов трийодтиреонина для парентерального введения прекращен. Внутривенному введению тиреоидных гормонов следует отдавать предпочтение, так как гипотиреоидная кома постоянно сопровождается выраженной атонией желудочно-кишечного тракта и нарушением кишечной абсорбции.

Симптоматическая терапия гипотиреоидной комы проводится с целью устранения гипоксии, нарушений водно-электролитного обмена, сердечно-сосудистой недостаточности, гипотермии и часто встречающейся гипогликемии. Пассивная оксигенация в связи с низкой альвеолярной вентиляцией обычно не в состоянии устранить гипоксию и гиперкапнию, поэтому таким



больным целесообразнее проводить искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). С этой же целью необходимо устранить анемию путем переливания крови или эритроцитарной массы (последнее предпочтительнее). Инфузионную терапию при гипотиреоидной коме следует проводить с большой осторожностью из-за опасности усугубления сердечно-сосудистых расстройств. Желательно постоянное мониторное наблюдение за больным, находящимся в гипотиреоидной коме.

Гипонатриемия (ниже 110 ммоль/л) и гипохлоремия могут быть скорректированы внутривенным введением небольшого количества гипертонического раствора хлорида натрия. Однако эти и другие электролитные нарушения обычно проходят по мере наступления действия тиреоидных гормонов.

Для устранения гипотермии нельзя согревать больного с помощью каких-либо источников тепла, так как вследствие кожной вазодилатации может наступить сосудистый коллапс. Достаточно поместить больного в палату с температурой воздуха 25°C.

Для подавления сопутствующей инфекции или предупреждения вспышки дремлющей инфекции обязательна адекватная терапия антибиотиками.

Высокая частота неудовлетворительных исходов (летальность от гипотиреоидной комы за последние годы снижена с 80 до 50%) гипотиреоидной комы, даже если лечение начато своевременно, свидетельствует об исключительной важности ее профилактики. Каждый больной, подвергшийся тиреоидэктомии или лечению радиоактивным йодом, должен быть взят на диспансерный учет и периодически проходить обследование с целью определения уровня ТТГ,  $T_4$ ,  $T_3$  и холестерина в сыворотке крови. Основная цель лечения гипотиреоза – достижение эутиреоидного состояния и его поддержание адекватной терапией, которая не должна прерываться.

# **ГИПЕРКОРТИЦИЗМ. БОЛЕЗНЬ И СИНДРОМ ИЦЕНКО–КУШИНГА. ЭТИОПАТОГЕНЕЗ. КЛИНИКА. ЛЕЧЕНИЕ**

## **Анатомо-физиологические особенности надпочечников**

Надпочечники – парные эндокринные железы, расположенные ретроперитонеально над верхними полюсами почек на уровне Th 12 и L1. У взрослого человека надпочечник имеет треугольную форму размером 4 x 2 x 0,3 см. Масса одного надпочечника 4-5 г. Надпочечники состоят из двух самостоятельных частей, имеющих различное эмбриональное происхождение:

1. Из коркового вещества, на долю которого приходится 80% массы железы.
2. Из мозгового вещества.

Так при УЗИ выглядит здоровый надпочечник.

В коре надпочечников синтезируются стероидные гормоны (минералокортикоиды, глюкокортикоиды, андрогены и эстрогены). В хромоаффинной ткани мозгового слоя образуются катехоламины.

## **Стероидогенез в коре надпочечников**

Кора надпочечников секретирует кортикостероиды. К настоящему времени известно более 100 соединений, но лишь немногие из них являются активными биологическими соединениями, которые разделяются на четыре группы: глюкокортикоиды, минералокортикоиды, андрогены и эстрогены.

Исходным продуктом синтеза кортикостероидов является холестерин.

- Минералокортикоиды (альдостерон) образуются в клетках клубочковой зоны. АКТГ лишь частично контролирует их синтез. Функции контроля принадлежат активности ренин-ангиотензинной системы, концентрации натрия и калия в сыворотке крови.
- Глюкокортикоиды синтезируются, главным образом, в пучковой зоне коры надпочечников. Их синтез контролируется АКТГ по механизму обратной связи.

- Андрогены образуются в сетчатой зоне, и их синтез находится под контролем АКТГ. У мужчин тестостерон надпочечникового происхождения является лишь небольшой частью от общего уровня тестостерона, циркулирующего в крови.

## **Биологические эффекты кортикостероидов**

### **Глюкокортикоиды**

Самым биологически активным глюкокортикоидом, секретруемым надпочечниками, является кортизол. На его долю приходится 80%. Остальные 20% в порядке убывания активности составляют кортизон, кортикостерон, 11-дезоксикортизол и 11-дезоксикортикостерон. Более 90% кортизола циркулирует в крови связанным с белком. 8% кортизола плазмы является свободной фракцией, осуществляющей биологический эффект. Основным местом обмена кортизола являются печень, почки, кишечник и легкие тоже принимают участие в обмене кортикостероидов. В печени кортикостероиды связываются с глюкуроновой кислотой и экскретируются с мочой. Главные биологические эффекты глюкокортикоидов следующие.

1. Глюкокортикоиды повышают концентрацию глюкозы в печени за счет увеличения скорости глюконеогенеза в печени, снижения утилизации глюкозы тканями, стимуляции освобождения аминокислот (субстратов неоглюкогенеза) в мышцах.
2. Глюкокортикоиды повышают катаболизм белков, т.е. увеличивают распад белков и тормозят их синтез.
3. Усиливают липолиз в области верхних и нижних конечностей и липогенез – в других частях тела (лицо и туловище). Эти эффекты придают больным характерный внешний вид: лунообразное лицо, центральное ожирение, тонкие верхние и нижние конечности, например, при синдроме Иценко-Кушинга.
4. Глюкокортикоиды повышают выделение кальция и уменьшают его всасывание, что приводит к остеопорозу и развитию патологических переломов.
5. В высоких дозах глюкокортикоиды выступают как иммунодепрессанты за счет подавления активности нейтрофилов и мо-

ноцитов, способности вызывать лимфопению и депрессию клеточных иммунологических реакций.

6. Глюкокортикоиды производят выраженный противовоспалительный эффект.
7. Глюкокортикоиды при длительном применении ингибируют синтетическую активность фибробластов и остеобластов, что приводит к истончению кожи и остеопорозу.
8. Длительное применение глюкокортикоидов поддерживает катаболизм мышц, в результате которого развивается их атрофия и мышечная слабость.

Основной регулятор синтеза глюкокортикоидов – АКТГ, который синтезируется и накапливается в передней доле гипофиза. Секреция АКТГ контролируется кортикотропинрилизинг-гормоном, свободным кортизолом в плазме, стрессом и циклом сон-бодрствование. Для синтеза секреции АКТГ, кортизола характерна выраженная суточная периодичность (т.н. циркадный ритм). Увеличение секреции кортизола наступает после засыпания и достигает максимума при пробуждении.

### **Минералокортикоиды**

Биологически активными минералокортикоидами являются альдестерон и дезоксикортикостерон.

Основная функция – поддержание баланса электролитов жидкостей организма, осуществляемая посредством увеличения реабсорбции ионов натрия в почечных канальцах. Это приводит к увеличению содержания воды в организме, увеличению ОЦК и повышению АД. Кроме того, минералокортикоиды увеличивают реабсорбцию хлора и бикарбонатов и увеличивают экскрецию ионов калия и ионов водорода.

Метаболизм. Альдестерон практически не связывается с белками плазмы крови, по этой причине время его циркуляции в крови не превышает 15 минут. Он метаболизируется в печени. Основной регулятор секреции – активность ренин-ангиотензинной системы, концентрация натрия и калия в сыворотке крови.

Ренин-ангиотензинная система представлена набором компонентов, взаимодействующих в строгой последовательности. Ренин вырабатывается в почках, в юкстагломерулярном аппарате нефронов. Под его влиянием ангиотензиноген, образующийся в

печени, переходит в ангиотензин I. Последний в легких под воздействием "конвертирующих ферментов" превращается в ангиотензин II, который стимулирует секрецию альдостерона и вызывает сужение артериол. Таким образом, увеличение выработки ренина является необходимым условием для усиления секреции альдостерона.

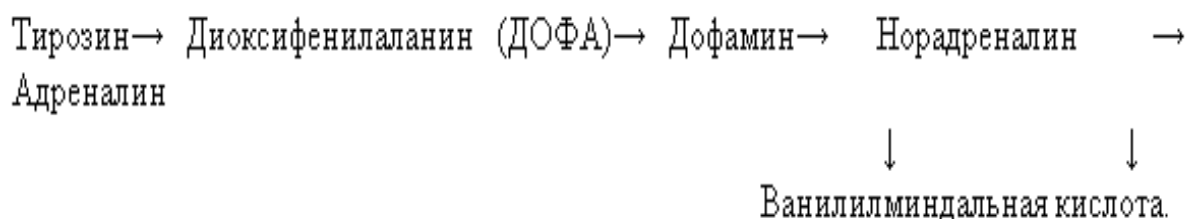
### **Андрогены**

В коре надпочечников синтезируются дегидроэпиандростерон и в меньшей степени андростендион. Недостаточность какого-либо фермента стероидогенеза приводит к повышению секреции андрогенов и изменениям наружных гениталий у плода, нарушениям электролитного баланса и, в зависимости от ферментативного дефекта и пола плода, к различным нарушениям полового созревания. Функции андрогенов надпочечников во многом не изучены. У мужчин андрогены надпочечников играют незначительную роль в поддержании общей концентрации андрогенов в плазме.

### **Мозговой слой надпочечников**

Синтез катехоламинов в мозговом слое надпочечников. Непосредственным предшественником катехоламинов является аминокислота тирозин. В мозговом слое надпочечников образуется адреналин (80%), в органах, иннервируемых симпатическими нервами – норадреналин. В некоторых нейронах ЦНС синтез КА завершается дофамином.

### **Метаболизм катехоламинов**



Катехоламины воздействуют на альфа- и бета-адренорецепторы.

Основными эффектами катехоламинов являются

- активация метаболических процессов: липолиза, гликогенолиза и т.д.

- увеличение частоты и силы сердечных сокращений, повышение АД
- увеличение вентиляции легких
- усиление кровотока, повышение обмена глюкозы в головном мозге.

## **Заболевания коры надпочечников**

### **Опухоли коры надпочечников, классификация**

Опухоли коры надпочечников могут быть гормональноактивными и "немыми".

К гормонально активным опухолям коры надпочечников относятся:

1. Альдостерома – опухоль, продуцирующая альдостерон.
2. Глюкокортикостерома – опухоль, которая выделяет в основном глюкокортикоиды.
3. Андростерома – секретирует преимущественно андрогены
4. Кортикоэстрома – выделяет эстрогены, вызывает гинекомастию у мужчин.
5. Смешанные опухоли – глюкоандростеромы.

### **Синдром первичного альдостеронизма (синдром Конна)**

Синдром первичного альдостеронизма (синдром Конна) развивается при наличии альдостеромы (65% случаев), двухсторонней гиперплазии надпочечников (30-40%) и при других состояниях, встречающихся достаточно редко. Распространенность первичного альдостеронизма, по современным данным, составляет до 10% от всех случаев артериальной гипертензии.

Патогенез этого состояния связан с гиперпродукцией альдостерона, которая не зависит от ренин-ангиотензинной системы. В результате повышения концентрации альдостерона усиливается реабсорбция натрия (гипернатриемия) и увеличивается экскреция калия (гиперкалиурия). Хроническая гипокалиемия обуславливает вторичное поражение почечных канальцев. Потеря калия приводит к понижению количества внутриклеточной концентрации этого иона и к частичному замещению его водородными ионами из неклеточной жидкости. Это приводит к повышению выведения

хлора с мочой. Повышенное выведение хлора с мочой является причиной гипохлоремического алкалоза. Повреждение почечных канальцев приводит к нарушению концентрационной способности почек. В результате этого развивается полиурия, полидипсия и гипостенурия. Развитию полиурии способствует уменьшение эффекта антидиуретического гормона на реабсорбцию воды в почечных канальцах.

Гипернатриемия приводит к увеличению ОЦК, в результате чего возникает артериальная гипертензия. Вопреки увеличению реабсорбции натрия при первичном гиперальдостеронизме никогда не бывает отеков. Это связано с "феноменом ускользания от альдостерона" (англ. "aldosterone escape"). Вначале повышение уровня альдостерона приводит к задержке натрия, далее развивается гиперволемия, после этого артериальная гипертензия и, как следствие – гипертензионный диурез.

У пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, помимо других осложнений, обусловленных артериальной гипертензией, имеется высокий риск развития альдостерониндуцированной гипертрофии миокарда.

### *Клиническая картина*

Можно выделить две группы синдромов.

- Первую группу составляют артериальная гипертензия и ее осложнения.
- Вторая группа более специфична и обусловлена гипокалиемией.

Артериальная гипертензия может носить кризовый или постоянный характер. Особенность ее течения при первичном гиперальдостеронизме заключается в возникновении мышечных болей, судорог, парестезий на высоте подъема АД. Кроме того, у больных наблюдается склонность к брадикардии. Артериальная гипертензия рефрактерна к проводимому лечению. Более того, назначение некалийсберегающих диуретиков может провоцировать гипертонический криз. На ЭКГ выявляются изменения, характерные для гипокалиемии, как-то: уплощение или инверсия зубца Т, снижение сегмента ST, удлинение интервала Q-T, появление зубца U.

Ко второй группе симптомов относятся нервно-мышечные расстройства. Частым симптомом первичного гиперальдостеронизма является мышечная слабость. Большинство больных ощущает мышечную слабость постоянно, у других она возникает внезапно, в результате напряженной мышечной работы.

Нарушения деятельности почек. В клетках канальцев почек развивается дистрофия как результат гипокалиемии. Полиурия и полидипсия являются частыми, но не постоянными симптомами альдостеромы. Характерно развитие никтурии – преобладания ночного диуреза над дневным. Достаточно специфическим признаком альдостеромы может считаться щелочная реакция мочи.

### *Диагностика и дифференциальная диагностика*

Всем пациентам с артериальной гипертензией необходимо как минимум двукратное определение уровня калия в крови. Особое внимание следует обращать на молодых пациентов и больных со стабильной диастолической гипертензией. Гормональное исследование показано пациентам с артериальной гипертензией при уровне калия ниже 3,7 ммольл. Диагноз можно считать подтвержденным при высокой концентрации альдостерона и низкой концентрации ренина. Топическая диагностика альдостеромы производится при помощи КТ, МРТ и УЗИ.

### *Лечение*

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

*Б. Двусторонняя диффузная мелкоузловая гиперплазия коры надпочечников.* Оперативное вмешательство при двусторонней гиперплазии коры надпочечников малоэффективно (АД нормализуется только в 18% случаев), поэтому таких больных следует лечить консервативно. Чаще всего назначают спиронолактон, однако и это лечение не всегда дает хорошие результаты. Длительный прием спиронолактона нередко вызывает импотенцию и



гинекомастию у мужчин и нарушения менструального цикла у женщин. Показано, что при первичном гиперальдостеронизме эффективен амилорид (40 мг/сут внутрь) – калийсберегающий диуретик, действующий на клетки почечных канальцев независимо от альдостерона. Кроме того, АД часто удается снизить с помощью антагониста кальция нифедипина. Нифедипин прерывает поступление кальция в клетки и тем самым блокирует стимулирующее действие ангиотензина II на синтез альдостерона.

## Синдром Иценко-Кушинга

### *Клиническая картина и лечение синдрома Иценко-Кушинга*

Это клинический синдром, развивающийся в результате гиперпродукции кортикостероидов или длительного приема синтетических глюкокортикоидов. Различают болезнь Иценко-Кушинга при патологии гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и синдром при заболеваниях надпочечников, кортизолпродуцирующей опухоли гонад, АКТГ или КТР-продуцирующей опухоли или экзогенном гиперкортицизме.

Этиология и патогенез синдрома Иценко-Кушинга, обусловленного кортикостромой, аналогичны таковым для других опухолей. Опухоль образуется из клеток коры надпочечника, преимущественно пучковой зоны. Избыток стероидов ведет к поражению практически всех органов и систем.

*Клиника. Определяется следующими симптомами:*

Ожирением по центральному типу. Жир располагается в области живота, груди, шеи, лица. Лицо приобретает лунообразный вид, багрово – красного цвета, иногда с цианотичным оттенком ("матронизм"). При этом наблюдается атрофия мышц рук ("паучьи пальцы") и ног ("скошенные ягодицы"), что особенно видно на крупных мышцах плечевого пояса и нижних конечностях. Атрофия мышц приводит к затруднению процессов вставания. Атрофия мышц живота приводит к формированию "лягушачьего живота" и к появлению грыж белой линии живота. Избирательность ожирения объясняют неодинаковой чувствительностью жировой ткани различных частей тела к глюкокортикоидам.

