

**ЭНДОКРИНОЛОГИЯ.
КОНСПЕКТ ЛЕКЦИЙ**

А. А. Дроздов, М. В. Дроздова

Представленный вашему вниманию конспект лекций предназначен для подготовки студентов медицинских вузов к сдаче экзаменов. Книга включает в себя полный курс лекций по эндокринологии, написана доступным языком и будет незаменимым помощником для тех, кто желает быстро подготовиться к экзамену и успешно его сдать.

ЛЕКЦИЯ № 1. Болезни щитовидной железы. Диффузный токсический зоб

Диффузный токсический зоб — органоспецифическое аутоиммунное заболевание, характеризующееся стойким патологическим повышением продукции тиреоидных гормонов, как правило, диффузно увеличенной щитовидной железой с последующим нарушением функционального состояния различных органов и систем, в первую очередь сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы. Заболевание поражает женщин в 5—10 раз чаще, чем мужчин.

Этиология

Основная роль в развитии диффузного токсического зоба отведена генетической предрасположенности, т. е. присутствию в генетическом материале определенных генов гистосовместимости. Факторами, провоцирующими возникновение заболевания, являются стрессы, инфекции, инсоляции и т. д.

Присутствие наследственного характера диффузного токсического зоба подтверждается тем, что у 15% больных имеются родственники с такой же патологией. У 50% родственников больного в крови определяются антитиреоидные антитела.

Патогенез

Развитие заболевания возможно в случае наличия генетической предрасположенности и воздействия провоцирующих факторов, которые способствуют реализации информации, заложенной в генах гистосовместимости.

Довольно часто отмечается то, что диффузный токсический зоб развивается в параллели с другими заболеваниями аутоиммунной природы.

Считается, что в результате нарушения правильного функционирования иммунной системы в организме происходит мутация Т-лимфоцитов и они начинают действовать на ткань щитовидной железы, воспринимая ее антигены как чужеродные.

Мутировавшие Т-лимфоциты могут самостоятельно повреждать щитовидную железу.

При это они оказывают непосредственное токсическое действие. Кроме этого, Т-лимфоциты могут патологически влиять на ткань щитовидной железы опосредованно, с помощью В-лимфоцитов. В-лимфоциты в данном случае начинают выработку анти-тиреоидных антител.

В случае связывания клеток щитовидной железы (тироцитов) с рецепторами тиреотропного гормона антитиреоидные антитела оказывают на железу стимулирующее действие. В результате того, что данные антитела способны к такому эффекту, они получили название тиреостимулирующих иммуноглобулинов. Помимо такого механизма развития диффузного токсического зоба, также еще нарушается функция Т-супрессоров под влиянием нарушения нормальной работы иммунной системы. В отсутствие патологии Т-супрессоры контролируют процесс иммунного ответа организма.

Клиника

Так как при диффузном токсическом зобе происходит увеличение продукции тиреоидных гормонов, развивается тиреотоксикоз, степень которого и влияет на выраженность клинических проявлений заболевания.

Повышение количества гормонов щитовидной железы в крови приводит к их патологическому влиянию на многие органы и системы организма. В первую очередь страдает сердечно-сосудистая система.

Характерно развитие «тиреотоксического» сердца, при котором происходит его дистрофия. Клинически данная патология проявляется постоянной синусовой тахикардией, появлением экстрасистол, развивается аритмия, которая может быть пароксизмальной или постоянной, пульсовое давление повышается, в большинстве случаев отмечается систолическая артериальная гипертензия. Кроме сердечно-сосудистой системы, поражается также центральная нервная система. Симптомами ее поражения являются следующие: плаксивость, повышенная возбудимость, эмоциональная лабильность, движения становятся суетливыми, отмечается тремор пальцев вытянутых рук — симптом Мари, а также тремор всего тела.

Наблюдается развитие катаболического синдрома, который клинически проявляется снижением массы тела прогрессирующего характера, температура тела повышается до субфебрильных цифр. Аппетит обычно повышен, отмечается потливость, слабость мышц.

Кроме этого, происходит развитие остеопении (снижения минерализации костей). Довольно часто больные предъявляют жалобы на повышенную ломкость ногтей и выпадение волос. Нарушается функция пищеварительной системы, что проявляется нарушениями стула, болями в животе без четкой локализации. При прогрессировании болезни появляются характерные глазные симптомы.

Симптом Грефе — при взгляде вверх верхнее веко отстает от радужки.

Симптом Кохера — при взгляде вниз верхнее веко также отстает от радужки.

Симптом Мебиуса — больной не может зафиксировать взгляд на близко расположенном предмете.

Симптом Жоффруа — при взгляде вверх больной наморщивает лоб.

Симптом Штельвага — редкое моргание.

Симптом Дальримпля — глазная щель расширена, между радужкой и верхним веком отмечается белая полоска склеры.

Симптом Розенбаха — мелкий тремор закрытых глаз. Главным звеном патогенеза всех вышеперечисленных симптомов является то, что нарушается вегетативная иннервация глаз.

При выраженном диффузном токсическом зобе отмечается увеличение размеров щитовидной железы, что можно определить либо при пальпации в случае небольшого ее увеличения, либо при осмотре области шеи, что возможно при достаточно сильном увеличении ее размеров.

Имеются две классификации степеней увеличения щитовидной железы. Классификация по Николаеву (1955 г.) включает V степеней увеличения железы:

0 степень — щитовидная железа совсем не пальпируется.

I степень — пальпируется увеличенный перешеек щитовидной железы.

II степень I увеличение щитовидной железы отмечается при пальпации и во время акта глотания.

III степень — отмечается увеличение размеров шеи.

IV степень — зоб сильно увеличен и изменяет форму шеи.

V степень — зоб очень больших размеров.

Существует классификация ВОЗ (1994 г.), согласно которой различают III степени увеличения железы:

0 степень — зоба нет.

I степень — зоб не виден при осмотре, но пальпируется. При этом размеры его долей не более размера дистальной фаланги большого пальца кисти;

II степень — зоб виден при осмотре.

Помимо данных симптомов нарушается функция и других эндокринных желез организма. У женщин отмечается нарушение менструального цикла.

У мужчин наблюдается гинекомастия. Может развиваться и фиброзно-кистозная мастопатия. Также нарушается функция надпочечников, что проявляется относительной надпочечниковой недостаточностью.

Диффузный токсический зоб в ряде случаев отмечается у новорожденных детей. Это возможно в том случае, если данное заболевание наблюдается у их матерей. Различают две формы поражения новорожденных.

При первой форме симптомы заболевания отмечаются у детей при рождении: низкая масса тела, тахикардия, гипотония мышц, повышенная температура тела. Развитие этой формы диффузного токсического зоба объясняется переносом через плаценту антител от матери к ребенку.

Вторая форма диффузного токсического зоба у новорожденный проявляется в возрасте 3—6 месяцев. При этом течение заболевания обычно является очень тяжелым и в 20% случаев заканчивается смертью ребенка. Если ребенок выживает, то в большинстве случаев у него отмечается поражение головного мозга.

Диагностика

Для подтверждения диагноза диффузного токсического зоба необходимо провести исследование крови на тиреоидные гормоны. При этом отмечается уменьшение количества тиреотропного гормона и одновременное увеличение количества тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3). Проводится УЗИ щитовидной железы с целью определения наличия диффузного процесса и определения ее размеров.

В случае, если общий объем щитовидной железы превышает 45 см³, необходимо провести оперативное лечение данного заболевания. По показаниям проводят сцинтиграфию щитовидной железы.

При постановке диагноза необходимо учитывать размер зоба, степень его тяжести, наличие сопутствующих заболеваний. Выделяют три степени тяжести диффузного токсического зоба: легкую, среднюю и тяжелую.

Диагноз легкой степени тяжести ставится при наличии следующих симптомов: частота сердечных сокращений — 80—120 ударов в минуту, резко выраженное похудение больного, тремор рук выражен слабо, незначительное снижение работоспособности.

Средняя степень тяжести характеризуется следующими критериями: число сердечных сокращений — 100—120 ударов в минуту, пульсовое давление повышено, снижение массы тела более 10 кг, снижение работоспособности.

Тяжелая степень тиреотоксикоза: частота сердечных сокращений — более 120 ударов в минуту, отмечается присоединение мерцательной аритмии, выражены психические нарушения, выявляется дистрофия внутренних органов, резко снижена масса тела (более 10 кг), утрата трудоспособности.

Существует другая классификация степеней тяжести диффузного токсического зоба, благодаря которой постановка диагноза представляет меньше трудностей. Согласно этой классификации, выделяют субклинический, манифестный и осложненный типы течения заболевания.

Субклиническое течение характеризуется стертой клинической симптоматикой. Диагноз данного течения ставится на основании лабораторных методов исследования крови на гормоны. При этом определяется нормальное содержание тироксина и трийодтиронина, уровень тиреотропного гормона снижен.

При манифестном типе течения диффузного токсического зоба отмечается яркая клиническая картина.

В анализах крови определяется снижение тиреотропного гормона вплоть до его полного отсутствия, уровень тиреоидных гормонов повышен.

Осложненный вариант течения характеризуется присоединением к клинической симптоматике нарушения сердечного ритма

в виде мерцательной аритмии, отмечаются симптомы сердечной недостаточности, относительной надпочечниковой недостаточности, во внутренних органах появляются дистрофические изменения, психическое состояние больного резко нарушено, отмечается выраженный дефицит массы тела.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводится с рядом заболеваний, при которых также происходит развитие тиреотоксикоза. Такими заболеваниями могут быть токсическая аденома и функциональная автономия щитовидной железы, многоузловой токсический зоб, а также транзиторный гестационный тиреотоксикоз.

Лечение

Различают медикаментозный и оперативный виды лечения диффузного токсического зоба. Медикаментозная терапия включает в себя применение антитиреоидных препаратов, лечение при помощи радиоактивного йода. В случае оперативного лечения необходимо провести предоперационную подготовку, заключающуюся в назначении тиреостатиков.

К препаратам тиреостатиков относятся мерказолил, тиамазол, карбимазол. Тиреостатические препараты, в частности мерказолил и пропилтиоурацил, блокируют синтез гормонов щитовидной железы, а также оказывают влияние на клеточное звено иммунитета.

Отличием действия пропилтиоурацила является способность преобразовывать процесс внутритиреоидного гормоногенеза в сторону образования трийодтиронина, обладающего меньшей биологической активностью по сравнению с тироксином.

Первоначально применяют высокие дозы препарата (20—40 мг/сут). В дальнейшем переходят на поддерживающую дозу (5—15 мг/сут).

Тиреостатики обычно назначают совместно с β -адреноблокаторами, такими как анаприлин (80—120 мг/сут) и атенолол (50—100 мг/сут). Целью назначения препаратов данной группы является купирование тахикардии и вегетативной симптоматики. Кроме того, β -адреноблокаторы, так же как и тиреостатики, способствуют переходу тироксина в трийодтиронин.

Через 3—4 недели проведения медикаментозной терапии уровень тиреоидных гормонов в крови достигает нормальных значений, т. е. формируется состояние эутиреоза.

После достижения данного состояния дозировку тиреостатиков снижают постепенно. Одновременно назначают препарат L-тироксин.

Его дозировка составляет 50—75 мкг/сут. Этот препарат назначается с целью поддержания состояния эутиреоза. Терапия данными препаратами в поддерживающей дозе продолжается на протяжении 1,5—2-х лет. Затем медикаментозная терапия прекращается полностью, а пациент находится под наблюдением эндокринолога, так как существует возможность развития рецидива тиреотоксикоза.

Терапия тиреостатиками может давать свои осложнения, самым опасным из которых является агранулоцитоз. Для предупреждения этого осложнения необходимо проводить лечение под контролем: сдавать анализы крови, особенно в первые 3 месяца от начала тиреостатической терапии.

В этот период контроль состояния крови проводится каждые 7—10 дней, а впоследствии каждые 3—4 недели. В случае снижения количества лейкоцитов до цифр $3 \times 10^9/\text{л}$ и ниже необходимо сразу же прекратить прием тиреостатических препаратов.

Обычно состояние агранулоцитоза развивается резко, что клинически проявляется высоким повышением температуры тела, появлением диспепсических расстройств, может присоединяться боль в горле. В случае развития относительной надпочечниковой недостаточности прибегают к назначению глюкокортикоидов.

Другим методом лечения состояния тиреотоксикоза является использование радиоактивного йода ^{131}I . Применяют локальное облучение области расположения щитовидной железы, при котором радиоактивный йод попадает в ее ткань.

Там он распадается с образованием β -частиц, которые способны проникать в толщу железы всего на 2 мм. Существует абсолютное противопоказание для терапии радиоактивным йодом. Таким противопоказанием является беременность и период кормления. В случае если данный вид лечения получала женщина репродуктивного возраста, то после его прекращения она в течение 1 года

должна пользоваться методами контрацепции. Мужчины репродуктивного возраста должны использовать методы контрацепции в течение 120 дней.

В случае развития диффузного токсического зоба при беременности дозировка тиреостатиков снижается, так как большие дозировки могут оказывать патологическое влияние на плод. Обычно назначают пропилтиоурацил, который в меньших количествах, чем мерказолил проникает через плацентарный барьер и практически не оказывает патологического воздействия на плод. L-тироксин при лечении диффузного токсического зоба во время беременности не назначается, так как его применение требует увеличения дозировки препаратов тиреостатиков, что будет оказывать неблагоприятное влияние на плод. Оперативное лечение диффузного токсического зоба при беременности возможно только по строгим показаниям во II или III триместре. В некоторых случаях необходимо проведение оперативного лечения.

Показаниями для него являются частые рецидивы тиреотоксикоза на фоне проводимой медикаментозной терапии, непереносимость лекарственных препаратов группы тиреостатиков, наличие узла в ткани щитовидной железы, а также загрудинное расположение зоба.

Имеются и противопоказания к оперативному лечению. Такими являются: инфаркт миокарда в течение последних 2-х месяцев, инсульт, злокачественные новообразования, локализующиеся вне щитовидной железы. Во время операции проводится резекция щитовидной железы, которая обычно носит характер субтотальной. В большинстве случаев масса оставшейся культуры щитовидной железы составляет около 5 г.

ЛЕКЦИЯ № 2. Болезни щитовидной железы. Осложнения диффузного токсического зоба

Осложнениями течения диффузного токсического зоба могут быть тиреотоксический криз, эндокринная офтальмопатия и пре-тибиальная микседема.

1. Тиреотоксический криз

Тиреотоксический криз является очень тяжелым состоянием, осложняющим диффузный токсический зоб, и может представлять достаточно серьезную угрозу для жизни пациента. Патогенез развития тиреотоксического криза до сих пор не является полностью изученным, но имеется ряд гипотез. По одной из них считается, что при развитии данного осложнения происходит повышение количества свободных форм тироксина и трийодтиронина вследствие нарушения процесса их связывания. Согласно другой гипотезе, развитие тиреотоксического криза связано с повышением чувствительности организма к катехоламинам. Провоцирующим фактором в данном случае является инфекционное заболевание, стрессовое состояние организма и иное, развивается характерная клиническая симптоматика.

Состояние больного резко ухудшается, что связано с усилением проявлений всех симптомов, характерных для состояния тиреотоксикоза. Развитие тиреотоксического криза обязательно сочетается с появлением относительной надпочечниковой недостаточности.

В большинстве случаев присоединяется симптоматика печеночной недостаточности и отека легких. Тиреотоксический криз обычно развивается внезапно. Больной становится чрезмерно подвижным, отмечается его возбуждение.

При осмотре наблюдается вынужденное положение больного, характерное для тиреотоксического криза: ноги согнуты в коленях и разведены в стороны («поза лягушки»). Характерна гипотония мышц, что клинически проявляется нарушением речи. Повышается температура тела, при этом кожа на ощупь горячая

и влажная. Отмечается увеличение числа сердечных сокращений до 130 ударов в минуту. Может нарушаться сердечный ритм. Необходимо срочное проведение лечебных мероприятий. В качестве лечения применяются следующие группы препаратов: тиреостатики, β -адреноблокаторы, глюкокортикоиды. Необходимо также проведение мероприятий для дезинтоксикации организма. Первоначально необходимо внутривенное введение гидрокортизона в дозе 50—100 мг через каждые 4 ч.

Назначаются довольно большие дозы тиреостатиков, например, доза пропилтиоурацила составляет 1200—1500 мг в сутки.

Для предотвращения попадания в кровоток тех гормонов, которые уже синтезированы и на данный момент находятся в цитовидной железе, применяют неорганический йод, который может вводиться как перорально, так и внутривенно. Дезинтоксикационная терапия подразумевает внутривенно введение жидкости в объеме около 3-х л в сутки, состоящей обычно из изотонического раствора хлорида натрия и 5%-ного раствора глюкозы.

Из препаратов группы β -адреноблокаторов обычно используется пропранолол, дозировка которого зависит от способа введения. В случае перорального способа введения препарата его доза составляет 20—40 мг, при внутривенном введении дозировка меньше и составляет 1—2 мг. Препарат вводится через каждые 6 ч.

2. Эндокринная офтальмопатия

Данное осложнение представляет собой поражение периорбитальных тканей аутоиммунного генеза. При данном заболевании происходит дистрофическое изменение различных структур глаза, например глазодвигательных мышц.

Патогенез развития данного осложнения заключается в том, что образующиеся в организме под влиянием аутоиммунных процессов антитела к тиреотропному гормону способствуют развитию воспалительных изменений в ретробульбарной клетчатке.

При этом данные изменения захватывают фибробласты, активность которых увеличивается, что в свою очередь приводит к увеличению объема ретробульбарной клетчатки.

Вышеперечисленные изменения приводят к развитию экзофтальма и дистрофии глазодвигательных мышц. Заболевание протекает в III стадии.

I стадия характеризуется появлением припухлости век, больные предъявляют жалобы на резь в глазах, слезотечение.

II стадия характеризуется присоединением жалобы на двоение в глазах при взгляде на предметы (диплопию). При обследовании отмечается парез взора при взгляде вверх, а также ограничение отведения глаз в сторону.

III стадия является наиболее тяжелой и характеризуется неполным закрытием глазной щели, а также ярко выраженными дистрофическими изменениями со стороны глазных яблок, такими как атрофия зрительного нерва и появление язвенных дефектов на роговице.

Клиническая симптоматика эндокринной офтальмопатии развивается постепенно. Сначала изменения наблюдаются только со стороны одного глаза. При прогрессировании патологии поражается второй глаз. Больных начинает беспокоить чувство давления, локализующееся за глазными яблоками. По мере прогрессирования процесса чувство усиливается. Присоединяется повышенная чувствительность к свету, резь в глазах. С течением времени развивается экзофтальм, что обычно приводит к неполному смыканию век. При увеличении объема периорбитальной клетчатки происходит нарушение венозного оттока от глаз, что проявляется возникновением отека вокруг глазного яблока. Также прогрессирование процесса приводит к сдавливанию зрительного нерва, что клинически проявляется нарушениями цветовосприятия, сужением полей зрения и отеком зрительного нерва, что выявляется при осмотре окулистом.

Для постановки диагноза эндокринной офтальмопатии и определения ее активности проводится анализ мочи с целью определения в ее составе гликозаминогликанов. Количество данных веществ в моче повышено при активности процесса, а при его стихании их количество уменьшается. Инструментальными методами диагностики являются УЗИ, компьютерная томография и магнито-резонансная томография. Используется также метод позиционной тонометрии. С помощью данного метода определяется протяженность ретробульбарного пространства, а также состояние глазодвигательных мышц (их толщина и плотность). Лечение эндокринной офтальмопатии включает в себя обязательное лечение диффузного токсического зоба, а точнее, состояния тиреотоксикоза. Необходимо добиться стойкого состояния эутиреоза. В случае разви-

тия второй стадии эндокринной офтальмопатии необходимо назначение препаратов глюкокортикоидов в дозе 50—100 мг/сут. Препарат принимается в такой дозировке в течение 2 недель.

Затем дозировка снижается вдвое и постепенно доводится до 5 мг/сут. Терапия поддерживающей дозой препарата продолжается на протяжении 2—3-х месяцев. В случае неэффективности терапии глюкокортикоидами прибегают к лечению при помощи рентгеновского излучения.

При угрозе развития потери зрения проводится оперативное лечение, при котором с целью уменьшения экзофтальма производят удаление дна и латеральной стенки глазницы.

3. Претиббиальная микседема

Данное осложнение диффузного токсического зоба развивается в крайне редких случаях. Патогенез данной патологии идентичен патогенезу развития эндокринной офтальмопатии.

Клинически претиббиальная микседема проявляется гиперемией кожи передней поверхности голени. В данной области формируется отек и уплотнение тканей.

В большинстве случаев к данной симптоматике присоединяется зуд в области передней поверхности голени. Терапия данного вида осложнения заключается в назначении препаратов глюкокортикоидов местно.

ЛЕКЦИЯ № 3. Болезни щитовидной железы. Гипотиреоз

1. Гипотиреоз

Гипотиреоз — клинический синдром, вызванный длительным, стойким недостатком гормонов щитовидной железы в организме или снижением их биологического эффекта на тканевом уровне.

Этиология и патогенез

Возможно развитие врожденного гипотиреоза. Предрасполагающими факторами для этого являются аплазия или дисплазия щитовидной железы, врожденный дефицит тиреотропного гормона, эндемический зоб, а также синдром периферической резистентности к гормонам щитовидной железы.

Наиболее часто заболевание является первичным. Выделяют ряд причин, способствующих его развитию. Такими причинами могут быть аутоиммунное поражение щитовидной железы, резекция щитовидной железы, лечение при помощи радиоактивного йода. В крайне редких случаях гипотиреоз может возникать как исход различных форм тиреоидитов (подострого, фиброзирующего, специфического), при избыточном употреблении препаратов тиреостатиков при лечении диффузного токсического зоба. Иногда причину первичного гипотиреоза выяснить не удастся. В таком случае ставится диагноз идиопатического гипотиреоза.

Причинами вторичного гипотиреоза являются недостаточность функции гипофиза при его опухолях, удалении, облучении, дефицит тиреотропного гормона. Гипоталамический гипотиреоз развивается в результате нарушения синтеза и секреции тиролиберина. Периферический тип гипотиреоза (тканевой) развивается при резистентности тканей к тиреоидным гормонам. При гипотиреозе происходит снижение количества синтезируемых тиреоидных гормонов. Это приводит к патологическим измене-

ниям многих органов и систем организма вследствие нарушения образования ряда ферментов. При данном заболевании нарушается синтез гликозаминогликанов, что проявляется инфильтрацией кожи, подкожной жировой клетчатки, слизистых оболочек, а также мышц, в том числе и сердечной мышцы. Кроме этого, нарушается и водно-солевой обмен.

Классификация

Существует несколько классификаций гипотиреоза.

Классификация по патогенезу:

- 1) первичный (тиреогенный);
- 2) вторичный (гипофизарный);
- 3) третичный (гипоталамический);
- 4) тканевой (транспортный, периферический).

Классификация по степени тяжести:

- 1) латентный (субклинический): повышенный уровень тиреотропного гормона при нормальном содержании тироксина;
- 2) манифестный: гиперсекреция тиреотропного гормона при сниженном уровне тироксина, делится на компенсированный и декомпенсированный;
- 3) тяжелого течения (осложненный): тяжелые осложнения, такие как кретинизм, сердечная недостаточность, выпот в серозные полости, вторичная аденома гипофиза.

Клиника

Клиническая картина при гипотиреозе может быть различной. Обычными жалобами больных при обращении в стационар являются повышение массы тела, сухость кожи, ее утолщение, речь становится нечеткой. Так как при гипотиреозе поражаются почти все органы и системы организма, больных могут беспокоить боли в правом подреберье, появляющиеся после физической нагрузки. Часто наблюдаются нарушения стула в вид запора. Могут появляться боли в грудной клетке, а также одышка при ходьбе. В большинстве случаев у женщин отмечается нарушение менструации. Больные отмечают снижение интеллекта и памяти прогрессирующего характера. Гипотиреоз сопровождается развитием ряда синдромов.

Гипотермический обменный синдром характеризуется выраженным повышением массы тела и снижением температуры. Ги-

гипотиреоидная дермопатия проявляется возникновением отека микседематозного характера, отмечается отек вокруг глаз, лицо становится одутловатым, увеличивается размер губ и языка.

При осмотре полости рта отмечается наличие отпечатков зубов по краям языка. Кожа приобретает желтушную окраску, что объясняется гиперкаротинемией. Происходит отек слизистой полости носа, слуховой трубы, органов среднего уха и голосовых связок. Клинически это проявляется затруднением носового дыхания, снижением остроты слуха и охриплостью голоса. При обследовании выявляется полисерозит. Поражается центральная и периферическая нервная система, больные предъявляют жалобы на заторможенность, сонливость, снижение памяти, появление мышечной боли и парестезий. При обследовании определяется снижение частоты сердечных сокращений, понижение сухожильных рефлексов и симптомы полиневропатии. Характерен синдром поражения сердечно-сосудистой системы, при обследовании отмечается брадикардия, сердечная недостаточность, а также изменения на ЭКГ в виде отрицательного зубца Т и его низкого вольтажа. Помимо этого, отмечается снижение артериального давления. Поражается пищеварительная система, что проявляется увеличением размера печени, нарушением стула, снижением аппетита, тошнотой, рвотой.

При объективном обследовании определяется дискинезия желчевыводящих путей, толстой кишки, а также атрофические изменения в слизистой оболочке желудка. Характерно развитие анемического синдрома. Анемия при этом может быть нормохромной, нормоцитарной, железodefицитной или В₁₂-дефицитной. Больные отмечают повышение ломкости волос, их выпадение и медленный рост. Данные симптомы составляют синдром эктодермальных нарушений. Характерен также синдром пустого турецкого седла.

Механизм развития данного синдрома заключается в том, что в результате снижения уровня гормонов щитовидной железы в случае первичного гипотиреоза происходит длительное стойкое повышение функции аденогипофиза. Это приводит к увеличению его размеров. При проведении терапии тиреоидными гормонами отмечается уменьшение размеров аденогипофиза, что и является причиной данного синдрома. Вследствие гипотиреоза происходит снижение хемочувствительности дыхательного центра,

что является причиной развития синдрома апноэ. Обычно данный синдром проявляется во сне. Также отмечается появление синдрома гиперпролактинимического гипогонадизма, что характерно для первичного гипотиреоза.

Клинически синдром проявляется нарушением менструальной функции и вторичным поликистозом яичников. Диагностика гипотиреоза в большинстве случаев вызывает затруднение, вследствие преобладающего поражения какой-либо системы органов.

Вторичный гипотиреоз отличается особенностями течения. Они заключаются в том, что может наблюдаться не повышение массы тела, а, наоборот, отмечаться ее снижение, вплоть до истощения.

Синдром гипотиреоидной дерматии не имеет такой яркой клинической симптоматики. Микседематозные отеки обычно отсутствуют. Для вторичного гипотиреоза не характерно развитие сердечной недостаточности, полисерозита, увеличения размеров печени и появления В₁₂-дефицитной анемии.