Также симптоматика проявляется:

- Истончением кожи. Она имеет мраморный вид с подчеркнутым сосудистым рисунком, сухая, с участками регионарной потливости, шелушащаяся.

- Характерным специфическим "овечьим запахом".

- Образованием багрово-красных или фиолетовых полос растяжения – стрий, в результате сочетания прогрессирующего ожирения и распада коллагена. Стрии располагаются преимущественно на коже живота, внутренней поверхности бедер, молочных желез и плеч и их ширина может достигать нескольких сантиметров.

- Остеопорозом, который является серьезным осложнением гиперкортицизма. Он, с одной стороны, во многом определяет тяжесть течения заболевания, а с другой – служит важнейшим диагностическим признаком (80-90%). Остеопороз развивается вследствие разрушения под влиянием глюкокортикоидов белковой матрицы кости с последующим вымыванием кальция. Клинически остеопороз может проявляться уменьшением роста, выраженными болями в спине, иногда симптомами сдавления корешков спинного мозга.

- Нарушением электролитного баланса, вызываемым повышенным уровнем стероидов. Увеличивается концентрация натрия, снижается уровень калия, развивается гипокалиемический алкалоз.

- Стероидной миокардиодистрофией, являющейся следствием длительно существующих электролитных нарушений.

- Артериальной гипертензией, преимущественно диастолической, которая усугубляет течение миокардиодистрофии. Кроме того, часто появляются аритмии (мерцание предсердий, экстрасистолия). Развивается сердечная недостаточность, которая может явиться непосредственной причиной смерти больных.

- Психо-эмоциональными нарушениями, которые выявляются у этих больных. Они объясняются избытком кортикостероидов.

- Развитием стероидного сахарного диабета. Под воздействием повышенных концентраций стероидов усиливается глюконеогенез, что приводит к сахарному диабету или нарушению толерантности к глюкозе.

- Нарушением функций иммунной системы. Под воздействием избытка глюкокортикоидов уменьшается число и активность лимфоцитов, происходит инволюция лимфоидной ткани. Катаболическое действие стероидов в сочетании с иммунодефицитом, нарушение толерантности к глюкозе определяют вялое и длительное заживление ран. Поэтому при нераспознанном гиперкортицизме так опасны операции по поводу нефролитиаза, паховой грыжи и т.д.

- Гипертрихозом (избыточным ростом волос) гирсутизмом (избыточным ростом волос по мужскому типу), что тоже является следствием избытка стероидов.

### *Диагностика*

Характерный внешний вид больного с тотальным гиперкортицизмом позволяет предположить это заболевание при первом осмотре. Трудности заключаются в дифференциальном диагнозе болезни от синдрома Иценко-Кушинга и эктопического АКТГ-синдрома. Определяют количество АКТГ, кортизола в крови, точную экскрецию свободного кортизола в моче. Большую помощь в дифференциальной диагностике оказывают фармакологические пробы с АКТГ, метапироном, дексаметазоном, позволяющие выявить автономность гормонообразования.

Для топической диагностики информативны такие методы, как МРТ, компьютерная томография, УЗИ.

### *Лечение*

*А. Гипофизарный синдром Кушинга.* В большей части случаев метод выбора – *селективная трансфеноидальная аденомэктомия* или гипофизэктомия. Селективное удаление микроаденом гипофиза приводит к ремиссии болезни в 85% случаев (до 93% при изолированных опухолях и менее 50% при их инвазивном росте). Взятие крови из левого и правого нижнего каменистого синуса позволяет установить, в какой половине гипофиза локализуется микроаденома, и в отдельных случаях выполнить гемигипофизэктомию. Смертность при гипофизэктомии и гемигипофизэктомии невысока, а осложнения (преходящий несахарный диабет, истечение СМЖ из носа, кровотечение) наблюдаются примерно у 5% больных. Рецидивы гиперкортизолемии после гипофизэктомии наблюдаются редко (в 5% случаев). При гипофизар-

ном синдроме Кушинга можно применять и *рентгеновское облучение гипофиза*; это лечение особенно эффективно у молодых. Гиперкортизолемиа полностью исчезает через 12-18 мес. после облучения; для предупреждения рецидива опухоли и для лечения проявлений гиперкортизолемиа назначают митотан внутрь в дозе 3 г/сут. Таким способом удается излечивать примерно 85% больных. Частота ремиссии после облучения у взрослых больных составляет только 20%, а у детей достигает 70-80%. После облучения протонами или альфа-частицами ремиссия наступает быстрее и наблюдается у большего числа больных.

### *Б. Надпочечниковый синдром Кушинга*

1. *Одностороннюю аденому* удаляют хирургически; частота ремиссий после операции высокая. Поскольку функция противоположного надпочечника у больных с односторонней аденомой подавлена, в течение нескольких месяцев проводят заместительную терапию глюкокортикоидами.

2. *Рак надпочечников*. Метод выбора – хирургическое вмешательство. Лучше использовать чрезбрюшинный доступ, поскольку он позволяет оценить широту распространения опухоли и удалить пораженные органы. Если опухоль удалена не полностью или признана неоперабельной, можно назначить митотан внутрь. Начинают с 250 мг 4 раза в сутки; увеличивают дозу до порога переносимости (24 г/сут). У 80% больных возникают тяжелые желудочно-кишечные нарушения (тошнота, рвота, понос). Поскольку митотан жирорастворим, нередко наблюдаются неврологические нарушения (сонливость, дурнота, головокружение). Возможно развитие надпочечниковой недостаточности, поэтому за больными, получающими митотан, необходимо постоянно наблюдать (определять уровни кортизола в сыворотке, свободного кортизола в моче). Иногда локализацию и скорость роста опухоли удается оценить с помощью МРТ (путем анализа T2-взвешенных томограмм); результаты этого исследования имеют прогностическое значение.

### *В. Эктопический синдром Кушинга*

1. *Хирургическое вмешательство*. Удаление АКТГ-секретирующей опухоли – предпочтительное лечение, но операция дале-

ко не всегда выполнима (например, при мелкоклеточном раке легкого). В тех случаях, когда опухоль выявляют на неоперабельной стадии (как это бывает при некоторых формах медуллярного рака щитовидной железы), можно прибегнуть к адреналэктомии.

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

а. Метирапон, ингибитор 11β-гидроксилазы, в дозе 250—500 мг 3 раза в сутки эффективно снижает уровень кортизола. Однако прием метирапона может привести к артериальной гипертонии и гипокалиемии, поскольку метирапон вызывает накопление 11-дезоксикортикостерона, обладающего минералокортикоидной активностью.

3. Можно использовать также аминоглутетимид, блокирующий превращение холестерина в прегненолон. Начальная доза составляет 250 мг 4 раза в сутки внутрь; ее повышают до 2 г/сут. Из-за опасности развития надпочечниковой недостаточности необходимо периодически определять уровни кортизола в сыворотке и свободного кортизола в моче. Аминоглутетимид ускоряет метаболизм дексаметазона и может вызвать гипоальдостеронизм.

а. При неэффективности метирапона или аминоглутетимида можно использовать аденолитические средства, такие как митотан («*медикаментозная адреналэктомия*»). Назначают один митотан либо митотан в сочетании с ингибиторами ферментов синтеза кортизола.

б. При выборе средств, подавляющих функцию коры надпочечников, предпочтение следует отдавать кетоконазолу, поскольку этот препарат дает мало побочных эффектов. Кетоконазол блокирует стероидогенез на нескольких уровнях; наибольшее значение имеет подавление активности 20,22-десмолазы, катализирующей превращение холестерина в прегненолон. Кетоконазол назначают внутрь в дозах от 400 до 2000 мг/сут. Препарат гепатотоксичен, поэтому необходимо следить за активностью печеночных ферментов. С помощью кетоконазола у больных удается годами поддерживать нормальный уровень кортизола. Поскольку кетоконазол блокирует ранние этапы биосинтеза кортикостероидов, промежуточные токсичные метаболиты не накапливаются.

Кетоконазол можно сочетать с другими препаратами (метирапоном, аминоглутетимидом).

### **Вирилизующие опухоли коры надпочечников**

Вирилизующие опухоли коры надпочечников, или андростеромы, встречаются сравнительно редко. Эти опухоли секретируют андрогены, избытком которых обуславливается клиническая картина заболевания. Андростеромы в 2 раза чаще наблюдаются у женщин, чем у мужчин, и проявляются клинической картиной синдрома врожденной гиперплазии надпочечников. Андростеромы нередко встречаются на первом году жизни. Если при врожденной гиперплазии коры надпочечников явления вирилизации вследствие врожденного нарушения биосинтеза кортикостероидов развиваются уже в период внутриутробного развития и выявляются при рождении, то при вирилизующих опухолях коры надпочечников – только в постнатальном периоде в зависимости от времени возникновения опухоли. Это различие необходимо иметь в виду при дифференциальной диагностике врожденной гиперплазии надпочечников.

Макроскопически андростеромы – твердые, заключенные в соединительную капсулу опухоли, и без гистологического исследования трудно определить их доброкачественность или злокачественность. Правда, злокачественные опухоли всегда по размерам больше, чем доброкачественные, и имеют более развитую сосудистую сеть. В некоторых случаях опухоль прорастает соединительнотканную капсулу и распространяется на ткань почки. Возможно метастазирование в легкие, печень или другие органы. На разрезе опухоль может быть гетерогенной с участками кальцификаций, кровоизлияний и некроза. Гистологически характерны полиморфизм клеток, наличие многоядерных гигантских клеток, инфильтрирующий рост которых выявляется и в других злокачественных опухолях.

### **Клиническая картина**

При наличии андростеромы у девочек развиваются симптомы вирилизации: рост волос на лобке, увеличение клитора в пубертатный период, отсутствие увеличения роста молочных желез, менструации не наступают. При этом характерны ускоренный

рост организма, усиление развития мускулатуры, преждевременное закрытие зон роста.

У мальчиков при наличии андростеромы наблюдаются признаки преждевременного полового созревания: оволосение на лобке, увеличение наружных половых органов, тогда как яички остаются маленькими, недоразвитыми. Мышечная система развита хорошо, отмечаются ускоренный рост и преждевременное созревание костей скелета. Несмотря на ускоренное физическое и половое созревание, психическое развитие не соответствует возрасту.

У женщин андростеромы встречаются в возрасте 30-40 лет и проявляются огрублением голоса, гирсутизмом, прекращением менструаций, уменьшением молочных желез, увеличением клитора, атрофией матки, перераспределением подкожной жировой клетчатки по мужскому типу, иногда облысением. В большинстве случаев отмечается повышение либидо.

У мужчин симптомы вирилизации протекают незаметно и андростерома может быть выявлена случайно.

### **Лабораторная диагностика**

Экскреция 17-КС с мочой резко повышена, иногда до 200-600 мг в сутки, в основном за счет дегидроэпиандростерона. Увеличивается в несколько раз концентрация его в плазме крови. Прием дексаметазона не изменяет скорость и количество секретируемых андрогенов. Это свидетельствует о том, что опухоль коры надпочечников не находится под контролем АКТГ. Экскреция 17-ОКС и содержание кортизола в крови, как правило, в норме.

*Диагноз* основывается на данных клинической картины, повышении экскреции 17-КС, дегидроэпиандростерона и отрицательной пробе с дексаметазоном. Для выявления опухоли надпочечника ранее применялся ретропневмоперитонеум в сочетании с нисходящей пиелографией, а также сканирование надпочечников. В настоящее время широко используется УЗИ, КТ или МРТ.

*Лечение.* Хирургическое. В случае метастазов операция сочетается с рентгено- и химиотерапией (хлоритан, амиглютамид и др.).

## **Феминизирующие опухоли коры надпочечников**

Опухоли надпочечников, вырабатывающие эстрогены, встречаются редко, чаще у детей. Однако 40-50% общего количества феминизирующих опухолей встречаются у взрослых мужчин, тогда как у женщин такие опухоли не описаны, что, видимо, связано с трудностью диагностики повышенной феминизации организма.

### **Клиническая картина**

Наиболее частым симптомом заболевания является гинекомастия, наблюдаемая в 98% случаев. Гинекомастия встречается как у мальчиков, так и у мужчин. Кроме того, развивается атрофия яичек, снижаются либидо и потенция, уменьшается рост бороды и усов, однако размеры полового члена и предстательной железы не изменяются. Часто наблюдается олигоспермия. У некоторых больных появляется пигментация ареол молочных желез и даже секрция из них при надавливании на область соска. Редко, но может встречаться артериальная гипертензия.

У мальчиков единственным признаком являются гинекомастия и преждевременное созревание костной ткани. Размер полового члена и яичек соответствует возрасту.

Феминизирующая опухоль коры надпочечников у девочек сопровождается клинической картиной преждевременного полового созревания: увеличение молочных желез и наружных половых органов, оволосение на лобке, ускорение роста организма, преждевременное созревание костей скелета, влагалищные кровотечения.

### **Диагноз**

Экскреция эстрогенов с мочой повышена у всех больных и соотношение эстрона, эстрадиола и эстриола такое же, как у здоровых взрослых женщин. Содержание гонадотропинов в крови и выделение их с мочой снижены. У некоторых больных может быть повышено выделение 17-КС и дегидроэпиандростерона. При пробе с дексаметазоном изменения экскреции 17-КС не наблюдается.

*Дифференциальная диагностика* проводится с синдромом Клайнфелтера, для которого также характерна гинекомастия. На-



личие полового хроматина в большинстве клеток слизистой оболочки полости рта, патологического кариотипа (обычно 47 ХХУ), высокое содержание гонадотропинов в крови и повышенная экскреция их с мочой являются главными критериями, позволяющими правильно поставить диагноз синдрома Клайнфелтера.

Гинекомастия встречается при тиреотоксикозе и заболеваниях печени, в случае приема некоторых лекарственных препаратов (резерпин, наперстянка, мепробамат).

Умеренная преходящая гинекомастия встречается в пубертатном периоде, не требует лечения и проходит спонтанно.

При преждевременном идиопатическом половом созревании у девочек выделение 17-КС с мочой в норме, а содержание гонадотропинов и выделение их с мочой повышено.

### **Лечение**

Хирургическое. В послеоперационном периоде уменьшается гинекомастия, восстанавливается либидо и сперматогенез. Для профилактики возможной острой недостаточности надпочечников удаление феминизирующих опухолей, как и андростером, проводится на фоне глюкокортикоидной терапии. У взрослых мужчин удаленные опухоли, как правило, злокачественные, что обуславливает возможность появления метастазов в различные сроки после операции.

### **Врожденная гиперплазия коры надпочечников**

Врожденная гиперплазия коры надпочечников, которая раньше называлась адреногенитальным синдромом, является клиническим синдромом или симптомокомплексом, развитие которого связано с нарушением секреции кортикостероидов вследствие врожденного дефекта ферментов, ответственных за биосинтез этих гормонов. Сниженное образование кортизола приводит к повышению секреции АКТГ с последующим развитием гиперплазии коркового слоя коры надпочечников. Для синдрома врожденной гиперплазии коры надпочечников характерна триада: низкий уровень кортизола и высокое содержание АКТГ в крови, двусторонняя гиперплазия надпочечников. Типичным для этой патологии является интактность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Врожденная гиперплазия коры надпочечников является следствием нарушения активности ферментов, осуществляющих биосинтез стероидов. Эти ферменты контролируют гормоны не только в надпочечниках, но и в половых железах, поэтому при данной патологии имеется также нарушение секреции половых гормонов.

Врожденная гиперплазия коры надпочечников встречается не столь редко и составляет от 1:5000 до 1:67 000. Исследования показали наличие аутосомно-рецессивного пути наследования.

Недостаточность 21-гидроксилазы встречается наиболее часто из ферментных нарушений коры надпочечников.

При недостаточности 21-гидроксилазы блокируется конверсия 17-гидроксипрогестерона в 11-деоксикортизол, приводя к снижению образования кортизола и накоплению предшественников кортизола, которые в сетчатом слое коры надпочечников в повышенных количествах конвертируются в надпочечниковые андрогены. Клинически недостаточность 21-гидроксилазы протекает в основном в виде двух форм: вирильной и сольтеряющей. Разберем одну из этих форм, вирильную.