Осложнением течения гипотиреоза является микседематозная кома, которая встречается в крайне редких случаях. Обычно развитие данного осложнения наблюдается у пациентов пожилого возраста в случае, если гипотиреоз не был диагностирован длительное время, а также при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний. Появление микседематозной (гипотиреоидной) комы может быть спровоцировано охлаждением организма, воздействием препаратов для наркоза, а также при лечении нейролептиками и барбитуратами.

Патогенез микседематозной комы связан с тем, что при длительном течении гипотиреоза происходит нарушение тканевого дыхания, а также угнетение функции коры надпочечников. Так как антидиуретический гормон является антагонистом гормонов щитовидной железы, то в случае дефицита последних уровень антидиуретического гормона увеличивается.

Характерна следующая клиническая картина: снижение температуры тела, нарушение дыхания, гиперкапния, снижение частоты сердечных сокращений и артериального давления, развивается сердечная недостаточность, острая задержка мочи и динамическая кишечная непроходимость. Все это приводит к развитию ступорозного состояния, а впоследствии комы. Летальность при данном осложнении очень высока и достигает 80%.

Диагностика

Для постановки диагноза необходимо проведение исследования крови на тиреоидные гормоны. Показатели уровня гормонов зависят от степени тяжести гипотиреоза и уровня поражения. В случае первичного гипотиреоза отмечается повышение уровня тиреотропного гормона и одновременное снижение количества тироксина. При первичном гипотиреозе обычно определяются антитиреоидные антитела, что объясняется достаточно частым развитием данного заболевания в результате аутоиммунного поражения щитовидной железы. Вторичный гипотиреоз характеризуется снижением уровня тиреотропного гормона и тироксина.

Дифференциальная диагностика

В некоторых случаях необходимо проведение дифференциального диагноза первичного и вторичного гипотиреоза. Для этого используют пробу с тиролиберином, который вводится внутривенно в количестве 200 мг. Спустя 30 мин определяется количество тиреотропного гормона в крови. Если отмечается увеличение тиреотропного гормона до 25 мМЕ/л и более, выставляется диагноз первичного гипотиреоза. Если гипотиреоз является вторичным, то уровень тиреотропного гормона в крови не изменяется.

В том случае, когда причиной гипотиреоза является изолированная гипопитарная недостаточность, необходимо проведение дифференциальной диагностики с другими аутоиммунными заболеваниями, при которых отмечается недостаточность гипопитарных желез.

Некоторые заболевания, такие как сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, почечная и печеночная недостаточность и другие, сопровождаются нарушением функций фермента 5-дейодиназы. Это приводит к уменьшению количества трийодтиронина, при одновременном нормальном уровне тироксина и тиреотропного гормона. В случае обнаружения низкого уровня трийодтиронина необходимо проведение дифференциального диагноза с вышеперечисленными заболеваниями.

Лечение

Необходимо проведение заместительной терапии. С данной целью назначается L-тироксин. Терапия данным препаратом начинается с назначения небольших доз, около 12,5 мкг/сут. L-ти-

роксин принимается за 30 мин до принятия пищи в утренние часы. Затем в течение определенного времени происходит постепенное увеличение дозы препарата до достижения постоянной поддерживающей.

В случае пожилого возраста больного увеличение дозировки проводится в течение 2—3-х месяцев, при молодом возрасте — в течение 3—4-х недель. Если течению гипотиреоза сопутствует патология со стороны сердечно-сосудистой системы, то дозировка увеличивается на протяжении 4—6 месяцев. Расчет полной поддерживающей дозы препарата проводится строго индивидуально и составляет 1,6 мкг/кг массы тела в сутки. Если имеется какое-либо сопутствующее заболевание, то дозировка определяется из расчета 0,9 мкг/кг массы тела в сутки.

Терапевтический эффект применения L-тироксина контролируется уровнем тиреотропного гормона в крови. Нормализация уровня тиреотропного гормона должна произойти не позднее чем через 4 месяца после начала лечения. Если этого не произошло, то возможно увеличение дозы на 25 мкг. В случае нормализации уровня тиреотропного гормона необходимо в течение нескольких лет проводить контрольное исследование.

Вторичный гипотиреоз лечится по тем же принципам, что и первичный. Эффективность лечения вторичного гипотиреоза оценивается по уровню тироксина в крови. Необходимым условием лечения вторичного гипотиреоза является компенсация вторичного гипокортицизма.

Лечение гипотиреоза начинается уже при его субклиническом течении. Это связано с тем, что на данной стадии уже происходит ряд морфологических изменений в организме, например атеросклеротические изменения. Использование препаратов трийодтиронина, а также препаратов, состоящих из данного гормона и тироксина, не рекомендуется.

Назначение данных препаратов повышает риск развития патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, что связано с формированием состояния медикаментозного тиреотоксикоза при применении препаратов трийодтиронина.

В случае развития гипотиреоидной комы необходимо назначение гормонов щитовидной железы, а также глюкокортикоидов. Лечение тироксином начинается с дозы 250 мкг, вводимой внутривенно через каждые 6 ч на протяжении первых нескольких су-

ток. Затем дозировка снижается до обычных цифр. Кроме этого, производят введение трийодтиронина при помощи желудочного зонда, что является необходимым вследствие замедленного действия тироксина. Препарат вводится через каждые 12 ч. Первоначальная доза составляет 100 мкг, а затем снижается до 25—50 мкг. Из препаратов глюкокортикоидов используют преднизолон, вводимый внутривенно капельно, и гидрокортизон, вводимый внутримышечно. Доза преднизолона составляет 10—15 мг и вводится препарат через каждые 2—3 ч. Гидрокортизон вводится 3—4 раза в сутки в дозе 50 мг. При уменьшении клинических проявлений гипотиреодной комы дозировка данных препаратов постепенно снижается.

2. Врожденный гипотиреоз

Этиология

Главным фактором развития врожденного гипотиреоза является недостаточность гормонов щитовидной железы, которая может быть частичной или полной. Наиболее частой причиной развития данного заболевания является дисгенезия щитовидной железы, а также йододефицит. В этом случае развивается первичный врожденный гипотиреоз. Более редкими причинами врожденного первичного гипотиреоза является нарушение образования гормонов щитовидной железы. Причинами этой патологии могут быть нарушения гормоногенеза на различных уровнях: дефект рецепторов тиреотропного гормона, нарушение транспорта йода, нарушение функции пироксидазной системы, а также нарушение синтеза тиреоглобулина. Довольно часто врожденный гипотиреоз этого генеза наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Характерным для данного заболевания является увеличение размеров щитовидной железы. Врожденный гипотиреоз может быть вторичным, что бывает при патологии гипофиза, а также третичным — при поражении гипоталамуса. Вторичный и третичный врожденный гипотиреоз встречается в очень редких случаях. Возможна и другая форма заболевания, при которой отмечается резистентность тканей к гормонам щитовидной железы. При такой форме врожденного гипотиреоза уровень тиреотропного гормона и тиреоидных гормонов не изменен по сравнению с нормой. В случае если во время беременности женщина принимала тиреостатики, то возможно развитие транзиторного гипотиреоза новорожденного. Такая форма

болезни может возникнуть также при трансплацентарном переносе антитиреоидных антител от матери к ребенку.

Клиника

В раннем постнатальном периоде редко удается выявить клинические проявления заболевания. Характерными признаками врожденного гипотиреоза обычно являются переносенная беременность, крупный плод (вес более 4000 г), при доношенной беременности могут отмечаться признаки незрелости плода. Позднее отхождение мекония, а также пупочного остатка, длительно заживает пупочная ранка, физиологическая желтуха продолжается более длительное время. При осмотре новорожденного отмечается отек в области лица, губ и век, размер языка увеличен. В надключичных ямках, а также на тыльных поверхностях стоп и кистей наблюдается отек по типу плотных подушечек. В возрасте 3—4-х месяцев отмечаются следующие проявления первичного врожденного гипотиреоза: аппетит снижен, ребенок плохо прибавляет в массе, нарушение стула в виде запора, метеоризм, кожа бледная, сухая, отмечается ее шелушение, волосы сухие и ломкие, при пальпации кисти и стопы холодные, отмечается гипотония мышц. В возрасте 5—6 месяцев наблюдаются признаки задержки физического и психомоторного развития.

Диагностика

На 4—5-й день жизни производится анализ крови всех новорожденных детей для определения уровня тиреотропного гормона и тироксина. Проведение исследования в более ранние сроки недопустимо, это связано с тем, что в этот период довольно часто результаты являются ложноположительными. Если ребенок родился недоношенным, то исследование крови на гормоны проводят на 7—14-е сутки жизни. Нормальным уровнем тиреотропного гормона в крови новорожденного считается его содержание менее 20 мМЕ/л. Если уровень тиреотропного гормона выше данной цифры, то необходимо проведение повторного исследования. Диагноз «подозрение на врожденный гипотиреоз» ставится при уровне тиреотропного гормона более 50 мМЕ/л. В случае повышения содержания тиреотропного гормона более 100 мМЕ/л имеются все основания для постановки диагноза врожденного гипотиреоза.

В случае если при первом обследовании уровень тиреотропного гормона в крови новорожденного составил более 20, но менее 50 мМЕ/л, а при повторном обследовании незначительно

превысил показатель 20 мМЕ/л, необходимо назначить заместительную терапию L-тироксина. Если при первом обследовании уровень тиреотропного гормона составляет более 50 мМЕ/л, то необходимо назначение заместительной терапии незамедлительно. В случае отсутствия подтверждения наличия врожденного гипотиреоза при повторном обследовании крови заместительную терапию отменяют. Для дифференциальной диагностики истинного врожденного гипотиреоза с транзиторным через 2 недели и через 1 месяц после начала заместительной терапии проводится контрольное лабораторное исследование крови.

При подтверждении диагноза истинного врожденного гипотиреоза непрерывная заместительная терапия проводится до 1 года жизни. После этого отменяют L-тироксин на 2 недели и проводят повторное исследование крови на тиреотропный гормон и тироксин. Если показатели уровня данных гормонов в крови на фоне отмены L-тироксина оказываются в пределах нормы, то лечение отменяется.

Лечение

Если заместительная терапия была начата в первый месяц жизни ребенка, тогда умственное развитие не страдает. Дозировка L-тироксина ведется из расчета 8—12 мкг/кг массы тела в сутки.

ЛЕКЦИЯ № 4. Болезни щитовидной железы. Тиреоидиты

Выделяют несколько видов тиреоидита: острый гнойный, острый негнойный, подострый, аутоиммунный, послеродовой, хронический фиброзный инвазивный тиреоидит Риделя, хронические специфические формы.

1. Острый гнойный тиреоидит

Этиологическими факторами развития острого гнойного тиреоидита могут являться стафилококки, стрептококки, пневмококки и кишечная палочка. Также причиной возникновения данного заболевания может быть инфекционное поражение бактериальной природы. В случае ослабленного организма может происходить гематогенный или лимфогенный занос инфекционных агентов из очагов хронической инфекции. Характерными жалобами больных при остром гнойном тиреоидите являются боль и затруднения, возникающие во время акта глотания, а также ощущение неприятного характера в области шеи. При прогрессировании процесса в области расположения щитовидной железы наблюдается припухлость и гиперемия. При пальпации данной области отмечается резкая болезненность.

В патологический процесс вовлекаются близко расположенные лимфатические узлы, такие как шейные и подключичные. Боль с течением времени может распространяться до уха. Отмечается повышение температуры тела до 38,5 °С и выше. Продолжительность заболевания колеблется от 4-х недель до 4-х месяцев. В случае поздней диагностики заболевания, а также отсутствия лечения или неправильной его тактики могут развиваться различные осложнения острого гнойного тиреоидита, такие как гнойный медиастинит, сепсис, абсцесс, флегмона шеи, пневмония аспирационного генеза.

При исследовании крови отмечается повышение СОЭ, нейтрофильный лейкоцитоз. При УЗИ щитовидной железы определяется наличие гипэхогенного участка в ее толще. В запущенных слу-

чаях при проведении пробной пункции щитовидной железы определяется гнойное отделяемое. Основным методом лечения данной патологии — хирургический. В послеоперационном периоде проводится активная антибактериальная терапия. В случае развития абсцесса необходимо произвести дренирование.

2. Острый негнойный тиреоидит

Правильная постановка диагноза при данном заболевании встречается в крайне редких случаях, так как в большинстве случаев состояние больного расценивается как ОРВИ или обострение хронического тонзиллита. Обычными жалобами больных при остром негнойном тиреоидите являются повышение температуры тела, а также боль в горле, появляющаяся при глотании. Также нередкой жалобой является появление чувства давления в области щитовидной железы и болезненность при пальпации данной области. Причинами развития острого негнойного тиреоидита могут быть различные травмы щитовидной железы, кровоизлияния в ее ткань. При этом возникает асептическое воспаление в щитовидной железе. Лечение заключается в назначении нестероидных противовоспалительных препаратов и анальгетиков. Длительность заболевания не превышает нескольких дней. Прогноз всегда благоприятный.

3. Подострый тиреоидит

Данное заболевание примерно в 5 раз чаще встречается у женщин, чем у мужчин. В большинстве случаев заболевание возникает в возрасте 30—60 лет в осенне-зимний период. Как правило, подострый тиреоидит развивается на фоне перенесенного гриппа, эпидемического паротита, кори, а также заболеваний верхних дыхательных путей, т. е. имеет вирусную этиологию. Кроме этого, прослеживается наличие генетической предрасположенности к данному заболеванию. Вирусный агент, попадая в кровоток, проникает в ткань щитовидной железы. Там он внедряется в ее клетки — тиреоциты, приводя к выходу содержимого фолликулов железы в кровоток. Обычно симптомы подострого тиреоидита начинают проявляться спустя 5—6 недель после какой-либо вирусной инфекции. Больные в типичных случаях предъявляют жалобы на внезапно возникшие боли в области щитовидной железы, усиливающиеся при глотании

и совершении каких-либо движений шеей. При этом может отмечаться иррадиация боли в нижнюю челюсть и уши. Боль может быть различной интенсивности, а также может изменяться. Больные могут отмечать «летучий» характер боли, т. е. постоянный переход ее из одной области шеи в другую. Помимо этого, при объективном обследовании отмечается тахикардия, снижение массы тела, носящее прогрессирующий характер. Данные общие симптомы объясняются как наличием в организме инфекционного агента, так и возникновением состояния тиреотоксикоза в результате повреждения фолликулов щитовидной железы и выхода их содержимого в кровотоки.

При пальпации щитовидной железы можно отметить ее болезненность. Щитовидная железа обычно увеличена в размерах, ее консистенция становится плотной. В зависимости от объема пораженной ткани железы болезненность при пальпации может носить как локальный, так и диффузный характер. В анализах крови отмечается повышение СОЭ, небольшой лейкоцитоз, повышение уровня тиреоглобулина и гормонов щитовидной железы. Подострый тиреоидит протекает в несколько стадий: такие как начальная, или тиреотоксическая, гипотиреоидная, нормализация тиреоидного статуса.

Существует ряд критериев для постановки диагноза подострого тиреоидита. Одним из них является повышение СОЭ при одновременном небольшом лейкоцитозе, который в ряде случаев может отсутствовать вовсе. Кроме этого, отмечается пониженное поглощение тканью щитовидной железы радиоактивного йода при одновременном повышении уровня сывороточного тиреоглобулина и гормонов щитовидной железы. Для подтверждения диагноза проводится тест Крайля, заключающийся в даче больному 20–40 мг преднизолона. Если спустя 24–72 ч происходит уменьшение болевых ощущений в области шеи, снижение температуры тела и снижение СОЭ в общем анализе крови, то тест является положительным и говорит в пользу подострого тиреоидита.

В противном случае тест отрицателен. Тактика лечения зависит от тяжести течения заболевания. В случае легкого течения возможно назначение только нестероидных противовоспалительных препаратов, например аспирина. Он назначается в дозировке 0,5 г 4 раза в сутки строго через каждые 6 ч в течение 3-х месяцев. В большинстве случаев больные обращаются к врачу в уже более

тяжелой стадии течения болезни. Это требует назначения глюкокортикоидов, например преднизолона. Первоначально препарат назначается в дозе 30—40 мг. Через 1—3 недели в зависимости от получаемых результатов от проводимого лечения дозировку препарата постепенно снижают на 5 мг в неделю. Продолжительность приема препарата составляет также 3 месяца. Комбинированный прием аспирина и преднизолона не является целесообразным. Прогноз при подостром тиреоидите в подавляющем большинстве случаев является положительным.

4. Аутоиммунный (лимфоцитарный) тиреоидит

В большинстве случаев заболевание поражает женщин. Аутоиммунный тиреоидит является заболеванием с наследственной предрасположенностью. Причиной развития патологии является наличие генетического дефекта, приводящего к нарушению иммунного ответа организма. При этом образуются Т-лимфоциты, оказывающие разрушающее воздействие на клетки щитовидной железы. Довольно часто аутоиммунный тиреоидит сочетается с другими заболеваниями аутоиммунной природы, такими как сахарный диабет I типа, пернициозная анемия, хронический аутоиммунный гепатит, аутоиммунный первичный гипокортицизм, витилиго, ревматоидный артрит и т. д. В 50% случаев аутоиммунного тиреоидита у родственников больного при обследовании выявляются антитиреоидные антитела в крови.

При развитии аутоиммунного тиреоидита щитовидная железа проходит ряд морфологических изменений. Почти в 100% случаев процесс заканчивается формированием состояния гипотиреоза.

В начале заболевания, как правило, отмечается тиреотоксикоз, который может являться следствием повреждения тиреоцитов при аутоиммунных процессах и поступления при этом в кровоток большого количества уже синтезированных гормонов щитовидной железы. Другой причиной развития тиреотоксикоза может быть циркуляция в крови большого количества антител, способствующих усилению синтеза тиреоидных гормонов. В конечном итоге у большинства больных формируется состояние гипотиреоза, которое расценивается как необратимое. Но все же в некоторых случаях возможно спонтанное восстановление функции щитовидной железы. К методам диагностики аутоиммунного тиреоидита относятся УЗИ щитовидной железы, лабораторное исследова-

ние крови, пункционная биопсия. При исследовании крови определяется наличие антител к тиреоглобулину. В некоторых случаях, достаточно редко, могут наблюдаться антитела к тиреотропному гормону. У здоровых людей может отмечаться повышение в крови уровня антител к тиреоглобулину, не приводящее к развитию аутоиммунного тиреоидита. Достаточно высокое повышение уровня антител говорит в пользу уже развившегося аутоиммунного тиреоидита или может свидетельствовать о высокой степени риска развития данной патологии. При УЗИ щитовидной железы отмечается диффузное снижение ее эхогенности, что может также свидетельствовать в пользу диффузного токсического зоба. Показанием для проведения пункционной биопсии щитовидной железы обычно является наличие в ее ткани узловых образований.

В данном случае исследование проводится с целью исключения наличия опухолевого образования в ткани железы. Диагноз аутоиммунного тиреоидита устанавливается только при наличии нескольких признаков, характерных для него. Развитие состояния гипотиреоза обычно ведет к активации симпатoadреналовой системы компенсаторного характера. В связи с этим больные отмечают внезапно возникающее чувство страха, приступы сердцебиения, дрожь в руках, потливость. На фоне первичного гипотиреоза развивается состояние гиперпролактинемии, что приводит к поликистозу яичников. Лечение аутоиммунного тиреоидита может быть как консервативным, так и оперативным. Обычно проводят лечение консервативными методами. В случае первой фазы заболевания — тиреотоксической — назначают симптоматические средства, например α -адреноблокаторы, а также тиреостатики. После достижения состояния эутиреоза проводят лечение при помощи гормональных препаратов. Назначается тироксин в дозе 75—100 мкг/сут. Для назначения оперативного лечения аутоиммунного тиреоидита существует ряд показаний. К ним относятся наличие сопутствующих неопластических изменений в ткани щитовидной железы, а также большие размеры зоба, приводящие к сдавливанию рядом расположенных анатомических образований.

5. Послеродовой тиреоидит

Развитие данного заболевания не имеет никакой связи с наличием наследственной предрасположенности и количеством потребляемого женщиной йода. Послеродовой тиреоидит поражает 3—5%

женщин в послеродовом периоде. Развитие тиреотоксикоза, в данном случае транзиторного характера, связано с повреждением фолликулов щитовидной железы в результате воспалительного процесса.

Обычно послеродовой тиреоидит проявляется спустя 1—3 месяца после родов. При этом развивается транзиторный тиреотоксикоз, который обычно не имеет ярко выраженной клинической картины.

Затем развивается состояние гипотиреоза, обычно продолжающееся от 6 до 8 месяцев. По прошествии данного периода времени происходит спонтанная ремиссия. При объективном обследовании отмечается диффузное увеличение щитовидной железы, при пальпации она безболезненна.

При лабораторном исследовании крови отмечается появление антител к тиреоглобулину или микросомальному антигену. Диагноз послеродового тиреоидита устанавливается в случаях наличия связи заболевания с родами, диффузного увеличения щитовидной железы, наличия транзиторного тиреотоксикоза, проявляющегося низким поглощением радиоактивного йода тканью щитовидной железы и одновременным повышением уровня тироксина и трийодтиронина в крови.

Помимо этого, в крови должен отмечаться высокий титр антител к микросомальному антигену. При УЗИ щитовидной железы отмечаются диффузные изменения гипозоногенного характера. При развитии состояния гипотиреоза назначаются препараты тироксина. Продолжительность терапии не превышает 6 месяцев.

6. Хронический фиброзный инвазивный тиреоидит Риделя

Заболевание встречается в крайне редких случаях. Этиология его до сих пор является неясной. Данная патология характеризуется фиброзным замещением нормальной ткани щитовидной железы.

При этом могут отмечаться и изменения в окружающих тканях инвазивного характера. Обычными жалобами больных являются те симптомы, которые возникают при сдавливании окружающих анатомических образований.

Для правильной постановки диагноза необходимо проведение пункционной биопсии. Лечение патологии является хирургическим. Объем операции может быть различен— от пересечения перешейка щитовидной железы до ее экстирпации. В случае возникновения сос-

тояния гипотиреоза назначаются гормональные препараты — L-тироксин. В некоторых случаях в послеоперационном периоде прибегают к назначению глюкокортикоидов.

7. Хронические специфические тиреоидиты

Развитие данного вида тиреоидита может осложнять течение таких заболеваний, как туберкулез, лимфогранулематоз, амилоидоз, саркоидоз, актиномикоз.

Диагностика основывается на данных пункционной биопсии и наличии симптомов основного заболевания. Лечение данного состояния требует первоначального лечения основного заболевания.

ЛЕКЦИЯ № 5. Сахарный диабет

Сахарный диабет — системное заболевание гетерогенного характера, развивающееся в результате абсолютного (I тип) или относительного (II тип) дефицита инсулина, приводящего первоначально к нарушению углеводного обмена, а затем к нарушению всех видов обмена веществ и поражению всех функциональных систем данного организма.

При сахарном диабете происходит развитие макро- и микроангиопатии, т. е. поражаются сосуды малого и большого калибра. Таким образом, при сахарном диабете повреждение сосудов носит генерализованный характер.

В результате нарушается кровоснабжение органов и тканей организма, что приводит к нарушению их функции, что может представлять в запущенных случаях опасность для жизни больного.

Классификация

В настоящее время признана классификация ВОЗ 1999 г., согласно которой выделяют следующие виды сахарного диабета:

- 1) сахарный диабет I типа:
 - а) аутоиммунный;
 - б) идиопатический;
- 2) сахарный диабет II типа;
- 3) другие специфические типы сахарного диабета;
- 4) гестационный сахарный диабет.

Сахарный диабет I типа (инсулинозависимый) характеризуется деструктивным поражением β -клеток поджелудочной железы, что приводит к развитию абсолютной инсулиновой недостаточности.

Сахарный диабет II типа характеризуется относительной инсулиновой недостаточностью и резистентностью тканей к воздействию инсулина.

Кроме этого, при сахарном диабете II типа может наблюдаться преимущественный дефект секреции инсулина, а резистентность тканей к нему может как присутствовать, так и отсутствовать. Другие типы сахарного диабета могут возникать в результате различ-

ных патологических процессов в организме. Это могут быть дефект функции β -клеток генетического характера, генетический дефект влияния инсулина на ткани, различные заболевания экзокринной части поджелудочной железы, разнообразные эндокринопатии, диабет под влиянием лекарственных или других химических веществ, воздействие инфекционных агентов, могут встречаться и необычные формы сахарного диабета, как правило, иммуноопосредованного.

Также в редких случаях наблюдаются различные генетические синдромы, протекающие в сочетании с сахарным диабетом. Гестационный сахарный диабет характеризуется возникновением исключительно во время беременности.

Различают следующие генетические дефекты функции β -клеток поджелудочной железы: MODY-1, MODY-2, MODY-3, MODY-4, митохондриальная мутация ДНК и другие генетические дефекты действия инсулина (резистентность к инсулину типа А, лепречаунизм, синдром Рабсона—Менденхолла, липоатрофический диабет и др.).

Панкреатит, травмы поджелудочной железы, панкреатэктомия, неоплазии, кистозный фиброз, гемохроматоз и фиброкалькулезная панкреатопатия являются заболеваниями экзокринной части поджелудочной железы, способными провоцировать развитие сахарного диабета.

К диабетогенным эндокринопатиям относятся акромегалия, синдром Кушинга, глюкагонома, феохромоцитомы, тиреотоксикоз, соматостатинома, альдостерома и др.

Развитие сахарного диабета способен провоцировать ряд лекарственных и других химических веществ, такие как вакор, пентамидин, никотиновая кислота, глюкокортикоиды, гормоны щитовидной железы, диазоксид, агонисты α -адренорецепторов, тиазиды, дилантин, α -интерферон и др.

Сахарный диабет могут вызывать такие инфекции, как врожденная краснуха, цитомегаловирус и некоторые другие.

С сахарным диабетом иногда сочетаются следующие генетические синдромы: синдром Дауна, синдром Клайнфельтера, синдром Тернера, синдром Вольфрама, атаксия Фридрейха, хорей Гентингтона, синдром Лоренса—Муна—Бидля, миотоническая дистрофия, порфирия, синдром Прадера—Вилли и некоторые другие синдромы.

Клиника

Все симптомы сахарного диабета можно подразделить на две группы: симптомы гипергликемии и симптомы, специфичные для сахарного диабета I или II типа.

Симптомами гипергликемии являются следующие: жажда, полиурия, кожный зуд и повышенная склонность к различным инфекциям.

В том случае, если все вышеперечисленные симптомы возникают в результате неадекватной сахароснижающей терапии, то их рассматривают как симптомы декомпенсации сахарного диабета.

Специфическими жалобами для сахарного диабета I типа являются значительное снижение массы тела, слабость, которая может быть ярко выраженной, снижение работоспособности, отмечается больными повышенная сонливость.

В ряде случаев начало заболевания характеризуется повышением аппетита. По мере прогрессирования заболевания отмечается снижение аппетита вплоть до анорексии на фоне кетоацидоза. Состояние кетоацидоза характеризуется появлением запаха ацетона изо рта, отмечается тошнота, рвота, характерно появление болей в животе, происходит обезвоживание организма, что обычно заканчивается развитием коматозного состояния, т. е. кетоацидотической комы.