*Вирильная форма* синдрома связана с частичной недостаточностью 21-гидроксилазы. Как правило, при этом наблюдается компенсация функции коры надпочечников в результате повышения секреции АКТГ, т.е. уровень кортизола в крови снижен незначительно или определяется на нижней границе нормы. Повышенная секреция АКТГ, однако, приводит к значительному образованию андрогенов, прогестерона и 17-гидроксипрогестерона, которые угнетают сользадерживающую активность альдостерона на уровне канальцев почек. Повышение уровня ренина в плазме приводит к компенсаторному усилению секреции альдостерона. Таким образом, компенсаторные механизмы (усиление секреции АКТГ), посредством которых осуществляется нормализация секреции кортизола и альдостерона, приводят к избыточному образованию андростендиона. Содержание андростендиона в крови значительно повышено, и хотя этот стероид обладает незначительной биологической активностью, однако на периферии он конвертируется в тестостерон, который и ответственен за развитие вирилизации.

## Клиническая картина

Вирильная форма синдрома обусловлена повышенной секрецией андрогенов, и у плода женского пола избыток приводит к маскулинизации наружных половых органов (увеличение клитора, изменение половых губ вплоть до закрытия входа во влагалище). Наружные гениталии в этих случаях приобретают вид мужских половых органов: мошонка без яичек и гипоспадия. Внутренние половые органы остаются женскими: яичники, матка с придатками. У плодов мужского пола недостаточность 21-гидроксилазы приводит к небольшим изменениям: незначительное увеличение наружных половых органов, полового члена и пигментация мошонки.

В постнатальном периоде продолжающаяся избыточная секреция андрогенов усиливает явления вирилизации. Появляются преждевременное оволосение на лобке, в подмышечных впадинах, на лице, туловище, акне. У некоторых мальчиков значительно увеличивается половой член и возникают эрекции. Отмечается ускорение роста и окостенения костей скелета, развития мышечной системы. Вначале больные обгоняют в росте своих сверстников, а в дальнейшем, в связи с преждевременным закрытием зон роста, отстают. У девочек также прогрессируют явления вирилизации, телосложение – по мужскому типу.

В пубертатный период менструации не наступают, так как повышенное количество андрогенов, секретлируемых надпочечниками по принципу “обратной связи”, тормозит образование и выделение гонадотропинов, которое в нормальных условиях в этот период увеличивается. У мальчиков по этой же причине угнетается развитие яичек, и они остаются маленькими. Однако в некоторых случаях вирильного синдрома частично сохраняется функция половых желез, и у девочек могут наблюдаться менструации, как правило, скудные и нерегулярные, а у мальчиков – явления сперматогенеза.

## Диагностика

*Диагностика* вирильной формы синдрома недостаточности 21-гидроксилазы основывается на данных клинической картины, определения экскреции с мочой 17-КС (суммарных и по фракциям) и прегнантриола, уровня андрогенов и 17-гидроксипрогестерона в плазме. Лабораторные исследования позволяют выявить повышение экскреции 11-окси-17-кетостероидов, а также андростерона, этиохоланолона, увеличение содержания в крови андростендиона и снижение уровня тестостерона. Экскреция прегнантриола с мочой резко повышена. Концентрация 17-гидроксипрогестерона в плазме крови также увеличена, тогда как содержание кортизола в крови и экскреции 17-ОКС – на нижних границах нормы. В ответ на стимуляцию АКТГ (синактен или кортросин) отмечается резкое увеличение уровня 17-гидроксипрогестерона. Этот тест используется как скрининг-тест для выявления “стертых”, неклассических форм синдрома. Уровень ренина в плазме и скорость секреции альдостерона повышены.

## Лечение

До применения кортикостероидов больные, как правило, при резко выраженной форме заболевания умирали в первые годы жизни при явлениях надпочечниковой недостаточности. Синтез кортикостероидов и их применение изменили судьбу этих больных. Основным видом лечения является прием кортизола или его аналогов (кортизон, преднизолон). Начальные дозы кортикостероидов должны быть в 2 раза выше физиологических, и после нормализации лабораторных показателей (17-КС и прегнантриол) дозы постепенно снижают до минимальных, при которых указанные выше показатели остаются в пределах нормы.

Новорожденные с острым надпочечниковым кризом требуют немедленной обильной гидратации с коррекцией уровня электролитов в крови и введением гидрокортизона натрий сукцината или натрий фосфата в дозе 1,5-2 мг/кг внутривенно, а затем и через рот. Для детей в возрасте до 2 лет начальные дозы составляют 30 мг кортизола (7,5 мг преднизолона), в возрасте 2 и 6 лет – соответственно 50 и 100 мг, для взрослых – 100 мг кортизола в сутки (20 мг преднизолона).

Некоторые авторы рекомендуют начинать лечение с небольших доз кортикостероидов, постепенно увеличивая их, добиваясь нормализации выделения 17-КС и прегнантриола.

Чем раньше начата терапия глюкокортикоидами, тем лучше результаты лечения. Снижение секреции АКТГ под влиянием приема глюкокортикоидов приводит к уменьшению образования андрогенов, нормализации их секреции и прекращению вирилизации организма. При различных стрессовых ситуациях (инфекция, операция, травмы и др.) дозу глюкокортикоидов необходимо увеличивать.

# ОСТРАЯ И ХРОНИЧЕСКАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ. ЭТИОЛОГИЯ. ПАТОГЕНЕЗ. КЛИНИКА. ЛЕЧЕНИЕ. АДДИСОНИЧЕСКИЙ КРИЗ

## Определение

*Надпочечниковая недостаточность* – тяжелое эндокринное заболевание, обусловленное недостаточной секрецией гормонов коры надпочечников, являющееся результатом нарушения функционирования одного или нескольких звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Как правило, под этим термином подразумевают различные по этиологии и патогенезу варианты гипокортицизма.

Клиническая картина надпочечниковой недостаточности, связанной с деструкцией надпочечников туберкулезного происхождения, впервые в 1855 г. была описана английским врачом Томасом Аддисоном и поэтому синонимом первичной хронической надпочечниковой недостаточности является *термин «болезнь Аддисона»*.

## Классификация надпочечниковой недостаточности

В клинической практике в зависимости от скорости развития клинических симптомов заболевания выделяют *острую и хроническую надпочечниковую недостаточность (ХНН)*.

### 1. Хроническая надпочечниковая недостаточность

В соответствии с локализацией патологического процесса различают:

- *первичную ХНН* – уменьшение продукции гормонов коры надпочечников в результате деструктивного процесса в самих надпочечниках;

- *вторичную ХНН* – снижение или отсутствие секреции АКТГ гипофизом;

- *третичную ХНН* – неспособность гипоталамуса вырабатывать кортикотропин-рилизинг-гормон.

*1.1. Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность.*

*Причинами первичной ХНН являются:*

1) аутоиммунная деструкция коры надпочечников (85% от всех случаев);

2) туберкулез, метастазы опухолей, адренолейкодистрофия, ВИЧ-инфекция, грибковые инфекции, сифилис, амилоидоз;

3) ятрогенные факторы – удаление надпочечников по поводу болезни Иценко-Кушинга, двухстороннее кровоизлияние в надпочечники на фоне терапии антикоагулянтами, применение блокаторов стероидогенеза в надпочечниках (аминоглутетимид, хлодитан, ке-токоназол, барбитураты, спиронолактон).

Распространенность первичной ХНН колеблется от 40-60 до 110 случаев в год на 1 млн. населения. Средний возраст больных при манифестации заболевания составляет от 20 до 50 лет (чаще 30-40 лет).

### **Этиология хр. надпочечниковой недостаточности**

Остановимся более подробно на причинах первичной ХНН.

*Аутоиммунный адреналит* в настоящее время является основной причиной первичной ХНН. В 60-х годах прошедшего тысячелетия в крови больных с так называемой «идиопатической» формой заболевания были впервые обнаружены антитела к различным компонентам коры надпочечников. В начале 90-х годов было показано, что «мишенью» для антител при болезни Аддисона является ключевой фермент стероидогенеза – 21-гидроксилаза. Этот фермент катализирует синтез кортизола и альдостерона.

Часто первичная ХНН в результате аутоиммунного адреналита сочетается с другими аутоиммунными эндокринопатиями – это так называемый *аутоиммунный полигландулярный синдром (АПГС)*. В настоящее время выделяют два типа АПГС.

*АПГС I типа* – редкое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Обычно первым проявлением синдрома является слизисто-кожный кандидоз в сочетании с гипопаратиреозом, которые развиваются в детском возрасте (около 10-12 лет), а позднее (иногда через десятки лет) присоединяется

надпочечниковая недостаточность. С меньшей частотой вышеперечисленная симптоматика сопровождается первичным гипогонадизмом, хроническим активным гепатитом, алопецией, витилиго, пернициозной анемией.

*АПГС II типа* – наиболее частый вариант полигландулярных эндокринопатий, наблюдающийся у взрослых обычно после 20-летнего возраста, в два раза чаще у женщин. Характеризуется сочетанием первичной ХНН с первичным гипотиреозом в результате аутоиммунного тиреоидита (синдром Шмидта), инсулинзависимым сахарным диабетом (*синдром Карпентера*), первичным гипогонадизмом, реже диффузным токсическим зобом. Чаще всего АПГС II типа манифестирует развитием клинической симптоматики надпочечниковой недостаточности, а затем присоединяются другие компоненты. При АПГС II типа установлена ассоциация с генами системы HLA-DR3 и DR4.

*Туберкулез* надпочечников еще в начале прошлого столетия был основной причиной первичной ХНН (60-84%), но в настоящее время только около 7% случаев заболевания обусловлено туберкулезным процессом. Первичная ХНН туберкулезной этиологии появляется преимущественно у лиц старше 40 лет, чаще у мужчин.

*Адренолейкодистрофия* – генетическое заболевание с X-сцепленным рецессивным типом наследования, протекающее с преимущественным поражением белого вещества нервной системы и коры надпочечников. Встречается с частотой 1 случай на 20000 рождений.

*Метастатическое поражение надпочечников*, приводящее к развитию ХНН, наблюдается достаточно редко (2-8%). Метастазы неходжкинской крупноклеточной лимфомы и бронхогенного рака легкого наиболее часто среди всех опухолей вызывают развитие клиники гипокортицизма. Более редкими причинами первичной ХНН могут быть метастазы рака почки, мочевого пузыря, предстательной железы, толстого кишечника.

*Грибковые инфекции* являются одним из самых редких этиологических факторов первичной ХНН. Среди них встречаются кокцидиомикоз, паракокцидиомикоз, бластомикоз.

В последние годы первичная ХНН наблюдается среди больных с *ВИЧ-инфекцией*.



## **Вторичная и третичная хроническая надпочечниковая недостаточность**

*Вторичная и третичная ХНН* – центральные формы надпочечниковой недостаточности. В типичных случаях вторичная ХНН развивается как в результате снижения выработки АКТГ гипофизом, так и в результате нарушения целостности ножки гипофиза. Вторичная и третичная ХНН обычно развиваются одновременно с недостаточностью других тропных гормонов гипофиза (лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ), тиреотропного (ТТГ), соматотропного (СТГ)). Изолированная недостаточность АКТГ встречается крайне редко. Чаще всего вторичная ХНН возникает при объемных процессах в области турецкого седла (опухоли гипофиза и различные образования sellarной и parasellarной областей), а также при облучении гипоталамо-гипофизарной области и хирургической гипофизэктомии. Наиболее частой причиной третичной ХНН является длительное применение подавляющих доз глюкокортикоидов при лечении различных системных заболеваний. Длительная недостаточность секреции КРГ и АКТГ приводит не только к функциональным, но и морфологическим изменениям коры надпочечников: развивается атрофия пучковой и сетчатой зон коры. Клубочковая зона и, следовательно, секреция минералокортикоидов страдают в меньшей степени. Атрофические изменения коры надпочечников могут достигать такой степени, что даже длительная стимуляция АКТГ не приводит к восстановлению секреции кортикостероидов.

Надпочечниковая недостаточность является парадоксальным последствием успешного лечения синдрома Кушинга. ХНН возникает у больных с кортикостеромой после односторонней адреналэктомии ввиду того, что непораженный надпочечник за время заболевания атрофируется в результате подавления КРГ и АКТГ избыточно секретлируемыми опухолью глюкокортикоидами (по механизму обратной связи).

*По степени тяжести* как первичную, так и вторичную надпочечниковую недостаточность делят на формы: легкую, среднюю и тяжелую.

По выраженности клинических проявлений ХНН делится на явную и латентную. На фоне лечения ХНН возможно выделение следующих фаз: декомпенсация, субкомпенсация и компенсация.

### **Патогенез хр. надпочечниковой недостаточности**

Симптомы надпочечниковой недостаточности развиваются только после разрушения 90% объема ткани надпочечников (поэтому клиническая картина надпочечниковой недостаточности при болезни Аддисона развивается постепенно).

Прогрессирующий дефицит кортизола и альдостерона приводит к нарушениям углеводного, белкового, липидного и водно-солевого обменов.

Развивается гипонатриемическая дегидратация с гиперкалиемией, гипохлоремией, гипогликемией и кетозом.

Уменьшение объема циркулирующей плазмы приводит к нарастанию внутриклеточной дегидратации с развитием метаболического ацидоза, выраженной артериальной гипотензии (вплоть до коллапса), снижением сердечного выброса и клубочковой фильтрации (вплоть до анурии).

При первичной ХНН дефицит кортизола приводит к гиперпродукции АКТГ гипофизом (отрицательная обратная связь), что объясняет появление гиперпигментации.

### **Клинические признаки и симптомы хр. надпочечниковой недостаточности**

Первичная ХНН характеризуется незаметным началом и медленным нарастанием утомляемости, мышечной слабости, потери аппетита, снижения массы тела, гиперпигментации кожи и слизистых оболочек, гипотензии и иногда гипогликемии.

Одним из *основных симптомов* надпочечниковой недостаточности является выраженная общая и мышечная слабость.

*Основные симптомы хронической надпочечниковой недостаточности*

<i>Симптомы</i>	<i>%</i>
Общая слабость	100
Снижение массы тела	100
Гиперпигментация	92
Гипотония	88
Желудочно-кишечная диспепсия	56
Боли в мышцах и суставах	6

*Астения.* Общая и мышечная слабость вначале могут возникать периодически во время стрессов. На ранних стадиях они увеличиваются к концу дня и проходят после ночного отдыха, в дальнейшем нарастают и становятся постоянными, приобретая характер адинамии. Наряду с физической адинамией, развивается психическая астенизация, вплоть до развития психозов. Мышечная слабость является результатом нарушения углеводного (гипогликемия) и электролитного (гипокалиемия) обменов.

*Гиперпигментация кожи и слизистых* – частый и ранний признак первичной ХНН. Гиперпигментация имеет вид диффузного коричневого или бронзового потемнения как на открытых, так и закрытых частях тела, особенно в местах трения одежды, на ладонных линиях, в послеоперационных рубцах, на слизистых полости рта, в области ареол сосков, анального отверстия, наружных половых органов. Генерализованная гиперпигментация связана с избытком секреции АКТГ и меланоцитстимулирующего гормона. У некоторых больных появляются темные веснушки, а иногда образуются участки депигментации – витилиго, которые являются проявлением аутоиммунного процесса.

В качестве раннего признака больные могут отмечать необычную сохранность загара после инсоляции.

*Желудочно-кишечные расстройства* – потеря аппетита, тошнота, рвота иногда наблюдаются уже в начале заболевания и обязательно возникают при нарастании надпочечниковой недостаточности. Реже бывают поносы. Патогенез желудочно-кишечных расстройств связан со снижением секреции соляной кислоты и пепсина, а также повышенной секрецией хлорида на-

трия в просвет кишечника. Рвота и диарея усиливают потерю натрия, что приводит к развитию острой надпочечниковой недостаточности. Некоторые больные ощущают постоянную потребность в соленой пище.

*Потеря массы тела* является постоянным симптомом надпочечниковой недостаточности и связана с понижением аппетита, нарушением всасывания в кишечнике, дегидратацией.

*Гипотония* – один из характерных симптомов надпочечниковой недостаточности, нередко имеет место уже на ранних стадиях заболевания. Систолическое артериальное давление 90 или 80 мм рт. ст., диастолическое – ниже 60 мм рт. ст. С гипотонией у больных связаны головокружения и обмороки. Основными причинами гипотонии являются снижения объема плазмы, общего количества натрия в организме.

Однако у больных с сопутствующей артериальной гипертензией артериальное давление может быть нормальным или повышенным.

*Гипогликемические состояния* у больных с хронической надпочечниковой недостаточностью могут возникать как натощак, так и через 2-3 часа после приема пищи, богатой углеводами. Приступы сопровождаются слабостью, чувством голода, потливостью. Гипогликемия развивается в результате снижения секреции кортизола, уменьшения глюконеогенеза, запасов гликогена в печени.

*Нарушения функции ЦНС* встречаются более чем у половины больных и проявляются снижением умственной деятельности и памяти, апатией, раздражительностью.

Нередко отмечается *никтурия* на фоне снижения клубочковой фильтрации и почечного кровотока.

Прекращение секреции *надпочечниковых андрогенов* у мужчин мало влияет на состояние половых функций, если сохранена функция яичек. Однако у женщин это может определять снижение либидо и играет определенную роль в уменьшении и полном исчезновении подмышечного и лобкового оволосения в связи с тем, что у них надпочечники являются основным источником андрогенов.

*При вторичной ХНН* клинические проявления не отличаются от таковой при первичной ХНН, за исключением гиперпиг-

ментации. Кроме того, при вторичной ХНН в меньшей степени выражены или даже отсутствуют симптомы недостаточности минералокортикоидов. Однако, наряду с недостатком секреции АКТГ, практически всегда имеются клинические признаки недостаточности других тропных гормонов гипофиза – вторичные гипогонадизм, гипотиреоз, недостаточность гормона роста.

*При выраженной декомпенсации ХНН в результате стресса, острой инфекции, хирургического вмешательства возможно развитие острой надпочечниковой недостаточности – аддисонического криза. Аддисонический криз чаще развивается постепенно, в течение нескольких суток, реже остро – в течение нескольких часов. Симптомы заболевания нарастают постепенно: прогрессивно снижается артериальное давление, усиливается общая слабость, гиперпигментация, снижается аппетит, появляются тошнота, рвота, жидкий стул, похудание. Нередко все эти явления сопровождаются болями в животе, что приводит к диагностическим ошибкам (больным устанавливают диагноз острой кишечной инфекции, острого живота). Наряду с этим нарастают симптомы сердечно-сосудистой недостаточности. При несвоевременной или неадекватной терапии возможен смертельный исход.*

### **Диагностика хр. надпочечниковой недостаточности**

Диагноз ХНН устанавливается на основании жалоб, анамнеза, клинической картины заболевания и исследования функции коры надпочечников.

Прямым подтверждением гормональной недостаточности коры надпочечников являются исследования *уровня кортизола в крови* в утренние часы и *свободного кортизола в суточной моче*.

#### *Определение кортизола в крови*

Уровень кортизола исследуется между 6 и 8 часами утра, поскольку именно этот уровень отражает пик активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

#### *Экскреция свободного кортизола с мочой*

Экскреция свободного кортизола вполне адекватно отражает функциональное состояние надпочечников. На фоне развернутой клинической картины болезни Аддисона низкое содержание свободного кортизола в суточной моче (норма: 120-400 нмоль/л в су-

тки) свидетельствует о НН и диктует необходимость начала заместительной терапии. Однако ценность этого метода в диагностике надпочечниковой недостаточности также ограничена, поскольку 20% больных с НН имеют нормальное содержание свободного кортизола в суточной моче.

#### *Определение АКТГ*

Повышение АКТГ при наличии клиники надпочечниковой недостаточности, однозначно свидетельствует о ее первичном генезе. При вторичной ХНН, как правило, отмечается снижение уровня АКТГ крови.

#### *Фармакодинамические тесты*

Как уже отмечалось, нередко у больных с частичным поражением надпочечников уровни кортизола в крови и свободного кортизола в суточной моче могут быть нормальными или пограничными. Поэтому более достоверным является исследование функции коры надпочечников в условиях стимулирующих тестов.

Для выявления характера и степени нарушения секреции гормонов корой надпочечников предлагается большое количество фармакодинамических тестов. В нашей стране в клинической практике наиболее широкое распространение получили тесты с синактеном и инсулинотолерантный тест (ИТТ).

#### *Определение альдостерона, ренина*

Для диагностики гипоальдостеронизма проводится определение концентрации альдостерона и ренина в плазме крови. При первичной ХНН уровень альдостерона в крови может быть в норме или снижен, тогда как содержание ренина повышено в связи со снижением объема плазмы.

#### *Лабораторные данные*

В крови при хронической надпочечниковой недостаточности часто выявляется *нормохромная* или *гипохромная анемия*, *умеренная лейкопения*, *относительный лимфоцитоз* и *эозинофилия*. Ускорение СОЭ отмечается лишь при наличии сопутствующего активного воспалительного процесса.

Характерным является *повышение уровня калия* и *креатинина* при *снижении уровня натрия* в сыворотке крови, что отражает влияние кортикостероидов на функцию почек и изменение содержания электролитов во внеклеточном и внутриклеточном пространстве. Недостаток глюко- и минералокортикоидов является

причиной избыточного выделения натрия с мочой, и уровень его в крови снижается до 110 ммоль/л, хлоридов – ниже 98.4 ммоль/л, а концентрация калия увеличивается выше 5 ммоль/л.

Как уже упоминалось ранее, для больных с ХНН характерно *низкое содержание глюкозы* в крови натощак и *плоская сахарная кривая* во время проведения глюкозотолерантного теста.

У 10-20% больных развивается легкая или умеренная *гиперкальциемия*, причина которой остается неясной. Гиперкальциемия сочетается с гиперкальциурией, жаждой, полиурией и гипостенурией. Абсорбция кальция в кишечнике и его выход из костей увеличиваются. Нормализация кальциевого обмена происходит при адекватной заместительной терапии.

*Этиологическая диагностика хронической надпочечниковой недостаточности.*

Основой современной этиологической диагностики аутоиммунной болезни Аддисона считается *выявление в крови больных антител к 21-гидроксилазе*, которые являются высокоспецифичным маркером аутоиммунного адреналита, протекающего как в форме изолированной болезни Аддисона, так и в составе АПГС I и II типов.

Для установления причины первичной ХНН визуализирующим методам отводится небольшая роль. Наиболее специфичным и чувствительным среди них считается *компьютерная томография (КТ) забрюшинного пространства*, особенно в случае предполагаемого туберкулезного поражения. Практически у всех больных с аутоиммунной болезнью Аддисона выявляется различной степени выраженности двусторонняя атрофия надпочечников, а при туберкулезе – увеличение размеров надпочечников в 2-3 раза. Но на более поздних стадиях туберкулезного процесса надпочечники подвергаются атрофии (размеры их уменьшаются), и в них часто выявляются участки некроза и кальцификации. Поэтому КТ может являться не только методом этиологической диагностики надпочечниковой недостаточности, но и определения длительности заболевания и фазы туберкулеза.

Для подтверждения туберкулезного генеза ХНН обязательно проводится рентгенологическое исследование органов грудной клетки и малого таза. Проба Манту, а также посев мочи и мокроты на выявление микобактерий туберкулеза в ряде случаев

помогают подтвердить диагноз туберкулезного процесса в надпочечниках.

Увеличение надпочечников, выявленное на КТ, может иметь место не только при туберкулезе, но и при метастазах в надпочечники, грибковых инфекциях. Основная роль в трудных случаях дифференциальной диагностики отводится *тонкоигольной аспирационной биопсии надпочечников* под контролем ультразвукового исследования (УЗИ) или КТ.

Для установления причины вторичной ХНН необходимо проведение *обзорной рентгенографии черепа (боковая проекция) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга* для исключения опухолевого процесса в гипоталамо-гипофизарной области.

Таким образом, при наличии у больного клинических симптомов ХНН (астении, снижения массы тела, гипотонии, гиперпигментации при первичной ХНН, желудочно-кишечной диспепсии) в первую очередь необходимо определение в крови уровней кортизола, АКТГ, альдостерона, ренина, глюкозы, калия, натрия; в суточной моче – свободного кортизола. Для уточнения состояния надпочечников – УЗИ или КТ надпочечников, при подозрении на вторичную ХНН – МРТ головного мозга. Кроме этого, больной должен быть осмотрен гастроэнтерологом и окулистом.

### **Дифференциальный диагноз хр. надпочечниковой недостаточности**

В результате распространенности таких жалоб, как слабость и утомляемость, клиническая диагностика ранних стадий недостаточности надпочечников затруднена. В ряде случаев в клинике на первый план выступает один из синдромов, свойственных ХНН, другие не выражены, что определяет известные трудности в диагностике, особенно при беспигментной форме заболевания.

Одним из ведущих проявлений ХНН является повышенная мышечная слабость, утомляемость при выполнении привычной работы (в тяжелых случаях – при незначительной). Повышенная мышечная слабость, особенно сочетающаяся с раздражительностью, неустойчивостью настроения, свойственна *невротическим синдромам*. Следует отметить, что при *нейроциркуляторной дистонии по гипотензивному типу* мышечная слабость является



обычно непостоянной, усиливается периодически под влиянием различных психоэмоциональных напряжений, более выражена по утрам, после сна, при вставании с постели. В течение дня она то уменьшается, то вновь усиливается. Временами больные отмечают улучшение самочувствия, причем, настолько, что чувствуют себя практически здоровыми, могут выполнять любую работу. Затем без видимых причин состояние вновь ухудшается, слабость достигает значительной степени.

Один из ведущих симптомов болезни Аддисона – артериальная гипотензия. Наличие ее у больных с пониженной массой тела требует дифференциальной диагностики с *эссенциальной артериальной гипотензией*. Сочетание артериальной гипотензии с потерей массы тела может быть при *язвенной болезни желудка, хроническом энтероколите и панкреатите, нервной анорексии, онкологической патологии*. Тщательно собранный анамнез помогает правильной диагностике.

При наличии гиперпигментации дифференциальную диагностику следует проводить с *пеллагрой, дерматомиозитом, склеродермией, метастазами меланомы, циррозом печени, гемохроматозом, пигментно-сосочковой дистрофией кожи), отравлением солями тяжелых металлов*.

### **Лечение хр. надпочечниковой недостаточности**

Лечение ХНН направлено на замещение гормональной недостаточности и при возможности – на ликвидацию патологического процесса, вызвавшего поражение надпочечников.

#### *Лечение хронической надпочечниковой недостаточности*

Этиотропное	Патогенетическое	Симптоматическое
МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ (терапия туберкулеза, сепсиса, грибковых заболеваний и др.)	ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ (гидрокортизон, кортизона ацетат, преднизолон)	ДИЕТОТЕРАПИЯ
ЛУЧЕВОЕ (опухоли гипофиза, гипоталамуса)	МИНЕРАЛОКОРТИКОИДЫ (флюдрокортизон, ДОКСА)	ВИТАМИНОТЕРАПИЯ

ХИРУРГИЧЕСКОЕ (удаление опухоли, аневризмы и др.)	АНАБОЛИЧЕСКИЕ СТЕ- РОИДЫ (ретаболил, феноболит, си- лаболит)
--	---

Заместительная терапия синтетическими гормонами является жизненно необходимым лечением у больных с ХНН и не может отменяться ни при каких условиях.

В зависимости от продолжительности действия все глюкокортикоиды делятся на 3 группы.

### *Эквивалентность дозировки препаратов глюкокортикоидов*

Продолжительность действия	Название препарата	Эквивалентная дозировка (мг)
Короткого действия	Гидрокортизон	20
	Кортизон	25
	Преднизон	5
	Преднизолон	5
	Метил преднизолон	4
Средней продолжительности действия	Триамцинолон	4
	Параметазон	2
Длительного действия	Дексаметазон	0,75
	Бетаметазон	0,6

Препараты короткого действия имеют биологический период полувыведения менее 12 часов, средней длительности действия – 12-36 часов, длительного действия – более 48 часов. Знание эквивалентных дозировок глюкокортикоидов позволяет в случае надобности заменить один препарат другим. Существовавший ранее принцип «таблетка на таблетку» (т. е. при необходимости перевести больного на другой глюкокортикоид ему назначали столько же таблеток нового препарата, сколько он получал до замены) в настоящее время не действует. Это объясняется внедрением в клиническую практику лекарственных форм глюкокортикоидов с разным содержанием действующего начала.

Препараты гидрокортизона и кортизона обладают минералокортикоидной активностью, хотя и более слабой, чем истинные минералокортикоиды. Нефторированные полусинтетические глюкокортикоиды также оказывают минералокортикоидные эффекты (выраженность которых, в свою очередь, уступает эффектам природных глюкокортикоидов). У фторированных препаратов минералокортикоидная активность отсутствует.

*Сравнительная характеристика глюко- и минералокортикоидов*

Название препарата	Глюкокортикоидная активность	Минералокортикоидная активность
Гидрокортизон	1	1
Кортизон	0.8	0.6
Преднизон	3.5	0.4
Преднизолон	4	0.6
Метил-преднизолон	5	0.5
Дексаметазон	30	0
Альдостерон	0.3	750

Глюкокортикоидная активность полусинтетических препаратов выше, чем у гидрокортизона и кортизона, что объясняется меньшим, по сравнению с природными глюкокортикоидами, связыванием с белком. Особенностью фторированных препаратов является более медленный их метаболизм в организме, что влечет за собой увеличение продолжительности действия лекарств.

Гидрокортизон является единственным глюкокортикоидом, удовлетворяющим всем требованиям, которые предъявляются к препаратам, применяемым для постоянной заместительной терапии ХНН. Гидрокортизон в 4 раза слабее преднизолона по глюкокортикоидной активности, но превосходит его по выраженности минералокортикоидного действия. При ХНН, а также при острой надпочечниковой недостаточности и других неотложных состояниях препараты гидрокортизона являются препаратами выбора.

## **Основные принципы заместительной терапии при ХНН:**

1. У больных с ХНН препараты глюкокортикостероидов применяются пожизненно.

2. Для заместительной терапии ХНН используют физиологические дозы глюкокортикоидов. Препараты вводятся с учетом ритма секреции глюкокортикоидов (2/3 суточной дозы утром и 1/3 – обед).

3. Основными препаратами для заместительной глюкокортикоидной терапии ХНН являются *гидрокортизон, кортизона ацетат, преднизолон*; для коррекции минералокортикоидной недостаточности – *КОРТИНЕФФ, ФЛОРИНЕФ* – минералокортикоиды.

4. *Триамсинолон, дексаметазон, бекламетазон и другие синтетические аналоги при ХНН не применяются*, так как эти препараты практически лишены минералокортикоидной активности и не могут оказать существенной помощи в коррекции водно-электролитных расстройств и нарушений гемодинамики. Кроме того, они обладают рядом осложнений (быстро развиваются признаки передозировки, появляются поражения различных органов и систем по типу синдрома Кушинга).

5. *Оценка адекватности* заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами проводится по клиническим параметрам: оценка аппетита, физической активности, веса, артериального давления, ЧСС, уровня электролитов крови, глюкозы крови натощак и направленный сбор анамнеза для выяснения общего состояния. При первичной ХНН объективным критерием компенсации минералокортикоидной недостаточности является нормализация содержания ренина плазмы, а глюкокортикоидной недостаточности – нормализация концентрации АКТГ в плазме крови. *Определение кортизола крови и свободного кортизола мочи на фоне приема препаратов глюкокортикоидов для подбора их адекватной дозы неинформативно и проводить их нецелесообразно.*

## **Особенности заместительной терапии при ХНН**

Доза препаратов зависит от тяжести заболевания, степени компенсации, состояния, в котором находится организм больного (стресс, покой). У большинства больных для полной компенса-

ции достаточно введения только глюкокортикоидов; в некоторых случаях дополнительно необходимо назначение и минералокортикоидов. Гидрокортизон (кортизол) является препаратом выбора и назначается по 30 мг в день (20 мг утром и 10 мг вечером). Кортизон обычно применяется в дозе 40-50 мг (25 мг утром и 12-15 мг вечером). Другие синтетические глюкокортикоиды (преднизолон, дексаметазон, триамцинолон и др.) менее желательны, так как они не оказывают минералокортикоидного действия. При выраженной минералокортикоидной недостаточности дополнительно рекомендуются ДОКСА (по 5 мг 1 раз в сутки внутримышечно), триметилацетат дезоксикортикостерона (по 1 мл 2,5% раствора парентерально 1 раз в 2-3 нед.) или фторгидрокортизон/кортинеф (0,05-0,1 мг в сутки). По силе минералокортикоидного действия альдостерон и кортинеф (фторгидрокортизон) эквивалентны.