Возникновение таких симптомов при сахарном диабете I типа происходит в результате абсолютного дефицита инсулина в организме больного. Сахарный диабет II типа протекает более мягко. Симптомы гипергликемии обычно выражены умеренно, а в некоторых случаях они вовсе отсутствуют.

Обычно диагноз сахарного диабета является случайной находкой при рутинном обследовании населения. Работоспособность при сахарном диабете II типа остается неизменной, аппетит не нарушен, а даже может быть повышенным.

В большинстве случаев развития сахарного диабета II типа пациенты имеют избыток массы тела. Данная форма сахарного диабета характеризуется наличием наследственной предрасположенности и проявляется в типичных случаях после 40 лет.

Диагноз сахарного диабета II может иногда быть поставлен не эндокринологом, а врачом совершенно другой направленности, например гинекологом, урологом, дерматологом или окулистом.

Подозрительным на наличие сахарного диабета II типа являются следующие патологические состояния организма: хронические гнойничковые процессы на коже, липоидный некробиоз, кандидоз кожи и слизистых оболочек, фурункулез, хронические инфекции мочевых путей, хронический конъюнктивит, катаракта, зуд влагалища, аменорея и воспалительные заболевания половых органов неспецифического характера у женщин.

Сахарный диабет I типа характеризуется острым развитием. В некоторых случаях первым признаком наличия сахарного диабета I типа может быть нарушение сознания вплоть до коматозного состояния, что обычно происходит на фоне каких-либо инфекционных заболеваний. Сахарный диабет характеризуется наличием осложнений, которые могут быть острыми и хроническими.

Острым осложнением при сахарном диабете I типа является кетоацидотическая кома. Для сахарного диабета II типа более характерным осложнением является гиперосмолярная кома, которая развивается крайне редко.

В результате неадекватно проводимой терапии сахароснижающими препаратами может развиваться состояние гипогликемии, или гипогликемическая кома, что характерно для обоих типов сахарного диабета. Хронические или поздние осложнения сахарного диабета развиваются спустя несколько лет от начала заболевания и характерны для I и II типов.

Такими осложнениями являются макроангиопатия, нефропатия, ретинопатия, нейропатия, синдром диабетической стопы. Развитие данных осложнений связано с длительно продолжающимся состоянием гипергликемии при любом типе сахарного диабета.

Лабораторная диагностика

В случае определения количества глюкозы после приема пищи содержание глюкозы колеблется между значениями 5,6—6,7, то для подтверждения диагноза необходимо провести тест толерантности к глюкозе. Перед проведением теста больной в течение 12 ч не должен принимать пищу.

Для этого тест проводится утром натощак. В течение 3-х дней перед проведением теста больной должен придерживаться диеты и или нагрузочной пробы ее содержание повышается в капиллярной крови примерно на 1,1 ммоль/л по сравнению с венозной кро-

вью. Плазма крови содержит глюкозы на 0,84 ммоль/л больше, чем цельная кровь. Если указывается содержание глюкозы без каких-либо дополнительных сведений, то говорится о цельной капиллярной крови.

В том случае, если у больного имеются какие-то признаки наличия сахарного диабета, для постановки диагноза необходимо только однократно отметить содержание глюкозы в крови более 10 ммоль/л в любое время.

Диагноз сахарного диабета считается достоверным в том случае, если содержание глюкозы в крови натощак оказывается равным или большим, чем 6,7 ммоль/л дважды. Если соответствует оптимальным содержанием углеводов. В это же время больной отменяет прием таких лекарственных препаратов, как тиазидные диуретики, различные контрацептивы и глюкокортикоиды.

Сам тест толерантности к глюкозе состоит в том, что больной утром натощак выпивает 75 г глюкозы, разведенной в 250—300 мл воды в течение 5 мин. Через 2 ч после этого определяют содержание глюкозы в крови. Нормальными значениями считаются следующие: содержание глюкозы в крови натощак < 6,7 ммоль/л, через 2 ч — < 7,8 ммоль/л. Если у больного сахарный диабет, то содержание глюкозы натощак 6,7 ммоль/л, а через 2 ч после нагрузки — 11,1 ммоль/л.

В случае нарушенной толерантности к глюкозе количество глюкозы натощак составляет 6,6 ммоль/л, а через 2 ч находится в пределах 7,8—11,1 ммоль/л. В случае наличия у больного различных форм нарушения всасывания в кишечнике тест толерантности к глюкозе может оказаться ложноположительным, т. е. содержание глюкозы в крови будет в пределах нормы.

При заборе крови для определения содержания глюкозы первую каплю для этого не используют. Это связано с тем, что те средства, которые используются для дезинфекции, содержат в своем составе алкоголь, повышающий уровень глюкозы. Повышенный уровень глюкозы может определяться в случаях наличия у больного воспалительных заболеваний, после стрессовых состояний, различных травм, после оперативных вмешательств на желудке, при изменении нормального пассажа пищи по кишечнику и других состояниях.

Согласно ВОЗ диагноз сахарного диабета считается достоверным при наличии одного из трех следующих условий:

- 1) наличие симптомов сахарного диабета, таких как полиурия, полидипсия, прогрессирующая потеря массы тела, сочетаю-

щихся с содержанием глюкозы в крови равным или большим, чем 11,1 ммоль/л при определении в произвольное время;

2) содержание глюкозы в крови натощак — 6,1 ммоль/л или больше;

3) содержание глюкозы в капиллярной крови спустя 2 ч после нагрузочной пробы — 11,1 ммоль/л или более.

Для дифференцировки типа сахарного диабета используется определение содержания С-пептида. Его количество косвенно свидетельствует о способности β -клеток поджелудочной железы секретировать инсулин.

Данные клетки синтезируют проинсулин, который состоит из А-, В- и С-цепей. В них же происходит отщепление от проинсулина С-пептида и образование активного инсулина. С-пептид и активный инсулин попадают в кровоток в одинаковых количествах. 50% инсулина связывается в печени.

В периферическом кровотоке инсулин имеет период полужизни около 4 мин. С-пептид не связывается в печени. Он имеет период полужизни около 30 мин. С-пептид не связывается с периферическими рецепторами.

Если при исследовании натощак содержание С-пептида составляет $< 0,4$ нмоль/л, то это говорит о высокой степени наличия у больного сахарного диабета I типа. Более информативным является тест с использованием стимуляции (например, широко распространен тест с глюкагоном). Первоначально определяется содержание С-пептида натощак.

Затем внутривенно вводится 1 мл глюкагона. Через 6 мин после этого также определяется содержание С-пептида.

Таблица 1

Показатель	Хорошее качество	Приемлемое качество	Плохое качество
Гликемия натощак, ммоль/л	4,4—6,7	$\leq 7,8$	$> 7,8$
Гликемия после еды, ммоль/л	4,4—8,9	$\leq 10,0$	$> 10,0$
HbA _{1c} , %	$< 8,5$	8,5—9,5	$> 9,5$
Глюкоза в моче, %	0	$\leq 5,0$	> 5

Окончание табл. 1

Показатель	Хорошее качество	Приемлемое качество	Плохое качество
Общий холестерин, ммоль/л	< 5,2	< 6,5	≥ 6,5
ЛПВП-холестерин, ммоль/л	> 1,1	≥ 0,9	< 0,9
Триглицериды натощак, ммоль/л	< 1,7	< 2,2	≥ 2,2
Индекс массы тела, кг/м ²			
мужчины	< 25	≤ 27	> 27
женщины	< 24	≤ 26	> 26
Артериальное давление, мм рт. ст.	≤ 140/90	≤ 160/95	> 160/95

Достаточная секреторная активность β -клеток поджелудочной железы характеризуется содержанием С-пептида натощак более 0,6 нмоль/л, а после стимуляции более 1,1 нмоль/л. Если содержание С-пептида после стимуляции составляет 0,6 нмоль/л и менее, то больному необходим эндогенный инсулин. В случае проведения теста на фоне декомпенсации обменных процессов при сахарном диабете он не является информативным.

При декомпенсации наблюдается состояние гипергликемии, что, в свою очередь, приводит к повреждению β -клеток железы и получению ложных результатов теста с глюкагоном. Длительное применение препаратов инсулина при лечении сахарного диабета ни каким образом не влияет на результаты проводимых тестов.

Лабораторные методы используются и для определения качества компенсации при сахарном диабете. С этой целью определяют содержание глюкозы как натощак, так и после приема пищи, содержание глюкозы в моче, количество общего (см. табл. 1) холестерина. Наибольшую важность в данном вопросе имеет содержание гли-

кированного гемоглобина в крови (HbA_{1c}) (табл. по И. И. Дедову). Оценка качества проводимой терапии при сахарном диабете проводится строго индивидуально.

В результате длительного течения заболевания происходит повышение риска развития поздних осложнений сахарного диабета.

Таким образом, у тех людей, у которых сахарный диабет I типа диагностирован недавно, необходимо достижение нормально-го содержания глюкозы крови в течение длительного времени.

У пациентов с уже длительно текущим сахарным диабетом достижение нормального уровня гликемии не является целесообразным.

Этиология, патогенез и особенности клиники сахарного диабета I типа

Сахарный диабет I типа является заболеванием аутоиммунной природы, которое может развиваться в результате воздействия какой-либо вирусной инфекции на организм, а также под влиянием ряда других факторов внешней среды, действующих на фоне имеющейся у данного индивидуума генетической предрасположенности к сахарному диабету.

При влиянии патологических факторов на ткань поджелудочной железы происходит изменение структуры поверхностных антигенов β -клеток, что приводит к развитию аутоиммунного процесса.

Под его влиянием панкреатические островки железы инфильтрируются иммунокомпетентными клетками, т. е. развивается инсулит. Это, в свою очередь, приводит к деструкции поврежденных β -клеток. Снижение толерантности к глюкозе наблюдается при гибели примерно 75% β -клеток поджелудочной железы.

Если на этом фоне происходит развитие какой-либо стрессовой ситуации, например, оперативное вмешательство или внедрение в организм инфекционного агента, появляются первые симптомы сахарного диабета.

Если поражается 80—90% β -клеток, то сахарный диабет I типа проявляется клинически без воздействия дополнительных факторов.

Антигенные свойства β -клеток поджелудочной железы могут изменяться под влиянием ряда факторов, которыми могут являться вирусные инфекции, влияние генетических факторов, факторов окружающей среды, а также характер питания.

Ведущая роль в развитии сахарного диабета принадлежит влиянию инфекционных агентов, о чем свидетельствует довольно частое определение в крови больных антител к таким вирусам, как вирус краснухи, цитомегаловирус, вирус паротита, вирус Коксаки, вирус энцефаломиелита и ряд других. Титр данных антител обычно является довольно высоким. В том случае, если женщина переболела краснухой во время беременности, примерно в 25% случаев у ее ребенка в течение жизни развивается сахарный диабет I типа.

Имеются также сведения о существовании генетической предрасположенности к развитию сахарного диабета I типа, но ее роль до сих пор полностью не выяснена. Развитие данного заболевания более вероятно при наличии гаплотипов HLA DR₃, DR₄ и DQ.

В случае наличия сахарного диабета I типа у отца вероятность развития такой же патологии у ребенка не превышает 5%, при наличии заболевания у матери вероятность не превышает 2,5%.

В случае наличия сахарного диабета I типа у обоих родителей вероятность развития патологии у ребенка повышается и составляет около 20%. Наследственный характер болезни наблюдается только у 5—10% детей, страдающих сахарным диабетом.

Риск развития сахарного диабета I типа у сибсов зависит от степени идентичности их HLA. В том случае, если сибсы имеют идентичные HLA, то вероятность развития заболевания составляет около 18%. Если HLA сибсов не идентичны, то вероятность развития сахарного диабета невелика.

Клинически сахарный диабет I типа проявляется в возрасте до 40 лет, а наиболее часто — в 14 лет. Клиническая картина в каждом случае будет индивидуальной. При сахарном диабете происходит снижение количества секретируемого инсулина, что приводит к развитию гипергликемии. При этом повышается осмолярность, что вызывает появление осмотического диуреза.

Помимо этого, стимулируется центр жажды, расположенный в головном мозге, чем объясняется повышенная жажда при данной патологии.

При снижении количества глюкозы в крови происходит усиление гликогенолиза в печени. Этот механизм направлен на покрытие энергетических затрат организма. Активация гликоге-

нолиза происходит за счет влияния контринсулярных гормонов, таких как: глюкагон, кортизол, катехоламины, гормон роста. Сахарный диабет I типа характеризуется малым содержанием инсулина в крови либо полным его отсутствием.

При этом не происходит нормального синтеза гликогена и его депонирования в печени. В ответ на выброс контринсулярных гормонов не происходит усиление процессов гликогенолиза адекватно энергетическим затратам организма, и повышение уровня гликемии не происходит. В ответ на действие контринсулярных гормонов происходит активация процесса глюконеогенеза, что может привести к тяжелому нарушению состояния больного вплоть до формирования кетоацидотической комы.

Инсулин в норме приводит к повышению синтеза белка и жира в организме, т. е. оказывает анаболическое действие. В случае снижения содержания инсулина в крови происходит нарушение течения данных процессов, что приводит к снижению массы тела пациентов, появлению прогрессирующей мышечной слабости и снижению трудоспособности вплоть до ее полной утраты.

Отсутствие инсулина в организме приводит к активации протеолиза и включению глюконеогенеза за счет появления свободных аминокислот в кровотоке. Отмечается уменьшение мышечной массы. Нарушается процесс поступления кислорода к тканям организма, т. е. развивается гипоксия, что связано с тем, что около 20% гемоглобина оказывается гликолизированным.

Декомпенсация обменных процессов и развитие кетоацидотической комы может возникнуть на фоне различных инфекций или травм. Повышение уровня глюкозы крови при этом вызывает увеличение диуреза и обезвоживание организма. При недостатке инсулина в кровотоке происходит активация липолиза, что, в свою очередь, ведет к повышению количества свободных жирных кислот в крови.

Так как при сахарном диабете в печени нарушаются процессы синтеза жиров, свободные жирные кислоты включаются в процесс кетогенеза. При этом в крови появляются такие продукты нарушенного обмена веществ, как ацетон и ацетоуксусная кислота. Они являются кетоновыми телами и приводят к развитию кетоза, а затем и кетоацидоза. В случае если организм продолжает терять жидкость, т. е. подвергается прогрессирующему обезвожи-

ванию, наступает кетоацидотическая кома. Появляющиеся в кровотоке кетоновые тела вызывают раздражение брюшины и появление симптоматики острого живота, т. е. развивается псевдоперитонит. Кроме этого, может появляться тошнота и рвота, что вызывает затруднения при постановке диагноза. Для постановки правильного диагноза необходимо проведение исследования крови и мочи больного на наличие кетоновых тел и глюкозы.

Сахарный диабет I типа может проявиться у детей с пиелонефритом или инфекцией мочевых путей. После начала лечения сахарного диабета препаратами инсулина в течение довольно длительного промежутка времени дозы препарата могут оставаться небольшими и составлять даже меньше 0,3 ЕД/кг. Данный период времени, когда дозировка остается минимальной, обозначается фазой ремиссии. В случае развития состояния кетоацидоза секреция инсулина имеющимися β -клетками поджелудочной железы снижается на 10—15%. Использование препаратов инсулина в данный период приводит к восстановлению функции сохранившихся клеток.

За их счет осуществляется обеспечение организма инсулином на минимальном уровне. В том случае, если пациент соблюдает назначенную ему диету, дозирует свою физическую нагрузку, фаза ремиссии может продолжаться достаточно долгий период.

Если в организме сохраняется остаточная секреция инсулина и составляет около 1 ЕД/ч, то она может компенсировать необходимый базальный уровень гормона в крови. Остаточная секреция инсулина в организме продолжается дольше, если терапия препаратами инсулина проводится с самого начала заболевания.

Когда глюкоза даже в небольших количествах появляется в моче, а содержание глюкозы в крови натощак составляет 5,5—6,5 ммоль/л, спустя 1 ч после приема пищи — больше 8 ммоль/л при проведении лечения препаратами инсулина в дозе 0,3—0,4 ЕД/кг, фаза ремиссии считается законченной.

Этиология, патогенез и особенности клиники сахарного диабета II типа

Сахарный диабет II типа является по своему патогенезу группой нарушений обмена веществ гетерогенного характера. Данное заболевание характеризуется разнообразием клинических проявлений. Сахарный диабет II типа делится на две группы: сахар-

ный диабет Па и сахарный диабет Пб. Сахарный диабет Па протекает без ожирения. Часто под его маской протекает сахарный диабет латентного аутоиммунного характера. Сахарный диабет Пб характеризуется наличием ожирения. У больных, страдающих сахарным диабетом Па, достижение нормального уровня содержания глюкозы в крови представляет определенные трудности, что наблюдается даже при применении таблетированных сахаропонижающих препаратов в максимальной дозе. Спустя примерно 1—3 года после начала терапии таблетированными сахаропонижающими препаратами эффект от их применения исчезает полностью.

В данном случае прибегают к назначению препаратов инсулина. При сахарном диабете Па типа в более частых случаях развивается диабетическая полинейропатия, которая прогрессирует более быстро по сравнению с сахарным диабетом Пб типа. Сахарный диабет П типа характеризуется наличием наследственной предрасположенности. Вероятность развития сахарного диабета этого типа у ребенка при наличии этого же заболевания у одного из родителей составляет примерно 40%. Наличие ожирения у человека способствует развитию нарушения толерантности к глюкозе и сахарному диабету П типа. Ожирение первой степени повышает риск развития сахарного диабета П типа в 3 раза.

Если имеется ожирение средней степени, то вероятность сахарного диабета увеличивается в 5 раз. При ожирении III степени вероятность манифестации сахарного диабета П типа повышается более чем в 10 раз. Патогенез развития сахарного диабета П типа включает в себя несколько стадий. Первая стадия характеризуется наличием у человека врожденной склонности к ожирению и повышенному содержанию глюкозы в крови. Вторая стадия включает в себя гиподинамию, повышение количества употребляемой пищи в сочетании с нарушением секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, что приводит к развитию резистентности тканей организма к воздействию на них инсулина. На третьей стадии патогенеза сахарного диабета П типа развивается нарушение толерантности к глюкозе, что приводит к метаболическому синдрому. Четвертая стадия характеризуется наличием сахарного диабета П типа в сочетании с гиперинсулинизмом. На пятой стадии патогенеза функция β -клеток истощается, что приводит, в свою очередь, к появлению у данного больного потребности в экзогенном инсу-

Таблица 2.

**Диета, рекомендуемая для больных сахарным диабетом
(учебник И. И. Дедова. Эндокринология)**

Основные компоненты пищи	Американская диабетологическая ассоциация (1998 г.)	Европейская ассоциация по изучению диабета (1988 г.)
Белок, %	10—20	< 10—20
Жиры		
Суммарные, %	< 30	< 30
Насыщенные, %	< 10	< 10
Мононенасыщенные, %	< 10-15	< 10
Полиненасыщенные, %	< 10	< 10
Холестерин, мг/сут	< 300	< 300
Углеводы, %	55—60	50—60
Клетчатка, г/сут	40	40
Поваренная соль, г/сут	< 3	< 6

лине. Ведущим в развитии сахарного диабета II типа является наличие инсулинорезистентности тканей. Она формируется в результате снижения функциональной способности β -клеток поджелудочной железы. Выделяют несколько механизмов нарушения функции клеток, продуцирующих инсулин.

1. В отсутствие патологии инсулин секретируется β -клетками с определенной периодичностью, которая обычно составляет 10—20 мин. При этом содержание инсулина в крови подвергается колебаниям.

При наличии перерывов в секреции инсулина происходит восстановление чувствительности рецепторов к данному гормону. Сахарный диабет II типа может протекать с повышением содержания инсулина в кровотоке при одновременном отсутствии перио-

дичности его секреции. При этом колебания его содержания в крови, характерные для нормального организма, отсутствуют.

2. При повышении уровня глюкозы в крови после приема пищи может не происходить увеличение выброса инсулина. При этом секретированный инсулин не способен выбрасываться из везикул β -клеток. Его синтез в везикулах продолжается в ответ на повышение содержания глюкозы в крови, несмотря на его избыток. Содержание глюкозы при данной патологии не приходит к нормальным значениям (см. табл. 2).

3. Сахарный диабет II типа характеризуется тем, что количество глюкагона в организме увеличивается при повышении содержания глюкозы в крови. Под влиянием секреции инсулина выработка глюкагона не прекращается.

4. Может происходить преждевременное опорожнение β -клеток железы, когда еще не образовался активный инсулин. Выделяющийся при этом в кровоток проинсулин не обладает активностью в отношении гипергликемии. Проинсулин может оказывать атерогенное влияние.

При повышении количества инсулина в крови (гиперинсулинемия) избыток глюкозы постоянно поступает в клетку. Это приводит к снижению чувствительности инсулиновых рецепторов, а затем к их блокаде. При этом число инсулиновых рецепторов постепенно уменьшается, а также происходит подавление пострецепторных механизмов, благодаря которым инсулин может оказывать свои эффекты опосредованно. На фоне гиперинсулинемии глюкоза и жиры, поступающие в организм в результате приема пищи, в избытке депонируются жировой тканью. Это приводит к повышению инсулинорезистентности тканей организма. Кроме этого, при гиперинсулинемии подавляется распад жиров, что, в свою очередь, способствует прогрессированию ожирения. Повышение содержания глюкозы в крови оказывает неблагоприятное воздействие на функциональную способность β -клеток железы, приводя к снижению их секреторной активности.

Так как повышенное содержание глюкозы в крови отмечается постоянно, длительное время инсулин продуцируется клетками в максимальном количестве, что, в конце концов, приводит к их истощению и прекращению выработки инсулина. Для лечения используют экзогенное введение инсулина в норме 75% потреб-

ляемой глюкозы подвергается утилизации в мышцах, откладывается в виде запаса гликогена.

В результате резистентности мышечной ткани к действию инсулина процесс образования гликогена из глюкозы в ней снижается. Резистентность ткани к гормону возникает в результате мутации генов, в которых закодированы особые белки, осуществляющие транспорт глюкозы в клетку.

Помимо этого при повышении уровня свободных жирных кислот снижается образование данных белков, что приводит к нарушению чувствительности β -клеток к глюкозе. Это приводит к нарушению секреции инсулина.

Метаболический синдром. Данный синдром предшествует развитию сахарного диабета II типа. Отличительной особенностью синдрома от сахарного диабета является отсутствие стабильной гипергликемии, что связано с повышением продукции инсулина, обеспечивающей преодоление резистентности тканей к гормону.

Для профилактики развития сахарного диабета необходимо придерживаться диеты (табл. 2) и снизить массу тела. При соблюдении данных рекомендаций риск сахарного диабета снижается на 30—50%.

Метаболический синдром приводит к развитию не только сахарного диабета II типа, но также к атеросклерозу и эссенциальной гипертензии. Синдром сопровождается резистентностью тканей к инсулину, гиперинсулинемией, повышением содержания С-пептида в крови, отмечается нарушение толерантности к глюкозе.

В крови повышено количество триглицеридов и ПНП, снижено количество ЛПВП. В большинстве случаев у больных развивается ожирение по абдоминальному типу, у женщин отмечается гиперандрогения, довольно часто развивается артериальная гипертензия.

Зачастую сахарный диабет II типа диагностируется случайно при рутинном обследовании крови. Больные могут впервые обращаться за медицинской помощью, когда уже имеются поздние осложнения сахарного диабета.

Исключение или подтверждение диагноза сахарного диабета необходимо в том случае, если у больного имеются частые инфекции мочевых путей или при УЗИ диагностируется жировая дистрофия печени. Практически все больные сахарным диабетом II типа страдают ожирением той или иной степени. Работоспособ-

ность довольно часто не снижается, а, наоборот, может быть даже повышенной.

Ткани организма могут и не испытывать дефицита энергии, что связано с повышением секреции инсулина. При сахарном диабете II типа сохраняется минимальная продукция инсулина, что объясняет нехарактерность развития состояния кетоацидоза и кетоацидотической комы.

Для сахарного диабета этого типа характерно развитие гиперосмолярной комы. Ее патогенез связан с тем, что у больного появляется полиурия, в результате которой организм теряет жидкость и развивается гиперосмолярность.

Длительное и стойкое повышение количества глюкозы в крови приводит к нарушению зрения, что может стать необратимым при запущенной форме болезни.

ЛЕКЦИЯ № 6. Лечение сахарного диабета

Для достижения положительного терапевтического эффекта при сахарном диабете необходимо добиться компенсации дефицита инсулина в организме, провести коррекцию гормонально-метаболических нарушений, а также провести профилактику и лечение уже имеющихся поздних осложнений сахарного диабета. Для достижения данных эффектов необходимо соблюдать следующие принципы терапии: диету, индивидуально подобранную физическую нагрузку, использование препаратов, понижающих уровень глюкозы в крови, а также обучение больных.

Диета при сахарном диабете I и II типов имеет различия. При сахарном диабете II типа целью диетотерапии является снижение массы тела. При сахарном диабете I типа диета является вынужденным ограничением количества и качества принимаемой пищи, что связано с невозможностью в точности имитировать физиологическую секрецию инсулина. Диета в данном случае необходима для поддержания оптимального уровня компенсации обменных процессов.

При сахарном диабете I типа необходимо обучить больного самостоятельному подсчету дозы экзогенно вводимого инсулина в зависимости от принимаемой им пищи. Если масса тела больного находится в пределах нормы, то энергетическая ценность принимаемой пищи должна соответствовать потребности в энергии — изокалорийная диета.

Если у больного имеется избыток массы тела, то диета должна быть гипокалорийной. В период декомпенсации обменных процессов довольно часто происходит выраженное снижение массы тела. В таких случаях требуется назначение гиперкалорийной диеты.

Данная диета включает в себя увеличение количества углеводов до 50—60% от ее общей энергетической ценности. Углеводы обладают следующими эффектами: снижают резистентность жировой ткани к действию инсулина, повышают скорость утилиза-

ции глюкозы клетками. Для снижения атерогенности диеты количество жиров снижается до 20—30%. Количество белков снижено до 10—15%, что приводит к замедлению скорости развития микроангиопатии. Углеводы, которые подвергаются легкому усвоению, строго ограничены. Такими углеводами являются сахароза и глюкоза. Для постепенного повышения уровня глюкозы в крови в диете должны преобладать углеводы, содержащие длинную углеродную цепь.

Довольно часто используются сахарозаменители. Они подразделяются на две группы: естественные (калорийные) и искусственные (некалорийные). Первая группа включает в себя фруктозу, ксилит, сорбит. Употребление фруктозы приводит к повышению уровня гликемии в 3 раза меньшему, чем при употреблении такого же количества глюкозы.

Ксилит и сорбит никаким образом не влияют на уровень гликемии. Ко второй группе сахарозаменителей относятся сахарин, ацесульфам, цикламат, L-аспартам, сукралоза. В случае наличия фенилкетонурии у больного сахарным диабетом применение L-аспартама противопоказано.