*При выраженной декомпенсации* желательно переводить больных на внутримышечные инъекции гидрокортизона – не менее 3-4 инъекций в сутки в дозе 75-100 мг с последующим постепенным снижением дозы и переводом больного на прием препаратов per os. Любой стресс, включая лихорадочное заболевание, травму, оперативные вмешательства, могут спровоцировать аддисонический криз. Поэтому необходимо заблаговременное введение дополнительных доз глюкокортикоидов (доза глюко- и минералокортикоидов увеличивается в 2-5 раз по сравнению с поддерживающей дозой). При инфекционных заболеваниях легкой или среднетяжелой формы достаточно дозу глюкокортикоидов увеличить в 2-3 раза. Если заболевание протекает с рвотой, а также при появлении симптомов адреналового криза, больной должен быть госпитализирован для проведения интенсивных мероприятий. При тяжелом течении инфекционных заболеваний или проведении хирургических операций в условиях общей анестезии, как правило, требуется внутривенное введение гидрокортизона 100 мг каждые 8 часов. Ударные дозы глюкокортикоидов снижают быстро, через 1 или 2 дня после ликвидации стрессовой ситуации.

Доза заместительной терапии во время беременности остается такой же, небольшое увеличение дозы требуется после трех

месяцев беременности. При родах введение гормонов производят при тех же условиях, что и при плановых операциях.

При заместительной терапии глюкокортикоидами возможно развитие *признаков передозировки* препаратов: быстрое увеличение веса, появление мышечной слабости, повышение артериального давления, головные боли, задержка жидкости (появление отеков), снижение уровня калия и повышение уровня натрия в плазме. В этом случае доза вводимых препаратов должна быть уменьшена. Устранение симптомов гиперкортицизма происходит медленно – в течение 4-8 недель.

При *сочетании ХНН и язвенной болезни* желудка и/или двенадцатиперстной кишки предпочтение отдается минералокортикоидам. В случаях недостаточного лечебного эффекта дополнительно назначают глюкокортикоиды, начиная с малых доз под прикрытием антацидных препаратов с обязательным одновременным введением анаболических стероидов.

При *сочетании ХНН и сахарного диабета* предпочтительнее назначать минералокортикоиды, практически не оказывающие влияния на углеводный обмен. При недостаточной эффективности – глюкокортикоиды.

В случаях сочетания *ХНН и артериальной гипертензии* в первую очередь назначаются глюкокортикоиды с минимальным минералокортикоидным действием. Предпочтение отдается преднизолону, который назначают под контролем уровня АД, общего состояния, исследования электролитов и сахара крови.

*Трудоспособность и профилактика.* Больным с хронической надпочечниковой недостаточностью показан перевод на легкую работу с нормированным рабочим днем, исключая ночные смены, командировки, тяжелую физическую нагрузку. В период декомпенсации гипокортицизма больные считаются нетрудоспособными. При тяжелой форме надпочечниковой недостаточности показан перевод на инвалидность.

## **Острая надпочечниковая недостаточность .**

### **Этиология , патогенез , клиника , диагностика , лечение**

*Острая надпочечниковая недостаточность (ОНН)* – неотложное состояние, возникающее в результате резкого снижения

продукции гормонов корой надпочечников, клинически проявляющееся резкой адинамией, сосудистым коллапсом, постепенным затемнением сознания.

### Этиология

Надпочечниковые или аддисонические кризы развиваются чаще у больных с первичным или вторичным поражением надпочечников. Реже встречаются у больных без предшествующих заболеваний надпочечников.

Развитие аддисонического криза может быть первым проявлением заболевания при *латентно протекающей болезни Аддисона, синдроме Шмидта*.

ОНН постоянно угрожает больным с *двусторонней адреналэктомией*, произведенной у больных болезнью Иценко-Кушинга и других состояниях. Отсутствие компенсации ХНН у этой группы больных, психические и физические стрессы, малые и большие операции, охлаждение могут приводить к развитию тяжелых по течению надпочечниковых кризов.

Развитие ОНН во время стрессовых ситуаций может происходить при вторичной надпочечниковой недостаточности: заболеваниях гипоталамо-гипофизарного происхождения и экзогенном введении кортикостероидов по поводу неэндокринных заболеваний.

Особую группу больных, потенциально подверженных ОНН, составляют пациенты, ранее лечившиеся глюкокортикоидами по поводу неэндокринных заболеваний. В результате длительного приема глюкокортикоидных препаратов у них снижается функция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и при операционном или инфекционном стрессе выявляется неспособность функции коры надпочечников.

Проявления ОНН развиваются у больных и без предшествующего патологического процесса в надпочечниках. ОНН, вызванная тромбозом или эмболией вен надпочечников, носит название *синдрома Уотерхауса-Фридериксена*. Геморрагический инфаркт надпочечников при этом синдроме возникает на фоне менингококковой, пневмококковой или стрептококковой бактериемии, но может наблюдаться при поражении вирусом полио-

миелита. Синдром Уотерхауса-Фридериксена встречается у новорожденных, у взрослых и в преклонном возрасте.

У новорожденных наиболее частой причиной апоплексии надпочечников является родовая травма, на втором месте – инфекционно-токсические факторы. *Острое кровоизлияние в надпочечники* описано в последнее время при различных стрессах, больших операциях, сепсисе, ожогах, при лечении препаратами АКТГ и антикоагулянтами, у беременных женщин. Тяжелые стрессовые ситуации приводят к двустороннему кровоизлиянию в надпочечники у военнослужащих. Острые инфаркты возникают во время операций на сердце, по поводу рака желудка, пищевода. Сепсис и септические состояния при перитонитах и бронхопневмониях могут сопровождаться кровоизлияниями в надпочечники. При ожоговой болезни возникают как острые инфаркты, так и снижение секреции гормонов корой надпочечников в результате длительного стресса. ОНН может развиваться при различных травмах как собственно надпочечников, так и при травмах грудной клетки и брюшной полости.

### Патогенез

В основе патогенеза острого гипокортицизма лежит декомпенсация всех видов обмена и процессов адаптации, связанных с прекращением секреции гормонов коры надпочечников. Глюкокортикоиды обеспечивают адаптацию организма к стрессам, активно влияя на электролитный, углеводный, белковый и жировой обмены.

При ОНН из-за отсутствия синтеза глюко- и минералокортикоидов корой надпочечников происходит *потеря ионов натрия и хлоридов с мочой и уменьшение всасывания их в кишечнике*, что приводит к *обезвоживанию* организма за счет потери внеклеточной жидкости и вторичного перехода воды из внеклеточного пространства в клетку. В связи с резкой дегидратацией уменьшается объем крови, что приводит к шоку. Потеря жидкости происходит и через желудочно-кишечный тракт. Наступление неукротимой рвоты, частый жидкий стул являются проявлением тяжелых нарушений электролитного баланса в организме.

В патогенезе ОНН принимает участие *нарушение обмена калия*. В отсутствии гормонов коры надпочечников наблюдается



повышение уровня калия в сыворотке, в межклеточной жидкости и в клетках. В условиях надпочечниковой недостаточности уменьшается выделение калия с мочой, так как альдостерон способствует экскреции калия дистальными отделами извитых канальцев почек.

*Избыток калия* в сердечной мышце ведет к нарушению сократительной способности миокарда, что может, в свою очередь, приводить к локальным изменениям. При ОНН снижаются функциональные резервы миокарда.

В условиях ОНН в организме нарушается углеводный обмен: *снижается уровень сахара в крови, уменьшаются запасы гликогена в печени и скелетных мышцах, повышается чувствительность к инсулину.* При недостаточной секреции глюкокортикоидов синтез и метаболизм гликогена в печени нарушены. В ответ на гипогликемию не наступает повышения освобождения в печени глюкозы. Назначение глюкокортикоидов посредством усиления глюконеогенеза в печени из белков, жиров и других предшественников приводит к нормализации углеводного обмена.

Патогенетической основой синдрома Уотерхауса-Фридериксена по современным представлениям является бактериальный шок, ведущий к острому сосудистому спазму и к некрозам и кровоизлияниям в корковый и мозговой слой надпочечников. Поражения надпочечников при этом синдроме могут быть очаговыми и диффузными, некротическими и геморрагическими. Наиболее характерной для синдрома Уотерхауса-Фридериксена является смешанная форма – некротически-геморрагическая. Чаще наблюдается изменение в двух надпочечниках, реже поражается один надпочечник.

### **Клиника**

Развитие ОНН для больных с хроническими заболеваниями надпочечников представляет большую угрозу для жизни.

Клинические проявления криза, как правило, проходят *три последовательные стадии:*

*1 стадия* – усиление слабости и гиперпигментации кожных покровов и слизистых оболочек (при первичной ХНН); головная боль, нарушение аппетита, тошнота и снижение АД. Особенно-

стью гипотензии при ОНН является отсутствие компенсации от гипертензивных лекарственных препаратов – АД повышается только в ответ на введение глюко- и минералокортикоидов.

*2 стадия* – резкая слабость, озноб, выраженные боли в животе, гипертермия, тошнота и многократная рвота с резкими признаками дегидратации, олигурия, сердцебиение, прогрессирующее падение АД.

*3 стадия* – коматозное состояние, сосудистый коллапс, анурия и гипотермия.

У больных с внезапным нарушением функции надпочечников в результате кровоизлияния, некрозов клинические симптомы острого гипокортицизма могут развиваться без предшественников. Время течения аддисонического криза может быть различным – от нескольких часов до нескольких дней. Это зависит от множества факторов: степени выраженности надпочечниковой недостаточности; причины, приведшей к кризу; общего состояния организма и времени назначения гормональной терапии.

Существуют различные *формы клинических проявлений ОНН*: сердечно-сосудистая; желудочно-кишечная и нервно-психическая.

При *сердечно-сосудистой форме* криза преобладают симптомы сосудистой недостаточности. Прогрессивно снижается артериальное давление, пульс слабого наполнения, сердечные тоны глухие, пигментация усиливается и за счет цианоза, температура тела снижается. При дальнейшем развитии этих симптомов развивается коллапс.

*Желудочно-кишечная форма* криза характеризуется нарушением аппетита от полной его потери до отвращения к пище и даже к ее запаху. Затем возникает тошнота, рвота. С развитием криза рвота становится неукротимой, присоединяется жидкий стул. Многократные рвота и понос быстро приводят к обезвоживанию организма. Возникают боли в животе, чаще носящие разлитой спастический характер. Иногда возникает картина острого живота с характерными симптомами для острого аппендицита, панкреатита, холецистита, прободной язвы, кишечной непроходимости. Ошибка в диагнозе у больных с аддисоническим кризом и оперативное вмешательство могут быть для них роковыми.

В период развития аддисонического криза появляются *нервно-психические нарушения*: эпилептические судороги, менингеальные симптомы, бредовые реакции, заторможенность, затемнение сознания, ступор. Мозговые нарушения, возникающие в течение аддисонического криза, обусловлены отеком мозга, нарушениями электролитного баланса, гипогликемией.

Купирование судорожных эпилептических припадков у больных во время острого гипокортицизма препаратами минералокортикоидов дает лучший терапевтический эффект, чем различные противосудорожные средства.

Повышение содержания калия в плазме у больных с ОНН приводит к нарушению нервно-мышечной возбудимости. Клинически это проявляется в виде парестезии, проводниковыми расстройствами поверхностной и глубокой чувствительности. Мышечные судороги развиваются в результате уменьшения внеклеточной жидкости.

Клинические проявления ОНН, которое развивается у детей и взрослых без *предшествующего заболевания коры надпочечников*, имеют ряд особенностей. Развитие клинических симптомов зависит при синдроме Уотерхауса-Фридериксена от степени разрушения коры надпочечников.

Острое массивное кровоизлияние в надпочечники сопровождается внезапным коллаптоидным состоянием. Прогрессивно снижается артериальное давление, появляется петехиальная сыпь на коже, повышение температуры тела, наступают признаки острой сердечной недостаточности – цианоз, одышка, учащенный малый пульс. Иногда ведущим симптомом являются сильные боли в животе, чаще в области правой половины или околопупочной области. Характер болей может быть очень жестким. В некоторых случаях возникают симптомы внутреннего кровотечения.

В клинической картине ОНН, кроме симптомов, свойственных кризу, всегда имеются в организме нарушения, являющиеся причинами возникновения криза: операционный стресс, инфекции (чаще пневмонии, бронхиты и др.).

### Диагностика

Для диагноза ОНН важными являются *анамнестические* указания на ранее имеющиеся у больных заболевания надпочеч-

ников. Наличие в анамнезе у больного туберкулеза в каких-либо других органах косвенно свидетельствует о туберкулезном поражении надпочечников. Если у больного имеется другое аутоиммунное заболевание (тиреоидит, сахарный диабет или анемия), можно думать об аутоиммунной болезни Аддисона.

Для диагностики ОНН важным симптомом является *усиление пигментации кожных покровов* и слизистых, а также выраженная *гипотония*, не поддающаяся коррекции введением вазоконстрикторных препаратов. У некоторых больных меланодермия выражена неярко, а имеются лишь малые признаки: усиление пигментации сосков, ладонных линий, увеличение числа пигментных пятен, родинок, потемнение послеоперационных швов.

При первичной ХНН усиление пигментации в момент декомпенсации на фоне прогрессирующей гипотонии помогает поставить диагноз аддисонического криза. Значительно труднее заподозрить надпочечниковую недостаточность при депигментных формах, так называемом «белом аддисонизме». Отсутствие меланодермии при первичном гипокортицизме встречается у около 10% больных и у всех – при вторичной надпочечниковой недостаточности.

Поставить диагноз вторичной надпочечниковой недостаточности помогают анамнестические данные о перенесенных заболеваниях или травмах центральной нервной системы, об операциях на гипофизе или лучевой терапии на гипоталамо-гипофизарную область, о приеме глюкокортикоидов по поводу различных заболеваний аутоиммунного характера.

*Лабораторные методы диагностики* ОНН довольно ограничены. Определение содержания кортизола, альдостерона и АКТГ в плазме не всегда можно исследовать быстро. Кроме того, однократный показатель уровня гормонов не отражает точно функциональное состояние коры надпочечников. Диагностические тесты, применяемые при ХНН, в остром аддисоническом кризе противопоказаны. Диагноз ОНН устанавливается на основании типичной клинической картины заболевания и изменения электролитного баланса. В состоянии компенсации у больных с ХНН уровень электролитов, как правило, может быть не изменен. Во время аддисонического криза и состояния обезвоживания уменьшается содержание натрия (*гипонатриемия*) и хлоридов.

Уровень натрия может быть 130 мэкв и ниже. Важным для диагностики ОНН является *гиперкалиемия* до 5-6 мэкв, иногда этот показатель достигает 8 мэкв.

Гиперкалиемия оказывает токсическое действие на миокард, и на ЭКГ часто обнаруживается высокий заостренный зубец Q, а также замедление проводимости. Кроме этого, в условиях недостаточности функции коры надпочечников могут быть обнаружены удлинение интервала ST и комплекса QRT и низковольтная ЭКГ. Кроме значительной потери воды и солей, во время аддисонического криза значительную опасность для больных представляет *гипогликемия*. Определение содержания сахара в крови должно проводиться под контролем лечения. Потеря натрия и воды во время криза ведет к истинному *сгущению крови и повышению гематокрита*.

### Лечение

При ОНН необходимо срочно назначить заместительную терапию препаратами глюко- и минералокортикоидного действия и провести мероприятия по выведению больного из шокового состояния. Лечение, начатое при первых признаках ОНН, оставляет больше возможностей вывести больного из криза. Наиболее опасными для жизни являются первые сутки острого гипокортицизма.

В лечебной практике нет отличия между кризом у больных, возникшим при обострении аддисоновой болезни, после удаления надпочечников и коматозным состоянием, произошедшим в результате острого разрушения коры надпочечников при других заболеваниях.

При ОНН *предпочтение отдается препаратам гидрокортизона*. Введение их назначают внутривенно струйно и капельно, для этого используют препараты гидрокортизона натрия сукцината. Для внутримышечного введения применяют препараты гидрокортизона ацетата в виде суспензии. При остром надпочечниковом кризе обычно сочетают все три способа введения гидрокортизона.

Начинают с назначения 100-150 мг гидрокортизона натрия сукцината внутривенно струйно. Такое же количество препарата растворяют в 500 мл изотонического раствора хлорида натрия и

5% раствора глюкозы с добавлением 50 мл 5% аскорбиновой кислоты и вводят внутривенно капельно в течение 3-4 часов со скоростью 40-100 капель в минуту.

Одновременно с внутривенным введением водорастворимого гидрокортизона производят введение суспензии гидрокортизона внутримышечно по 50-75 мг каждые 4-6 часов. Доза зависит от тяжести состояния и результатов повышения артериального давления, нормализации электролитных нарушений.

В течение первых суток общая доза гидрокортизона составляет 400-600 мг, реже 800-1000 мг, иногда и больше. Внутривенное введение гидрокортизона продолжают до выведения больного из коллапса и повышения АД выше 100 мм рт.ст. и продолжают внутримышечное его введение 4-6 раз в сутки в дозе 50-75 мг с постепенным уменьшением дозы до 25-50 мг и увеличением интервалов введения 2-4 раза в сутки в течение 5-7 дней. Затем больных переводят на таблетированное лечение преднизолоном в дозе 10-20 мг в сутки, сочетая с назначением гидрокортизона 30 мг в сутки или кортизона ацетата в дозе 25-50 мг в сутки.

В редких случаях возникает необходимость сочетать введение гидрокортизона с назначением препаратов ДОКСА, который вводят внутримышечно по 5 мг (1 мл) 2-3 раза в первые сутки и 1-2 раза во вторые сутки. Затем доза ДОКСА снижается до 5 мг ежедневно или через день, в последующем через два дня. Нужно помнить, что масляный раствор ДОКСА всасывается медленно и эффект может проявиться лишь через несколько часов от начала инъекции.

Наряду с введением глюкокортикоидов проводят лечебные мероприятия по борьбе с обезвоживанием и явлениями шока. Количество изотонического раствора хлорида натрия и 5% раствора глюкозы в первые сутки составляет 2.5-3.5 литра. При многократной рвоте рекомендуется внутривенное введение 10-20 мл 10% раствора хлорида натрия в начале лечения и повторное введение при выраженной гипотонии и анорексии. После купирования симптомов желудочно-кишечной диспепсии (тошноты, рвоты) больному назначают прием жидкости внутрь.

Кроме изотонического раствора хлорида натрия и глюкозы, при необходимости, назначают полиглюкин в дозе 400 мл.

Лечение препаратами глюко- и минералокортикоидов должно проводиться в адекватных количествах *под контролем содержания натрия, калия и сахара в крови и АД*. Недостаточная эффективность лечения аддисонического криза может быть связана с малой дозой глюкокортикоидов или растворов солей, или с быстрым снижением дозировки препаратов.

При отсутствии гидрокортизона внутривенно струйно вводится 25-30 мг преднизолона, назначение которого обязательно сочетается с внутримышечным введением ДОКСА. Затем в течение 30-60 мин, а при шоке быстрее, проводится внутривенное капельное введение 25 мг преднизолона на 500 мл изотонического раствора хлорида натрия. В последующие 24 часа продолжается инфузионная терапия изотоническим раствором хлорида натрия 1-3 литра с добавлением 25 мг преднизолона каждые 4 часа. После улучшения состояния преднизолон назначается внутрь по 10 мг каждые 6 часов и сочетается с приемом кортинеффа или флоринефа 0.1-0.2 мг в сутки с последующим переводом на поддерживающие дозы глюко- и минералокортикоидов. Применение преднизолона, мало влияющего на задержку жидкости, вместо гидрокортизона ведет к более медленной компенсации обменных процессов во время аддисонического криза.

В дополнение к патогенетической гормональной и инфузионной терапии проводится *этиотропное* лечение, направленное на устранение причины ОНН (антитоксическая, противошоковая, гемостатическая, антибактериальная терапия и т.д.). Симптоматическое лечение состоит в назначении кардиотропных, аналептических, седативных и других препаратов по показаниям.

### **Профилактика**

Развитие предвестников криза или острого гипокортицизма может быть предотвращено у больных с ХНН во время больших и малых операционных вмешательствах, инфекционных процессах, в течение беременности, родов. В профилактических целях больным назначается парентеральное введение глюкокортикоидов и препаратов ДОКСА в дозах меньших, чем при аддисоническом кризе. За сутки до операции вводят гидрокортизон внутримышечно по 25-50 мг 2-4 раза в сутки, ДОКСА – по 5 мг в сутки. В день операции дозу препарата увеличивают в 2-3 раза.

Во время оперативного вмешательства внутривенно капельно вводят 100-150 мг гидрокортизона и внутримышечно по 50 мг гидрокортизона каждые 4-6 часов в течение 1-2 суток. Парентеральное введение гидрокортизона продолжают после операции в течение 2-3 дней. Затем постепенно переводят на заместительную терапию таблетированными препаратами преднизолона, гидрокортизона или кортизона и флюдрокортизона. Сначала доза превышает обычную, длительность зависит от общего состояния больного. Когда тяжесть операционного стресса ликвидируется, больного переводят на дозы препаратов, применяемые до операции.

Своевременное выявление скрытой недостаточности надпочечников и адекватная заместительная терапия кортикостероидами под постоянным контролем являются наиболее эффективными методами профилактики аддисонического криза.



# **ОЖИРЕНИЕ . ЭТИОЛОГИЯ . ПАТОГЕНЕЗ . КЛИНИКА . ДИАГНОСТИКА . ЛЕЧЕНИЕ**

## **Введение**

На сегодняшний день в развитых странах как минимум 30% населения имеет избыточную массу тела. Актуальность проблемы состоит еще и в том, что число людей, страдающих ожирением, постоянно увеличивается, что, скорее всего, обусловлено изменением образа жизни (гиподинамия, рафинированное высококалорийное питание, часто вне дома). При наличии развитых сетей быстрого обслуживания (типа «Макдоналдс» и других) появилась удобная возможность «быстро перекусить», и, кроме того, увеличилось количество разнообразной и вкусной пищи. Технический прогресс привел к снижению ежедневной физической активности человека, так как теперь мы пользуемся удобной техникой, ездим на машине или другом транспорте, ведем сидячий образ жизни. Большую часть времени сегодня мы проводим перед телевизором, переключая каналы, не вставая с дивана.

К сожалению, в обществе еще сильны представления, что ожирение – это личная проблема человека, прямое следствие ленивой, праздной жизни и непомерного переедания. Принятые на сегодняшний день эталоны внешности предписывают быть стройными, и если для мужчин стройная фигура – еще не самый важный показатель его привлекательности, то к женщинам часто общественное мнение неумолимо. Лишний вес, а, тем более, ожирение никак не красят представительниц слабого пола, вынуждая искать спасение в диетах.

Пожалуй, ни при какой другой болезни самолечение не практикуется с таким размахом, как при ожирении. Практически любое популярное периодическое издание считает за честь дать десяток–другой советов, как похудеть. На практике же эти советы часто ни к чему не приводят. Каждый день мы видим на многих телевизионных каналах рекламу «чудесных средств», которые якобы обеспечивают снижение веса без диет, побочных эффектов и каких-либо усилий. Однако эти «суперэффективные» препараты если и позволяют снизить вес, то лишь на короткий промежуток времени, тогда как в дальнейшем у большинства людей вес

вновь увеличивается и даже становится большим, чем раньше. Таким образом, лишний вес – это проблема, требующая к себе серьезного отношения.

### **Историческая справка**

1087: Король Англии Вильгельм–Завоеватель становится настолько толстым, что уже не в состоянии ездить верхом. Для уменьшения веса он прибегает к большим количествам алкоголя (сказывается нормандское происхождение короля) – это и является его жидкой диетой.

1830-е: Сильвестр Грэм (Sylvester Graham), пресвитерианский священник, предлагает ограничительную диету для искоренения таких грехов, как обжорство, сексуальные желания и прочие аморальности. Хорошая комбинация религиозных чувств с пищевыми рекомендациями. Грэм также напоминает, что ожирение приводит к нарушению пищеварения, а оно, в свою очередь, к различным болезням. Ярые приверженцы учения Грэма клянутся, что после сокращения питания они отлично себя чувствуют, хотя на вид бледные и вялые.

1878: Умирает Вильям Бантинг (William Banting), автор труда «Письмо о тучности» («Letter on Corpulence»). Эта работа, основанная на советах доктора Вильяма Харви (William Harvey), предупреждает о вреде еды, содержащей много сахара и крахмала. Сам Бантинг успешно сбрасывает 20 кг и выдвигает идею, что съеденные картошка и макароны в человеческом организме превращаются в жир. Идея оказывается настолько популярной, что британские граждане начинают применять слово «бантинг» для обозначения потери веса посредством диеты с ограничением сахара и крахмала.

1879: Выпускник Университета Джона Гопкинса (США) изобретает сахарин. Это служит толчком к основанию знаменитой «Monsanto» – мега–корпорации по пищевым биотехнологиям.

1890-е: Химик Вильбур Этвотер (Wilbur O. Atwater) «расщепляет» еду на отдельные питательные компоненты: белки, жиры и углеводы и измеряет калорийную ценность каждой из этих групп.

1894: В качестве средства для похудения начинают прописывать вещества, полученные из щитовидных желез животных.

1896: Появляются первые рекламы продукции для потери веса. В состав этих рекламируемых средств входят следующие ингредиенты: слабительные, очистительные, мышьяк, стрихнин, стиральная сода и английская горькая соль.

Ранние 1900-е: Аптон Синклер (Upton Sinclair) пропагандирует соблюдение постов как универсальное средство лечения – как истощения, так и ожирения. Гервард Каррингтон (Hereward Carrington) пропагандирует питание только сырыми фруктами и овощами. Гораций Флетчер (Horace Fletcher) пропагандирует длительное и тщательное пережевывание пищи, за что получает прозвище «Великий жующий».

Ранние 1900-е: Рассел Читтенден (Russell Chittenden), химик из Йельского Университета (США), берет на вооружение идею химика Этуотера об измерении еды в калориях. Калория – это количество тепла, необходимое для поднятия температуры 1 г воды на 1 г по Цельсию.

Измерение калорий хорошо подходит для определения как энергетической ценности еды, так и энергии, потраченной на физические упражнения. Начинается повсеместный подсчет калорий.

1917: Доктор Лулу Хант Петерс (Lulu Hunt Peters) публикует «Диеты и здоровье с разгадкой калорий» («Diet and Health, with Key to the Calories») – это первая книга, пропагандирующая подсчет калорийностей и соблюдение калоража как метод уменьшения веса. Предлагается такой научный принцип: контроль веса – это контроль калорий. А те, кто не в состоянии контролировать свой вес, объявляются недисциплинированными и морально неустойчивыми.

*После Первой мировой войны:* Замечено, что тучные мужчины, работающие на фабриках по выпуску боеприпасов с химическим веществом, именуемым динитрофенолом, стремительно теряют вес. Медики берут сей факт на вооружение и начинают прописывать это волшебное вещество для лечения ожирения. Динитрофенол также используется в сельском хозяйстве как инсектицид и гербицид, но желающих похудеть это не смущает. Сбрасывание веса происходит за счет того, что динитрофенол сильно ускоряет метаболизм. К 1935 году динитрофенол успева-

ют принять более 10000 человек. А к 1938 году динитрофенолом прекращают пользоваться.

1920-е – 1950-е: Повсеместный подсчет калорий постепенно затихает.

1921: Американская Медицинская Ассоциация (American Medical Association) упоминает ламинарию, фукус и лаконос, как средства, способствующие похудению, в своем компендиуме «Панацеи и знахарство» («Nostrums and Quackery»).

1940-е: Врач Альфред Пеннингтон (Alfred Pennington) проводит наблюдение над сотрудниками компании «DuPont», имеющими лишний вес, и приходит к следующему выводу: чтобы похудеть, надо есть жиры. Этот вывод основан на предположении: когда организм метаболизирует жиры, то он не в состоянии метаболизировать углеводы, и, таким образом, при обильном потреблении жиров потребляемые углеводы исключаются из энергетического обмена.

1943: Марион Вайт (Marion White) в своей книге «Диета без отчаяния» («Diet without Dispair») предлагает использовать непевариваемое человеческим организмом минеральное масло – вместо оливкового и других растительных масел. Однако минеральное масло, уже хорошо известное и продаваемое в аптеках в качестве слабительного, вызывает газы, вздутие живота, диарею и другие желудочно-кишечные расстройства.

1944: В американской армии проводят изучение действия полуголодных диет на гражданах, отказавшихся от военной службы по политическим или религиозно–этическим убеждениям. Результаты таковы: большинство участников этих экспериментов, бывшие в начале эксперимента здоровыми и энергичными, становятся больными и квелыми.

1950-е: Женские журналы вспоминают о давно забытом подсчете калорий и воскрешают идею вытачивания фигуры посредством уменьшения калоража. А для вдохновения на диет–подвиги приводятся многочисленные частные случаи счастливого похудения.

1951: Тилли Люис (Tillie Lewis) запускает в производство и продажу свою знаменитую линию «Tasti–Diet» – продукты на сахаре вместо сахара – пирожные, пудинги, желе, шоколадные соусы.

1952: Газета «Newsweek» публикует статью «Тучная личность» («Fat Personality»), посвященную толстякам. Идея статьи такова: желание кушать всякие высококалорийные блюда идет от тоски, неустроенной личной жизни и сексуальной недостаточности.

1955: Рождение индустрии жиросоменителей. О.А. Батиста (O.A. Batista), прокрутив волокна искусственного шелка в миксере, с изумлением обнаруживает, что полученный продукт на вид и на ощупь – ну в точности как жир! Продукт выпускают на рынок под названием «Avicel». Однако вкусовые качества продукта оставляют желать лучшего.

1957: Становится популярным использование хорионического гонадотропина (ХГ). ХГ используют для лечения мальчиков с синдромом Фрелиха (Frohlich's syndrome) – это расстройство функции гипоталамуса, приводящее к повышенному весу. Лечение ХГ успешно убирает у мальчиков жир с бедер, ягодиц и нижней части живота.

1959: Журнал «New York Times» отмечает, что 90% всех случаев ожирения вызваны «психогенными проблемами».

1961: Массовое стремление следить за своим весом породило новую мораль: жир признан аморальным.

1961: Первый диет-гуру – Джек Лалан (Jack LaLanne) – набирает популярность. Он внедряет физические упражнения для похудения, предлагает оборудование для выполнения этих упражнений, диетические напитки, витамины, белковые вафли и вдохновляющие книги. А также он один из первых внедряет в массы концепцию низкожировой кухни.

1961: Доктор Герман Толлер (Herman Taller) публикует книгу «Не считайте калории».

### **Энергетический обмен у человека**

В организме человека ежедневные общие затраты энергии называются Суммарный обмен (СО), который можно представить как совокупность трех составляющих:

1. Основной обмен (ОО) – это энергия, необходимая для нормального функционирования клеток и органов после получения необходимых для этого веществ, в том числе, в покое (составляет почти 70% от СО).

2. Термический эффект пищи – это затраты энергии, связанные с перевариванием и всасыванием пищи, а также увеличение тонуса симпатической (периферической) нервной системы после приема пищи (около 10% от СО).
3. Затраты энергии, связанные с физической активностью – энергетическая емкость произвольной механической работы (гимнастика и обычная дневная активность), произвольная активность (например, эмоциональное напряжение), произвольные мышечные сокращения, а также поддержание позы тела (около 20% от СО).

Ожирение у любого человека возникает тогда, когда потребление энергии превышает ее затраты в течение длительного времени. Очень незначительное, но постоянное избыточное потребление энергии приводит к выраженному накоплению жировой ткани в организме. Так, употребление всего лишь 5% "лишних" калорий может способствовать накоплению около 5 кг жировой ткани в год. Если в течение 30 лет потребление превышает затраты всего на 8 ккал в день, это может привести к увеличению массы тела на 10 кг. Эти цифры отражают средний уровень увеличения веса в течение 30 лет (с 25 до 55 лет) у взрослых.

Если количество углеводов, поглощенных с пищей за один прием, больше того, которое может быть использовано мышцами и запасено в виде гликогена, то избыток углеводов превращается в жиры. Начальная последовательность реакций совпадает при этом с обычным окислительным путем, т.е. глюкоза → ацетил-КоА → жирные кислоты → нейтральные жиры – глицериды (триглицериды), депонирующиеся в жировых клетках в разных частях тела, но, прежде всего, в «сальнике» – жировой ткани между петлями кишок.

Когда создается ситуация нехватки углеводов для энергетических потребностей организма, нейтральные жиры выполняют эту функцию, подвергаясь гидролизу (распаду) и жирные кислоты поступают в кровь. Здесь они адсорбируются молекулами плазменных белков (альбуминов и глобулинов) и затем поглощаются клетками самых разных типов для энергетических нужд.