При наличии почечной недостаточности ограничивается прием цикламата. В случае сердечной недостаточности ограничивается прием ацесульфама. Пищевые волокна, входящие в состав овощей, фруктов и зерновых, обладают гипогликемизирующим действием за счет того, что ускоряют продвижение пищи по кишечнику. Также при употреблении в пищу данных продуктов снижается абсорбция холестерина и жирных кислот.

Количество пищевых волокон должно составлять не менее 40 г в сутки. При соблюдении диеты лицами, страдающими сахарным диабетом II типа, происходит снижение массы тела, что приводит к компенсации обменных процессов в результате восстановления чувствительности клеточных рецепторов к инсулину. Если у больного имеется сахарный диабет IIb типа, диета должна быть гипокалорийной с постепенным снижением энергетической ценности пищи. Обычно калорийность уменьшается на 500 ккал/сут, что приводит к снижению массы тела на 1—2 кг в месяц.

Если сахарный диабет II типа сочетается с ожирением, то калорийность пищи снижается на 15—17 ккал/кг массы тела. Если больной страдает сахарным диабетом I типа, то необходимо произвести расчет количества хлебных единиц. Проведение данных

расчетов необходимо для определения дозы препаратов инсулина, введение которых производится перед каждым приемом пищи.

Одна хлебная единица соответствует по энергетической ценности 10—12 г углеводов. Для подсчета хлебных единиц составлены специальные таблицы. Хлебные единицы не отражают энергетическую ценность пищи в полной мере, так как при их подсчете не учитывается количество белков и жиров.

1. Инсулинотерапия

Инсулин является гормоном поджелудочной железы, выполняющим регуляторную функцию. Клетки поджелудочной железы вырабатывают проинсулин, являющийся неактивным. В результате действия ферментов от проинсулина отщепляется С-пептид. В результате образуется активный инсулин. Он поступает в кровоток и по системе портальной вены попадает в печень. В печени половина поступившего инсулина связывается с рецепторами. Остальная часть гормона поступает в общий кровоток, а затем— в мышцы и жировую клетчатку.

Основная доля гормона, около 80%, метаболизируется в печени и почках. Остальная часть метаболизируется в мышечной и жировой ткани. Секреция инсулина поджелудочной железой делится на базальную и пищевую.

Базальная секреция гормона составляет примерно 1 ЕД/ч, что обеспечивает оптимальное содержание глюкозы в крови в перерывах между приемами пищи. Пищевая секреция инсулина происходит после приема пищи, в результате которого уровень глюкозы в крови повышается.

Количество вырабатываемого инсулина составляет примерно 1—1,5 ЕД на 10—15 г углеводов. В течение суток также происходит колебание секреции инсулина. Наибольшее его количество вырабатывается в ранние утренние часы, наименьшее в вечернее время.

Для лечения сахарного диабета наилучшим препаратом является человеческий инсулин, получаемый полусинтетическим или биосинтетическим методом. Полусинтетический метод заключается в замене аланина на треонин в свином инсулине. Биосинтетический метод заключается в том, что в геном кишечной бактерии или дрожжевой культуры встраивают участок генома

человека, который отвечает за образование инсулина. В результате данной манипуляции микроорганизмы начинают синтезировать человеческий инсулин.

Препараты инсулина делятся на препараты короткого и пролонгированного действия. Препараты короткого действия подвергаются быстрому всасыванию, что обеспечивает большую концентрацию инсулина в крови. Инсулины короткого действия имеют несколько путей введения: подкожный, внутримышечный, внутривенный.

Инсулины пролонгированного действия подразделяются на две группы: среднего действия и длительного действия.

Препараты средней длительности действия медленно всасываются, что обеспечивает начало их действия примерно через 1—1,5 ч после введения.

Препараты длительного действия состоят из крупных кристаллов, что обеспечивает еще более медленное всасывание. Препараты этой группы начинают действовать через 4—5 ч после введения. Длительность их действия составляет 28—36 ч.

Максимум действия достигается спустя 8—14 ч после введения. Несмотря на столь продолжительное действие препаратов данной группы, одной инъекции в сутки обычно не хватает. Это объясняется невозможностью обеспечения данными препаратами достаточного базального инсулина в крови в течение суток.

Существует ряд показаний для назначения инсулинотерапии. К ним относятся сахарный диабет I типа, панкреатэктомия, невозможность достижения компенсации обменных процессов диетой при сахарном диабете во время беременности, а также ряд состояний, возникающих в процессе течения сахарного диабета II типа.

К таким состояниям относятся гиперосмолярная или лактатацидотическая кома, прекоматозное состояние, снижение массы тела прогрессирующего характера, состояние кетоацидоза, снижение содержания С-пептида в крови менее 0,2 нмоль/л при проведении пробы с глюкагоном, содержание глюкозы в крови натощак более 15 ммоль/л, невозможность достижения компенсации обменных процессов на фоне назначения таблетированных сахароснижающих препаратов в максимальной суточной дозе, появление и быстрое прогрессирование поздних осложнений сахарного диабета, различные хирургические вмешательства.

Терапия при помощи препаратов инсулина является наиболее приближенной к физиологической секреции инсулина в течение суток. Существует несколько принципов инсулинотерапии.

Первый принцип состоит в том, что базальная секреция инсулина в течение суток обеспечивается двукратным введением препаратов инсулина утром и вечером. Суммарная доза этих двух введений инсулина не должна превышать половины всей суточной дозы препарата.

Второй принцип инсулинотерапии говорит о том, что замена пищевой секреции инсулина происходит за счет введения перед каждым приемом пищи препаратов короткого действия. Дозировка препаратов рассчитывается из предполагаемого количества углеводов, которое больной планирует принять. Кроме этого, учитывается имеющийся уровень содержания глюкозы в крови перед приемом пищи. Данный уровень гликемии определяется больным самостоятельно при помощи индивидуального глюкометра. Такая инсулинотерапия, включающая в себя прием препаратов как пролонгированного, так и короткого действия, получила название базисно-болюсной.

Так как больной должен рассчитывать количество вводимого каждый раз инсулина, учитывая при этом имеющийся уровень гликемии и количество хлебных единиц, которое он предполагает принять в данный момент, третье положение говорит о необходимости обучения пациента. Также надо проводить строгий врачебный контроль качества инсулинотерапии.

Различают традиционную и интенсивную инсулинотерапию. При проведении традиционной инсулинотерапии больной оказывается как бы зависим от приема пищи. В том случае, если прием пищи не произойдет, у пациента может развиваться состояние гипогликемии. Интенсивная инсулинотерапия имеет как свои преимущества, так и свои недостатки.

Преимуществами интенсивной инсулинотерапии являются более эффективная компенсация обменных процессов и уровня гликемии; самостоятельный подсчет дозировки препарата больным с учетом при этом имеющегося уровня гликемии; изменение больным на свое усмотрение распорядка дня, качества и количества продуктов, которые он хотел бы употребить в пищу, также самостоятельная дозировка физической нагрузки; достижение интенсивной

инсулинотерапией наиболее эффективной профилактики поздних осложнений сахарного диабета, риск которых снижается примерно на 50—80%.

Недостатки интенсивной инсулинотерапии включают в себя следующее: больной должен несколько раз в течение дня проводить контроль уровня глюкозы в крови, иногда до 5—6 раз в сутки; имеется необходимость проведения обучения пациентов, что требует определенных затрат со стороны медицинского персонала и со стороны самого больного; состояния легкой гипогликемии развиваются даже при точно проводимой интенсивной инсулинотерапии.

Больные сахарным диабетом II типа в большинстве случаев не нуждаются в назначении препаратов инсулина. Все же в некоторых случаях пациенту необходимо принимать эндогенный инсулин. Такие больные делятся на две группы.

Первая группа включает в себя больных молодого возраста (28—40 лет), у которых отсутствует ожирение. У таких больных компенсация обменных процессов при сахарном диабете длительное время достигалась назначением таблетированных сахаропонижающих препаратов.

Вторая группа включает пациентов, страдающих сахарным диабетом II типа, которые в течение длительного времени применяли для лечения препараты сульфаниламидов, на фоне чего у них развилась резистентность к этой группе лекарственных веществ. В данном случае развившаяся резистентность является вторичной. Резистентность развивается примерно у 11% больных сахарным диабетом II типа спустя 3 года после назначения препаратов сульфаниламидов.

Причиной развития резистентности может быть развитие полного дефицита инсулина в организме при прогрессировании заболевания или прогрессирование уже имеющейся в организме резистентности к инсулину на фоне хронического нарушения диеты и приема максимально возможных доз препарата. Назначение таким пациентам препаратов инсулина представляет довольно большие трудности, что связано с наличием инсулинорезистентности тканей организма.

Прежде чем назначить эндогенный инсулин, необходимо полностью исчерпать возможности терапии при помощи диеты и таблетированных сахаропонижающих препаратов.

Выделяют несколько тактик терапии инсулином. Иногда терапия инсулином является временной и может продолжаться от нескольких недель до нескольких месяцев. Такая тактика используется при отсутствии истинного дефицита инсулина. При такой терапии возможно восстановление чувствительности клеток, продуцирующих инсулин, а также тканей организма к препаратам сульфаниламочевины. Отмена введения экзогенного инсулина должна происходить постепенно. В промежуточный период возможно лечение в сочетании с таблетированными сахаропонижающими препаратами.

Другая тактика лечения заключается в назначении инсулина в комбинации с таблетированными сахаропонижающими препаратами с самого начала терапии. В данном случае используется инсулин средней продолжительности действия. Его инъекции осуществляются на ночь; таким образом, начало действия препарата приходится на ранние утренние часы.

В течение дня применяются препараты сульфаниламочевины для достижения нормального уровня содержания глюкозы в крови. Первоначально доза препарата является небольшой, что необходимо для профилактики состояния гипогликемии.

Доза инсулина при первых введениях составляет не более 6—8 ЕД каждые 2—3 дня дозировка увеличивается на 2 ЕД. Увеличение дозировки происходит до тех пор, пока уровень гликемии натощак в ранние утренние часы не снизится до 6—6,8 ммоль/л.

Если комбинированная терапия оказывается неэффективной или появляются признаки декомпенсации обменных процессов, то необходимо перевести пациента на инсулинотерапию.

Дозировка инсулина производится при учете следующих данных: содержание глюкозы в крови, время суток, количество хлебных единиц, которое больной предполагает употребить, а также интенсивность физической нагрузки до и после принятия пищи. Временной промежуток между введением инсулина и приемом пищи подбирается индивидуально.

В большинстве случаев данный интервал составляет от 15 до 30 мин. Одной из целей терапии инсулином является нормализация уровня гликемии натощак. Вечерняя доза инсулина вводится примерно в 22—23 ч, так как его действие наступает через 8—9 ч.

При расчете вечерней дозы инсулина необходимо учитывать возможность развития состояния гипогликемии в утренние часы. Иногда при обнаружении повышенного уровня гликемии в утренние часы больные начинают увеличивать количество вводимого вечером инсулина, что приводит к еще большему увеличению уровня гликемии утром натощак.

Повышение содержания глюкозы в крови утром объясняется следующими процессами. При введении большого количества инсулина вечером примерно к 2—3 ч ночи развивается состояние гипогликемии.

Это может проявляться расстройствами сна с появлением кошмарных сновидений, могут отмечаться какие-либо действия больного, которые являются бессознательными, в утреннее время пациенты отмечают появление головной боли и состояние разбитости. Развитие состояния гипогликемии в ночное время вызывает компенсаторный выброс в кровоток глюкагона, который является гормоном с противоположным инсулину действием. Это и приводит к развитию гипергликемии в утреннее время и носит название феномена Сомоджи. Ближе к утру действие инсулина снижается и может прекратиться вовсе, что также вызывает повышение уровня глюкозы в крови. Данный феномен носит название феномена «утренней зари».

В этом случае необходимо исключить феномен Сомоджи, для чего надо провести контроль гликемии примерно в 3 ч ночи. После исключения феномена Сомоджи необходимо перенести вечернее введение инсулина на более позднее время, а затем проводить постепенное увеличение дозы под постоянным контролем уровня гликемии в 3 ч ночи. После того как больной достигнет нормализации уровня гликемии в утреннее время, приступают к контролю за количеством глюкозы в крови после приема пищи, что необходимо для оценки адекватности вводимой дозы инсулина перед завтраком.

Содержание глюкозы в крови определяется спустя 1—1,5 ч после приема пищи. Прием 1 хлебной единицы вызывает увеличение уровня гликемии на 1,6—2,2 ммоль/л. Снижение уровня глюкозы на такое же значение происходит при введении 1 ЕД инсулина. Это говорит о том, что количество единиц вводимого перед приемом пищи инсулина равно количеству хлебных единиц,

которые больной планирует употребить. В случае наличия гипергликемии перед приемом пищи дозу инсулина необходимо увеличить. Если имеется состояние гипогликемии, доза инсулина уменьшается.

В случае проведения традиционной инсулинотерапии подсчет хлебных единиц практически не имеет значения. Для постоянного самоконтроля уровня гликемии больные должны иметь индивидуальный глюкометр. В случае содержания глюкозы более 13 ммоль/л и присутствия глюкозы в моче необходимо провести анализ на наличие ацетонурии.

Для определения качества компенсации обменных процессов при сахарном диабете определяют уровень гликированного гемоглобина в крови. Глюкоза поступает в эритроциты независимо от инсулина, таким образом, степень гликозилирования гемоглобина прямо пропорциональна количеству глюкозы в течение 110 дней существования эритроцитов, если гипергликемия является постоянной, то гликозилированию подвергается около 20% гемоглобина. Кроме гемоглобина гликозилированию подвергаются многие другие белки.