#### ***Где накапливается и утилизируется жир***

Триглицериды жировой ткани являются основным резервным топливом в организме. У худощавых взрослых людей имеет-

ся до 35 млрд. адипоцитов – клеток жировой ткани, содержащих 0,4–0,6 мг триглицеридов, у людей, страдающих тяжелой формой ожирения, адипоцитов в 4 раза больше (125 млрд.), и каждый содержит вдвое больше жиров (0,8–1,2 мг триглицеридов). Высокая энергетическая плотность и гидрофобные свойства триглицеридов делают их в 5 раз более эффективным топливом на единицу массы, чем гликоген. Триглицериды при окислении выделяют 9,3 ккал/г энергии и упакованы в виде капель масла в жировых клетках, составляя до 85% от общей массы адипоцитов. Для сравнения, при окислении гликогена (животный крахмал) выделяется только 4,1 ккал/г энергии. Гликоген расположен внеклеточно в виде геля, содержащего примерно 2 г воды на каждый грамм гликогена. Таким образом, жировая ткань представляет собой образец эффективного консервирования мобильного топлива и обеспечивает выживание, и способность передвигаться в условиях отсутствия пищи. Фактически, продолжительность жизни в условиях голода зависит от количества жировой ткани в организме. Худой человек умирает примерно через 2 месяца голодания, теряя при этом в весе более 35% (около 25 кг). В то же время тучные люди, подвергавшиеся лечебному голоданию более года, не имели существенных неблагоприятных последствий. Существует свидетельство и более долгого голодания, когда мужчина весом 207 кг, употреблявший не содержащую калорий жидкость, витамины и минералы, за 382 дня снизил свой вес на 61% (126 кг).

Огромное значение в предрасположенности к тому или иному заболеванию имеет изменчивость генов, ведущая к нарушению функции или количества белка, кодируемого данным геном. В частности, это касается изменчивости генов, вызывающих ожирение.

### ***Генетическая предрасположенность к ожирению***

Существуют несколько генных мутаций (изменений), которые могут вызывать ожирение. Эти мутации чаще всего способствуют также развитию сахарного диабета второго типа и других эндокринных заболеваний. Наиболее часто это связано с мутациями в генах, кодирующих белки сигнальной системы, ответственной за регуляцию количества энергии, запасаемой в виде жира в организме.

Начинается этот сигнальный путь с белка *лептина*, который вырабатывается жировой тканью. Причем, его количество пропорционально объему жировой ткани. Лептин активизирует через специфический рецептор (нервное окончание) в гипоталамусе (часть наиболее древней структуры мозга) и включает выработку меланокортина, который снижает потребление пищи человеком. Наличие мутаций практически в любом из генов этой цепочки ведет к развитию синдрома ожирения.

Ожирение у носителей всех вышеуказанных мутаций связано с перееданием. Люди просто не получают сигнала о достаточности накопления энергии в виде жира в жировых клетках. Но если мутация в самом гормоне лептина корректируется с помощью инъекций отсутствующего белка, то при наличии мутаций во всех остальных генах требуется *коррекция потребления пищи всеми известными способами*, в том числе, и с использованием оперативных методов.

### **Типы ожирения**

У различных людей жировая ткань откладывается по-разному, поэтому выделяют три типа ожирения:

- *Андроидный* (от греч. Andros – мужчина), или верхний тип ожирения характеризуется избыточным отложением жировой ткани в верхней части туловища, в верхней части живота – "форма яблока" или вокруг талии в виде "спасательного круга" (андроидное или андроидно-висцеральное – абдоминальное ожирение или распределение жировой ткани (абдоминальный – от лат. Abdomen – живот). Ожирение типа "яблоко" чаще встречается у мужчин и является наиболее опасным для здоровья. Именно при этом типе чаще развиваются такие заболевания, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, инфаркты и инсульты.

- *Бедренно-ягодичный (гиноидный от греч. Ginos – женщина)* или нижний тип ожирения характеризуется развитием жировой ткани преимущественно в области ягодиц, бедер и в области бюста. Фигура по форме напоминает грушу. Ожирение типа "груши" часто встречается у женщин и, как правило, сопровождается развитием заболеваний позвоночника, тазобедренных и коленных суставов и вен нижних конечностей. Природа наделила женщин почти в 2 раза большим количеством жира, чем в орга-



низме мужчин, которые к тому же и худеют легче. Это связано прежде всего, с предназначением женщины – выносить и родить ребенка, и вскормить его грудью.

- *Смешанный*, или *промежуточный* тип ожирения характеризуется равномерным распределением жира по всему телу.

В существующей до настоящего времени классификации ожирения по причине возникновения выделяют:

- алиментарно-конституциональное,
- гипоталамическое,
- эндокринное,
- ятрогенное.

### **Есть ли у Вас избыточный вес?**

Прежде всего, нужно решить, нормальный у Вас вес или избыточный. Для этого необходимо рассчитать Ваш Индекс Массы Тела, сокращенно ИМТ.

Это очень просто сделать самим:

1. Измерьте и запишите Ваш вес в килограммах.
2. Измерьте и запишите Ваш рост в метрах.
3. Показатель Вашей массы тела в килограммах разделите на показатель Вашего роста в метрах, возведенный в квадрат.

Таким образом,

$$\text{ИМТ} = \text{вес(кг)} / [\text{рост(м)}]^2$$

Например,

Ваш вес – 102 кг,

Рост – 1.68 м (168 см),

следовательно,

$$\text{Ваш ИМТ} = 102 : (1.68 \times 1.68) = 36$$

**Окружность талии.** Если расчет индекса массы тела оказался вам сложным, то можно использовать более простой показатель – Окружность Талии (ОТ). Ее измеряют под нижним краем ребер над пупком. Женщинам с ОТ менее 88 см и мужчинам с ОТ менее 102 см не о чем беспокоиться. Более высокие показатели – серьезный повод задуматься о своем здоровье.

## Оцените степень риска для Вашего здоровья

В соответствии с полученным ИМТ можно оценить степень ожирения и риска развития сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, атеросклероз, артериальная гипертония и ряд других, не менее серьезных болезней) по следующей таблице:

Классификация	ИМТ	Риск для здоровья	Что делать
Дефицит массы тела	Менее 18.5	Отсутствует	
Норма	18.5 – 24.9	Отсутствует	
Избыток массы тела	25.0 – 29.9	Повышенный	Рекомендуется снижение массы тела
Ожирение I	30.0 – 34.9	Высокий	Настоятельно рекомендуется снижение массы тела
Ожирение II	35.0 – 39.9	Очень высокий	
Ожирение III	Более 40	Чрезвычайно высокий	Необходимо немедленное снижение массы тела

Обратите внимание: показатели ИМТ  $> 30$  свидетельствуют о наличии ожирения, представляющего серьезную угрозу здоровью. В этом случае Вам следует незамедлительно обратиться к врачу с целью разработки индивидуальной программы по снижению веса.

### Осложнения ожирения

Ожирение является фактором риска возникновения серьезных осложнений, которые приводят к ухудшению качества жизни, значительному увеличению заболеваемости и к преждевременной смерти.

#### ***Заболевания желудочно-кишечного тракта:***

- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
- Болезни желчного пузыря
- Заболевание поджелудочной железы (панкреатит)
- Болезни печени.

#### ***Болезни обмена веществ:***

- Метаболический синдром
- Сахарный диабет 2 типа

- Дислипидемия.

### ***Сердечно–сосудистые заболевания:***

- Ишемическая болезнь сердца
- Цереброваскулярные и тромбоэмболические осложнения
- Артериальная гипертензия.

### ***Болезни дыхательной системы:***

- Нарушение функции дыхания
- Синдром гиповентиляции вследствие ожирения
- Обструктивное апноэ во время сна.

### ***Болезни костно-мышечной системы:***

- Подагра
- Остеоартрит.

### ***Рак***

### ***Нарушения мочеполовой сферы***

### ***Заболевания нервной системы***

### ***Глазные болезни***

### ***Нарушения психики***

### ***Качество жизни.***

## **Заболевания желудочно–кишечного тракта**

### ***Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)***

Заключается в развитии воспаления в нижней трети пищевода вследствие недостаточно плотного смыкания круговой мышцы (сфинктера), расположенной между пищеводом и желудком. Однако пока не ясно, действительно ли ожирение вызывает развитие рефлюкса или просто часто сочетается с ГЭРБ.

### ***Болезни желчного пузыря***

Ожирение является серьезным фактором риска возникновения заболеваний желчного пузыря, особенно у женщин. Риск появления камней в желчном пузыре увеличивается с ростом индекса массы тела (ИМТ). Данные исследования Nurses Health Study продемонстрировали, что женщины, страдающие ожирением (ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>), имеют вдвое больший риск (а женщины с тяжелой формой ожирения и ИМТ > 45 кг/м<sup>2</sup> – в 7 раз больший риск) появления камней в желчном пузыре, по сравнению с худощавыми женщинами (ИМТ < 24 кг/м<sup>2</sup>). Ежегодная заболеваемость

мость составляет 1% среди женщин с ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> и 2% среди женщин с ИМТ > 45 кг/м<sup>2</sup>. У мужчин, страдающих ожирением, риск развития желчекаменной болезни ниже, чем у женщин.

### ***Панкреатит***

Хотя было бы логичным предположить, что пациенты, страдающие ожирением, имеют более высокий риск развития панкреатита в связи с наличием камней в желчном пузыре, изучению этого вопроса было посвящено лишь небольшое число исследований. Однако статистически достоверно установлено, что панкреатит любого происхождения у пациентов с ожирением имеет более плохой прогноз, чем у пациентов с нормальным весом. Большое число исследований свидетельствует о том, что у пациентов, имеющих лишний вес или ожирение, высок риск развития местных и общих осложнений панкреатита. Увеличен риск развития самой тяжелой стадии этого заболевания – панкреонекроза.

### ***Болезни печени***

Ожирение приводит к нарушению работы печени, что проявляется в увеличении ее размеров, увеличением биохимических печеночных показателей и изменениями на клеточном уровне (крупноочаистый стеатоз, жировой гепатоз, фиброз и цирроз).

Не до конца понятно, почему у людей, страдающих ожирением, развивается неалкогольное жировое перерождение печени. Существует гипотеза, что развитие данного заболевания связано с 2 и более повреждающими воздействиями на печень. В первую очередь, это стеатоз, причиной которого чаще всего является изменение липидного обмена вследствие ожирения, а именно, увеличение расщепления триглицеридов жировой ткани, что, в свою очередь, увеличивает поступление свободных жирных кислот в печень. Во-вторых, перекисное окисление липидов в печени и высвобождение цитокинов может оказывать прямое повреждающее действие на клетки печени и способствовать развитию воспаления и фиброза.

## Болезни обмена веществ

### *Метаболический синдром*

*Метаболический синдром*, также известный как *синдром инсулинорезистентности* или синдром X, представляет собой совокупность обменных нарушений у лиц с определенным конституциональным типом. Метаболический синдром является фактором риска развития ишемической болезни сердца. Синдром включает следующие признаки: внутрибрюшное ожирение, инсулинорезистентность (увеличение уровня глюкозы и инсулина в крови натощак), сахарный диабет 2 типа, дислипидемия (повышенный уровень триглицеридов в крови, низкая концентрация в сыворотке крови липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), и артериальная гипертензия.

### *Сахарный диабет 2 типа*

Вероятно, увеличение распространения сахарного диабета 2 типа на 25% в мире за последние 20 лет связано со значительным распространением ожирения. Увеличение Индекса массы тела (ИМТ), абдоминальный (внутрибрюшной) тип накопления жировой ткани – серьезные факторы риска развития сахарного диабета 2 типа. Данные Национального института здоровья свидетельствуют, что более 2/3 мужчин и женщин в США, страдающих диабетом 2 типа, имеют ИМТ  $> 27 \text{ кг/м}^2$ . Более того, риск диабета возрастает линейно в зависимости от величины ИМТ. Среди людей, имеющих ИМТ 25,0-29,9  $\text{кг/м}^2$  (избыточная масса тела), 30,0-34,9  $\text{кг/м}^2$  (ожирение I степени) и  $> 35 \text{ кг/м}^2$  (ожирение II/III степени), распространенность сахарного диабета 2 типа была 2%, 8% и 13%, соответственно.

### *Дислипидемия*

Ожирение, особенно абдоминальное (внутрибрюшное), ассоциировано с повышением уровня триглицеридов, низкой концентрацией холестерина высокой плотности и увеличением концентрации холестерина низкой плотности, который является основным фактором, способствующим формированию атеросклероза. Большинство данных указывает на то, что при избыточной массе тела и ожирении увеличивается концентрация в сыворотке общего холестерина и холестерина низкой плотности.

## **Сердечно–сосудистые заболевания**

### ***Ишемическая болезнь сердца (ИБС)***

Пациенты, страдающие преимущественно абдоминальной (внутрибрюшной) формой ожирения, и те, у кого отмечался рост массы тела в молодом возрасте, подвержены большему риску возникновения ишемической болезни сердца (ИБС). Риск ИБС начинает расти уже при «нормальном» индексе массы тела (ИМТ) ( $23 \text{ кг/м}^2$  у мужчин и  $22 \text{ кг/м}^2$  у женщин). А наличие абдоминального ожирения увеличивает риск ИБС при любом значении ИМТ.

### ***Цереброваскулярные и тромбоэмболические осложнения***

Как у женщин, так и у мужчин лишний вес и ожирение увеличивают риск возникновения ишемического инсульта. Риск развития инсульта (в том числе, и с летальным исходом) у больных ожирением прогрессивно растет с увеличением значений индекса массы тела (ИМТ) и почти в два раза выше, чем у худощавых людей. Ожирение, особенно абдоминальное, также увеличивает риск венозного застоя, тромбоза глубоких вен и тромбоемболии (закупорки оторвавшимся тромбом) легочной артерии. Болезнь вен нижних конечностей может развиваться вследствие увеличения внутрибрюшного давления и патологии свертывающей системы крови, а также увеличения выброса медиаторов воспаления (биологически активных веществ, сопровождающих воспаление) при абдоминальном (внутрибрюшном) ожирении.

### ***Артериальная гипертония (АГ)***

Связь между значением индекса массы тела (ИМТ) и возникновением артериальной гипертонии была подтверждена в крупных эпидемиологических исследованиях. Данные этих исследований продемонстрировали, что распространенность АГ среди женщин и мужчин, страдающих ожирением, в 2,5 раза выше, чем у худых людей. Существенным фактором риска развития АГ также является абдоминальный (внутрибрюшной) тип ожирения.

## **Болезни дыхательной системы**

### ***Нарушение функции дыхания***

У людей, страдающих ожирением, часто наблюдаются нарушение функции дыхания, синдром обусловленной ожирением гиповентиляции (недостаточного потока воздуха через легкие) и обструктивное апноэ (удушьё) во время сна. Однако, пока не проводились эпидемиологические исследования, в которых были бы систематически проанализированы распространенность или природа возникновения болезней дыхательной системы у людей, страдающих ожирением. Ожирение, особенно абдоминальное (внутрибрюшное), может механически затруднять работу легких. Наличие избыточной жировой ткани в области грудной стенки или внутригрудном пространстве снижает возможность легких полностью расправиться, создает необходимость усиленного дыхания, приводит к рестрикции (уменьшается жизненная емкость легких, форсированная жизненная емкость и максимальная вентиляция), ухудшает вентиляцию легких, вплоть до возникновения ателектазов (безвоздушных участков).

### ***Синдром гиповентиляции вследствие ожирения***

У пациентов с синдромом гиповентиляции (пониженной вентиляции легких) вследствие ожирения наблюдается порционное давление  $\text{CO}_2 > 50$  мм рт. ст., поскольку у таких больных снижена чувствительность к повышенному содержанию углекислого газа и/или недостатку кислорода, кроме того, дыхательные мышцы не могут выполнить необходимую работу при увеличении потребности в вентиляции ввиду механического ограничения в виде жировой ткани. Вентиляция легочных альвеол снижается из-за поверхностного и неэффективного дыхания, снижается общий объем вдоха и выдоха, появляется усиленный вдох и поднимается диафрагма. В положении лежа симптомы нарастают, так как на диафрагму действует внутрибрюшное давление, что, в свою очередь, приводит к увеличению внутригрудного давления и к изменению респираторного объема и нарушению легочной функции. Тяжелая форма синдрома известна под названием синдром Пиквика (по имени персонажа произведения Чарльза Диккенса) и включает тяжелую степень ожирения, нарушение ритма

дыхания (нерегулярное), сонливость, цианоз, вторичную полицитемию и нарушение функции правого желудочка сердца.

### ***Обструктивное апноэ во время сна***

Это синдром, который характеризуется наличием эпизодов удушья или очень затрудненного дыхания во время сна, возникающих из-за частичного или полного нарушения проходимости дыхательных путей при сохранении нормальных дыхательных движений. Прерывание ночного сна и снижение уровня кислорода в крови вызывают дневную сонливость и нарушение функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Апноэ (удушье) во время сна чаще всего возникает у пациентов с индексом массы тела (ИМТ)  $> 30 \text{ кг/м}^2$ , абдоминальным (внутрибрюшным) типом ожирения.

## **Болезни костно-мышечной системы**

### ***Подагра***

Подагра – заболевание, характеризующееся поражением суставов вследствие отложения кристаллов мочевой кислоты.

С помощью продолжительных и перекрестных исследований было установлено, что ожирение влияет на развитие повышенного содержания мочевой кислоты в крови (гиперурикемия) и подагры. Более того, гиперурикемия развивается у больных с абдоминальным типом ожирения и метаболическим синдромом, а наличие инсулинорезистентности снижает выведение мочевой кислоты почками.

### ***Остеоартрит***

Лишний вес и ожирение увеличивают риск развития остеоартрита (воспаления) суставов, несущих повышенную нагрузку, чаще коленных, поскольку коленные суставы в период активности человека испытывают большую нагрузку, чем тазобедренные. Чаще остеоартриты возникают у женщин, даже если они имеют незначительный избыток массы тела. Исследования среди пар близнецов показали, что, если один из близнецов страдает клинически выраженным или асимптомным остеоартритом нижних конечностей, то его вес, как правило, на 3-5 кг выше, чем у другого близнеца. Данные исследований также показали, что ожирение



участвует в патогенезе (развитии) остеоартрита. В некоторых научных работах с ожирением связывается и возникновение остеоартрита суставов рук, что позволяет предположить и существование других механизмов возникновения заболевания суставов при ожирении, помимо увеличения нагрузки.

## **Рак**

Прослеживается взаимосвязь наличия лишнего веса и ожирения с увеличением риска развития рака пищевода, желчного пузыря, поджелудочной железы, молочной железы, почек, матки, шейки матки и предстательной железы. Во многих эпидемиологических исследованиях была выявлена строгая взаимосвязь между индексом массы тела (ИМТ) и развитием рака толстой кишки и у мужчин, и у женщин. Эта взаимосвязь еще усиливается в отношении рака дистальных частей кишечника (толстой кишки) и в отношении больных с указанием на развитие подобного рака у родственников. Ожирение и лишний вес в возрасте 18 лет увеличивает риск смертности от рака молочной железы и эндометрия. Однако у женщин с ожирением в постменопаузе риск рака молочной железы перестает расти, что, видимо, связано с защитным действием увеличения веса у женщин в этом возрасте.

## **Нарушения мочеполовой сферы у женщин**

У женщин с ожирением часто возникают нерегулярные менструации, аменорея и бесплодие. Ожирение во время беременности увеличивает риск развития диабета и артериальной гипертензии, что осложняет течение родов у женщины и приводит к развитию врожденных аномалий у плода.

Ожирение также является самостоятельным фактором риска развития недержания мочи даже у женщин детородного возраста. Есть данные, что количество эпизодов недержания мочи в день увеличивается на 1,6 с каждым увеличением индекса массы тела (ИМТ) на 5 единиц. Этиологическим фактором данной патологии считается увеличение внутрибрюшного давления, о чем говорит еще тот факт, что недержание обычно исчезает при значительной потере веса у больных с тяжелой степенью ожирения. У мужчин ожирение может вызывать расстройство половой жизни. Увеличение объема живота и особенно жировых отложений в области лобка может создавать проблемы при половом акте. Кроме того,

развивается гормональный дисбаланс, поскольку избыточно развитая жировая клетчатка продуцирует женские половые гормоны – эстрогены, тогда как уровень тестостерона в крови снижается.

### **Заболевания нервной системы**

Идиопатическая внутричерепная гипертензия (ИВГ), известная также под названием «псевдоопухоль мозга», это увеличение внутричерепного давления при отсутствии гидроцефалии или повреждений мозга, способствующих заполнению внутричерепного пространства. ИВГ проявляется головной болью, нарушением зрения, возникновением шума в ушах и парезом (параличом) VI черепного нерва. Увеличение ИМТ коррелирует с частотой возникновения ИВГ, даже среди пациентов с относительно небольшим избытком массы тела (около 10% от идеальной). Предположение, что между ожирением и развитием ИВГ существует связь, подтверждает тот факт, что значительное снижение веса у больных с тяжелой степенью ожирения и ИВГ привело к снижению внутричерепного давления и уменьшению симптомов ИВГ. Даже небольшое снижение веса (около 6%) приводит к исчезновению воспаления и отека зрительного нерва.

### **Глазные болезни**

В некоторых эпидемиологических исследованиях было обнаружено, что избыточная масса тела и ожирение способствуют развитию катаракты, что увеличивает число больных, обращающихся за хирургической помощью. Дополнительным фактором риска является абдоминальный (внутрибрюшной) тип ожирения, которому соответствует определенное соотношение окружности талии к окружности бедра. Неизвестно, само ожирение вызывает катаракту или ожирение просто сочетается с катарактой, возникшей ранее. Однако такие сопутствующие ожирению факторы, как инсулинорезистентность, рост концентрации в сыворотке мочевой кислоты и увеличение медиаторов воспаления могут способствовать развитию катаракты.

### **Нарушения психики**

У примерно 20-30% пациентов с ожирением, которым не удалось снизить свой вес в различных клиниках, развиваются депрессия и другие психические нарушения. У женщин такие на-

рушения возникают чаще, чем у мужчин. Возможно, это связано с давлением общественного мнения, предписывающего женщине быть стройной.

### Качество жизни

Ожирение существенно ухудшает качество жизни. В исследовании было выявлено, что у пациентов с ожирением качество жизни, связанное со здоровьем, было снижено. У пациентов с ожирением III степени снижена физическая активность, страдает общее ощущение здоровья, снижена жизнеспособность и выражен болевой синдром.

Ожирение также снижает производительность труда, что выражается в увеличении количества дней нетрудоспособности. Это, в свою очередь, приводит к экономическим потерям.

*Лечение.* Поначалу необходимо рассчитать энергозатраты.

Энергозатраты складываются из следующих составляющих: основной обмен + энергия, затрачиваемая на работе + энергия, расходуемая во время досуга + энергия, расходуемая на усвоение пищи.

*Основной обмен* = 1 ккал на 1 кг в час для мужчин и 0,9 – для женщин.

Пример:  $0,9 \text{ ккал} * 90 \text{ кг} * 24 \text{ ч} = 1994 \text{ ккал}$ . Если не хочет похудеть, то умножаем на фактический вес, если хочет, то на желаемый вес.

Энергия, затрачиваемая на работе. Имеются уже рассчитанные величины затрат энергии в течение 8-часового рабочего дня:

- при легкой физической работе для профессий механизированного труда (лаборанты, кассиры, программисты) для покрытия расхода энергии требуется примерно *1000 ккал*;

- для лиц, выполняющих умеренно тяжелую работу (рабочие-станочники, водители автотранспорта), необходимо *1500 ккал*;

- для лиц, выполняющих тяжелую работу (шахтеры, землекопы, профессиональные спортсмены), для покрытия расхода энергии требуется примерно *2000-2500 ккал*.

Энергия, расходуемая во время досуга. В таблице приведен примерный расход энергии на различные виды деятельности на стандартного человека весом 60 кг.

Тип деятельности	Количество расходуемой энергии, ккал/час
Сон	50
Отдых лежа	65
Чтение вслух	90
Составление письма	100
Мытье посуды, глажение, уборка	120-240
Спокойная ходьба	190
Быстрая ходьба	300
Бег трусцой	360
Ходьба на лыжах	420
Гребля	180-400
Плавание	180-400
Езда на велосипеде	210-440
Катание на коньках	180-600

Энергия, расходуемая на усвоение пищи. Составляет примерно 6,5 % основного обмена.

После суммирования всех составляющих получаем количество калорий, которые человек расходует в течение суток. Исходя из этого, составляются диеты, преследующие определенные цели.

### **Общие рекомендации по изменению привычек питания**

1. Есть следует как можно чаще (5-6 раз в день), пока вы еще не слишком проголодались, не допуская чувства голода, но небольшими порциями. Таким образом, цель достигается гораздо быстрее: не раздражается пищевой центр, т.е. вы не съедите больше, чем хочется на самом деле.

2. Желаящим похудеть лучше есть теплую или холодную пищу, так как желудок должен будет ее нагреть перед тем как переварить. Избегайте контрастных температур за один прием пищи (холодный суп и горячая каша, горячий кофе и мороженое).

3. Ешьте все только свежеприготовленное. Даже когда совсем нет времени, лучше что-то приготовить на скорую руку, чем разогревать вчерашнее. Вообще старайтесь готовить на один раз.

Если что-то можно съесть в сыром виде, лучше такие продукты не варить и не жарить.

4. Ешьте медленно, тщательно пережевывая, и только в комнате, а не в месте приготовления пищи. Ставьте на стол только то количество продуктов, которое планируется съесть.

5. Избегайте есть свежий хлеб, его нужно заменять сухарями, преимущественно из темного хлеба, содержащего отруби и грубо помолотое зерно.

6. Фрукты ешьте с кожурой.

7. Обязательно ешьте проросшие семена злаков (овса, пшеницы, ржи), в них много витаминов группы В. Недостаток его вызывает отложение жира и задержку воды в организме.

8. Для профилактики ожирения и лечения рекомендуется употреблять морковь, салат и клюкву, так как в них высокое содержание йода.

9. Избегайте сладкого, которое повышает аппетит и грозит полнотой.

10. Пить следует как минимум 1,5- 2 литра жидкости в день, только не колу или пиво, а минеральную воду без газа, чай или овощные соки.

11. Жидкая пища должна предшествовать твердой пище, сырая – вареной.

12. Не рекомендуется много пить непосредственно перед, во время и после приема пищи. Исключение – очень сухая пища.

13. Никогда не ешьте во время просмотра телевизора, чтения и обсуждения волнующих вас проблем.

14. Не спите после еды днем.

15. Не ходите за продуктами на пустой желудок. Лучше перед этим немного перекусить. Старайтесь делать покупки, строго придерживаясь определенного, составленного заранее списка.

16. Сделайте так, чтобы холодильник был почти пустым, или в доме были те продукты, которые Вы должны есть и не бы-

ло тех, которые есть нельзя. Когда холодильник до отказа набит яствами, то и похудеть бывает очень трудно.

17. Ограничьте приход гостей, для которых необходимо устраивать "пир горой".

18. Обязательно учитывайте, что ежедневно в организм с пищей должны поступать белки, жиры, углеводы, а также витамины, минеральные вещества и, конечно же, вода. Это объясняется тем, что белки, а также некоторые минеральные вещества и вода служат для построения человеческого организма – тела, зубов, крови, кожи и т.д., поэтому их называют строительным материалом. Витамины и ряд минеральных соединений входят в состав ферментов и гормонов, регулирующих процессы обмена веществ, и поэтому их относят к регулирующим ингредиентам. Углеводы и жиры, подвергаясь сгоранию, вырабатывают энергию, которую организм использует для работы мышц, поэтому их относят к энергетическим материалам. Вода – главная составная часть клеток и тканей организма.

## **Фармакотерапия**

### **Лекарственные препараты и механизмы их действия**

Препараты, прошедшие достоверные клинические испытания и одобренные к применению для лечения ожирения, перечислены в таблице.

В качестве препаратов для длительного применения утверждены только сибутрамин и орлистат. За исключением орлистата, который ингибирует абсорбцию жиров, поступающих с пищей, все остальные лекарства обладают анорексигенным действием.

<i>Химическое название</i>	<i>Торговое название</i>	<i>Суточная доза (мг)</i>
Метамфетамина гидрохлорид	Дезоксин	15
Бензфетамина гидрохлорид	Дидрекс	25–150
Фендиметразина тартрат	Бонтрил, Плегин, Прелу-2, X-Трозин	70–210
Фентермина гидрохлорид	Адипекс-Р, Фастин, Оби-трим	15–37,5
Рецин	Ионамин	15–30
Диэтилпропиона гидрохлорид короткого действия	Тенуат	75
продленного действия	Тенуат Доспан	75
Мазиндол	Санорекс, Мазанор	1–3
Сибутрамина гидрохлорид	Меридиа	5–15
Орлистат	Ксеникал	360

Из анорексигенных препаратов чаще всего пациентам назначают фентермин и сибутрамин. Фентермин стимулирует высвобождение норадреналина и допамина из нервных окончаний. Сибутрамин ингибирует обратный захват норадреналина, серотонина и, в меньшей степени, допамина. Сибутрамин больше влияет на чувство насыщения и может, кроме того, вызывать у человека небольшое увеличение скорости метаболизма в течение нескольких часов после приема.

Орлистат (ксеникал) – это синтетическое производное липстатина, продукта жизнедеятельности плесневого гриба *Streptomyces toxytricini*, который ингибирует большинство видов липаз у млекопитающих. После попадания в желудочно-кишечный тракт орлистат связывается с желудочными, панкреатическими липазами и карбоксиэстеразой и блокирует их действие на поступающие с пищей триглицериды и эфиры витаминов.

### **Виды хирургических вмешательств**

Хирургическое лечение ожирения на современном этапе развития осуществляется по двум основным направлениям:

1) операции, преимущественно ограничивающие объем полости желудка;

2) операции, которые приводят к мальдигестии и мальабсорбции:

- желудочное шунтирование;
- гастропластика;
- желудочное бандажирование;
- формирование тоще-подвздошного анастомоза;
- билиопанкреатическое шунтирование;
- билиопанкреатическое шунтирование с исключением 12-перстной кишки.



## Литература

1. Старкова Н.Т. Руководство по клинической эндокринологии. – М. – 2002.
2. Благосклонная Я.В. Эндокринология. – С-П. – 2004.
3. Балаболкин М.И. Эндокринология. – М., 1998. – С. 470-477.
4. Демидова И.Ю. Гиперосмолярная некетоацидотическая кома // Анестезиология и реанимация. – 1997. – № 4. – С. 66-69.
5. Козюк Г.В. Доврачебная помощь больным сахарным диабетом в состоянии кетоацидоза и гипергликемии // Мед. знания. – 2002. – № 6. – С. 7-10.
6. Окроков А.Н., Сапего Л.Г., Степанец С.А. Неотложные состояния в эндокринологии: Практик. руководство. – Витебск, 1997. – С. 3-13.
7. Актуальные проблемы неотложных диабетических состояний в современных условиях. – /Л.А.Руюткина, З.Г.Бондарева, Н.Н.Ярохно и др. //Клиническая медицина. – 1997. – № 9. – С.56-59.
8. Руюткина Л.А., Бондарева З.Г. Варианты гиперосмолярного синдрома у больных СД в ургентной терапевтической клинике // Клиническая медицина. – 1998. – № 9. – С. 37-42.
9. Фасс Б. Диабетический кетоацидоз и гиперосмолярная кома. Эндокринология. – М., 1999. – С. 803-819.
10. Холодова Е.А. Справочник по клинической эндокринологии. – Минск: Беларусь, 2004. – 541 с.
11. Демидова И.Ю. Гиперосмолярная некетоацидотическая кома // Анестезиология и реанимация. – 1997. – № 4. – С.66-69.

## Содержание

ПРИНЦИПЫ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ .....	3
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ.....	12
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: КЛАССИФИКАЦИЯ. КЛИНИКА. ОСЛОЖНЕНИЯ.....	26
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КОМАТОЗНЫХ СОСТОЯНИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ.....	42
ГИПОПАРАТИРЕОЗ. ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ. ЭТИОПАТОГЕНЕЗ. КЛИНИКА. ЛЕЧЕНИЕ.....	75
ДИФФУЗНЫЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ. ТИРЕОТОКСИКОЗ. ЭТИОЛОГИЯ. ПАТОГЕНЕЗ. КЛИНИКА. ДИАГНОСТИКА. ДИФ. ДИАГНОСТИКА. ЛЕЧЕНИЕ.....	109
ГИПОТИРЕОЗ. ЭТИОПАТОГЕНЕЗ. КЛИНИКА. ЛЕЧЕНИЕ. ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	136
ГИПЕРКОРТИЦИЗМ. БОЛЕЗНЬ И СИНДРОМ ИЦЕНКО- КУШИНГА. ЭТИОПАТОГЕНЕЗ. КЛИНИКА. ЛЕЧЕНИЕ .....	162
ОСТРАЯ И ХРОНИЧЕСКАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ. ЭТИОЛОГИЯ. ПАТОГЕНЕЗ. КЛИНИКА. ЛЕЧЕНИЕ. АДДИСОНИЧЕСКИЙ КРИЗ .....	182
ОЖИРЕНИЕ. ЭТИОЛОГИЯ. ПАТОГЕНЕЗ. КЛИНИКА. ДИАГНОСТИКА. ЛЕЧЕНИЕ.....	209

Для заметок

Учебное издание

**Никонова** Лола Васильевна  
**Тишковский** Сергей Владимирович

Курс лекций  
по клинической эндокринологии

Пособие  
2-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. 13,7. Уч.-изд. л. 10,4. Тираж **200** экз. Заказ **40 п.**

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