Данный факт имеет большое значение в патогенезе поздних осложнений сахарного диабета. Содержание гликозилированного гемоглобина исследуется каждые 3 месяца. Несмотря на то что в период ремиссии сахарного диабета секреция инсулина сохраняется в небольшом объеме, терапия инсулином продолжается.

В данный период возможно отказаться от введения инсулина средней продолжительности действия, так как остаточная секреция инсулина по своим значениям сходна с базальной.

В данном случае вводится только инсулин короткого действия перед каждым приемом пищи. Его дозировка рассчитывается из предполагаемого количества хлебных единиц. Больные используют подкожное введение инсулина. Внутримышечное и внутривенное введение используется в неотложных ситуациях.

Начало эффекта после введения инсулина короткого действия зависит от места инъекции. Наиболее быстрое действие отмечается при введении под кожу живота. Эффект наблюдается спустя 15—30 мин, достигая своего максимума через 45—60 мин. Наиболее медленное действие наблюдается при введении под кожу бедра. Начало эффекта отмечается спустя 1—1,5 ч, при этом всасы-

ваются только 75% от всего введенного инсулина. Промежуточное положение занимают инъекции в область плеча.

Рекомендуется вводить инсулин короткого действия под кожу живота, а под кожу плеча или бедра — инсулин средней продолжительности действия. Скорость всасывания инсулина увеличивается при разогревании места введения.

Место инъекции препарата должно постоянно меняться. Расстояния между инъекциями должны быть не менее 12 см. В настоящее время широко распространено введение инсулина при помощи шприц-ручек.

Инсулинотерапия сопровождается рядом осложнений. Наиболее часто встречается состояние гипогликемии и гипогликемической комы. Последняя является наиболее опасным осложнением инсулинотерапии. Кроме этого, могут отмечаться аллергические реакции, которые могут быть как местным, и так и общими. Местные аллергические реакции заметны при осмотре и располагаются в месте инъекции.

Могут проявляться зудом, гиперемией или уплотнением. Общие аллергические реакции проявляются крапивницей, отеком Квинке или анафилактическим шоком, последние встречаются крайне редко.

2. Таблетированные сахаропонижающие препараты

Данные препараты применяются для лечения сахарного диабета II типа. Для их применения имеются и противопоказания, такие как острые осложнения сахарного диабета, тяжелое поражение печени и почек с нарушением их функции, беременность, роды, лактация, болезни крови, острые воспалительные заболевания, сосудистые осложнения сахарного диабета в органической стадии, хирургические вмешательства, снижение массы тела прогрессирующего характера.

Таблетированные сахаропонижающие препараты делятся на основе их воздействия на звенья патогенеза сахарного диабета.

Такими звеньями являются нарушение секреции инсулина, инсулинорезистентность тканей, повышение продукции глюкозы в печени, глюкозотоксичность. Исходя из этого выделяют 3 группы препаратов:

1) препараты, усиливающие секрецию инсулина. Они стимулируют синтез и выделение инсулина β -клетками поджелудочной железы.

К таким препаратам относятся препараты сульфаниламочевинны и несульфаниламочевинны (глиниды);

2) препараты, снижающие резистентность тканей к инсулину. Они понижают образование глюкозы в печени, а также усиливают утилизацию глюкозы тканями. К данной группе относятся бигуаниды и трисуазолиндионы;

3) препараты, подавляющие всасывание углеводов в желудочно-кишечном тракте. В эту группу входят ингибиторы α -глюкозидазы.

Препараты сульфаниламочевинны. К ним относятся глибенкламид, гликлазид, глимеперид, глипизид, гликвидон. Препараты этой группы воздействуют на β -клетки поджелудочной железы.

На мембране этих клеток имеются специфические рецепторы, с которыми связываются препараты сульфаниламочевинны, чем вызывается закрытие калиевых каналов.

Одновременно происходит деполяризация клеточной мембраны, что вызывает открытие кальциевых каналов. Кальций начинает поступать внутрь клетки, что вызывает ее дегрануляцию и выброс инсулина в кровоток.

В отсутствие патологии секреция инсулина происходит двухфазно. При адекватной терапии препаратами сульфаниламочевинны чувствительность β -клеток к повышению уровня глюкозы увеличивается.

При этом выработка инсулина будет приближаться к физиологической. В случае назначения чрезмерно больших доз препаратов при отсутствии показаний, а также хронические нарушения диеты приводят к постоянной гиперстимуляции β -клеток, что, в свою очередь, вызывает увеличение резистентности тканей к инсулину, развитию гиперинсулинемии и гипергликемии. Гипергликемия может стать постоянной.

Происходящая при этом постоянная гиперстимуляция β -клеток при приеме больших доз препаратов сульфаниламочевинны вызывает истощение этих клеток, что приводит к жизненной необходимости инъекций инсулина.

Назначение препаратов сульфаниламочевинны является необходимым при наличии у больного сахарного диабета II типа в соче-

тании с нормальной массой тела, присутствием больших значений гликемии натощак, а также уменьшением количества С-пептида в крови.

Если у пациента отмечают появление ацетонурии, прогрессирующее снижение массы тела, минимальное количество С-пептида в крови и отсутствие его повышения после приема пищи или после проведения теста с глюкагоном, считается, что β -клетки истощены.

В данном случае прибегают к назначению инсулинотерапии. Снижение массы тела на фоне приема препаратов сульфанилмочевины может приводить к увеличению чувствительности тканей организма к инсулину и развитию состояния гипогликемии.

Препараты сульфанилмочевины делятся на препараты первой и второй генераций. Препараты первой генерации в данное время практически не используются.

Применяются в основном препараты второй генерации, которые вызывают меньше побочных эффектов. Побочные эффекты от приема препаратов сульфанилмочевины являются весьма разнообразными.

Может возникать состояние гипогликемии, что имеет место при приеме недостаточного количества пищи, наличии у больного почечной недостаточности, кумуляции препарата, при приеме препаратов длительного действия, а также на фоне общего снижения массы тела.

Возможны побочные эффекты со стороны крови, такие как: лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения. Эти осложнения встречаются в очень редких случаях. Возможно появление аллергических реакций. В виде редкого варианта аллергии может отмечаться развитие холестатической желтухи.

Глибенкломид. Данный препарат применяется наиболее часто. Эффект появляется спустя 40 мин после его приема, достигая своего максимума спустя 2 ч. Эффект продолжается на протяжении 10—12 ч.

Препарат полностью метаболизируется в печени и на 50% выводится с мочой, другие 50% выводятся с желчью. Лечение начинается с назначения 2,5 мг глибенкломида за 30 мин до еды. Если эффект отсутствует в течение нескольких дней, то дозу препарата постепенно повышают.

В случае отсутствия эффекта после однократного приема 5 мг глибенкломида, необходимо принимать препарат в дозе 2,5 мг за 30 мин до ужина. Если дозировка препарата составляет более 15 мг, то дальнейшее увеличение дозы к усилению эффекта не приводит.

Гликлазид. Начинает действовать спустя 30 мин после приема. Пик эффективности наблюдается спустя 2—3 ч. Продолжительность действия составляет 12 ч.

Препарат полностью метаболизируется в печени. Выводится при помощи почек. В начале лечения суточная доза составляет 40—80 мг.

Максимально возможная доза составляет 320 мг. Суточная доза препарата делится на 2 приема. Гликлазид обладает сахароснижающими свойствами, а также положительно влияет на микроциркуляцию, гомеостаз и улучшает реологические свойства крови.

Глипизид начинает действовать спустя 10—30 мин, пик эффективности наблюдается через 1,5 ч. Эффект продолжается 8—10 ч. Препарат полностью метаболизируется печенью, выводится через почки.

Вероятность развития состояния гипогликемии является минимальной. Начальная доза препарата составляет 2,5—5 мг, а максимальная суточная не должна превышать 20 мг. Суточная доза делится на 2—4 приема.

Гликвидон. Данный препарат можно назначать при наличии почечных заболеваний, так как он на 95% выводится через кишечник.

Эффект развивается спустя 40 мин после приема препарата, достигая своего пика через 2 ч. Продолжительность действия составляет 6—8 ч. Минимальная доза препарата составляет 30 мг, максимальная 180 мг. Препарат принимается 2—3 раза в день в зависимости от дозы.

Глимепирид стимулирует β -клетки, увеличивая секрецию инсулина, а также снижает резистентность тканей к гормону. Препарат можно принимать 1 раз в день. Начальная доза обычно составляет 1 мг, максимальная суточная — 8 мг.

Несульфаниламочевинные секретогоги (глиниды) являются новой группой таблетированных сахаропонижающих препаратов.

Эти препараты стимулируют секрецию инсулина поджелудочной железой.

Существует ряд показаний к применению этих препаратов: впервые выявленный сахарный диабет II типа в сочетании с признаками недостаточной секреции эндогенного инсулина; наличие постпрандиальной гипергликемии; пожилой и старческий возраст; непереносимость других таблетированных сахаропонижающих препаратов. Наилучшие результаты терапии глинидами наблюдаются при сохранении небольшой секреции инсулина.

В некоторых случаях возможно применение с инсулином пролонгированного действия. Широко распространены репаглинид и натеглинид. Побочные эффекты аналогичны побочным эффектам при использовании препаратов сульфаниламочевины.

Бигуаниды. Из данной группы препаратов наиболее широко применяется метформин. Имеются несколько механизмов сахароснижающего действия препаратов. Метформин снижает интенсивность глюконеогенеза в печени, приводя к снижению образования глюкозы.

Под его влиянием повышается чувствительность тканей к инсулину. Кроме этого, препарат обладает неярко выраженным анорексигенным эффектом. Кроме этого, в кишечнике замедляется всасывание углеводов. При применении препарата отмечается снижение ЛПНП, а также общего холестерина в плазме крови.

Препарат снижает концентрацию фибриногена в крови и ускоряет тромболитический эффект. В основном метформин назначается при сахарном диабете II типа с ожирением или гиперлипидемией. Разовая доза препарата составляет 500—1000 мг, суточная — 2,5—3 г.

Кратность приема зависит от дозы и составляет 1—3 раза в сутки. В ночное время под влиянием препарата снижается образование глюкозы в печени.

Таким образом, наиболее целесообразно начинать лечение с приема препарата 1 раз в сутки в вечернее время для того, чтобы предотвратить развитие гипергликемии утром.

Препарат может применяться в виде монотерапии при соблюдении диеты или в сочетании с инсулином либо препаратами сульфаниламочевины.

Комбинированное лечение назначается в том случае, если монотерапия не приносит желаемого эффекта. Наиболее опасным осложнением применения бигуанидов является молочнокислый ацидоз.

Повышение уровня лактатов в крови связано с увеличением его образования в мышцах, а также с тем, что лактат является основным субстратом глюконеогенеза, который подавляется при терапии препаратами этой группы.

В случае проведения рентгенологического исследования с применением йодсодержащих веществ перед общей анестезией, а также в периоперационном периоде необходимо провести временную отмену метформина.

В некоторых случаях отмечается ряд побочных эффектов, таких как метеоризм, тошнота, диарея, неприятные ощущения в эпигастрии, снижение аппетита, а также металлический привкус во рту.

Диспепсические расстройства возникают в результате замедления всасывания глюкозы в кишечнике, что приводит к усилению процессов брожения.

Иногда развиваются аллергические реакции. Состояние гипогликемии развивается в крайне редких случаях, что связано с отсутствием повышения секреции инсулина под влиянием метформина.

Имеется ряд противопоказаний к применению метформина. К ним относятся состояние гипоксии, ацидоз, нарушение функции печени, почек, легких, сердечная недостаточность, старческий возраст.

Лечение метформином требует проведение контроля уровня гемоглобина 1 раз в 6 месяцев, уровня креатинина и трансаминаз в сыворотке крови 1 раз в год. При наличии возможности проводится контроль уровня лактата в крови 1 раз в 6 месяцев.

Экстренное исследование крови на содержание лактата проводится при появлении боли в мышцах. Нормальный уровень лактата составляет 1,3—3 ммоль/л.

Тиазолидинионы, или сенситайзеры. Это новая группа таблетированных сахаропонижающих препаратов. Данные препараты устраняют резистентность тканей к инсулину, что является основной причиной сахарного диабета II типа.

Кроме этого, сенситайзеры оказывают гиполипидемическое действие.

Они снижают количество триглицеридов и одновременно повышают содержание ЛПВП, обладающих антиатерогенными свойствами.

Таким образом, одновременно с лечением сахарного диабета проводится профилактика со стороны сердечно-сосудистой системы. Наиболее широко используются два препарата данной группы: розиглитазон и пиоглитазон.

Применение этих препаратов не вызывает развития состояния гипогликемии, так как они не вызывают повышение секреции инсулина поджелудочной железой.

Лечение глитазонами требует контроля трансаминаз сыворотки крови 1 раз в год.

Возможно развитие следующих побочных эффектов: нарушение функции печени, отеки, увеличение массы тела.

Существует ряд показаний для назначения препаратов данной группы: впервые выявленный сахарный диабет II типа с наличием признаков резистентности тканей к инсулину, если диетотерапия оказывается неэффективной; отсутствие эффекта от приема препаратов сульфаниламочевин и бигуанидов; непереносимость других таблетированных сахаропонижающих препаратов.

Противопоказания: увеличение количества трансаминаз в сыворотке крови более чем в 2 раза, сердечная недостаточность III, IV степеней. Возможно комбинированное применение препаратов этой группы с препаратами сульфаниламочевин, метформин или инсулином.

Ингибиторы α -глюкозидазы. В основном применяется препарат глюкобай (акарбоза). В кишечнике не происходит всасывание ди- и олигосахаридов. Первоначально они расщепляются до моносахаридов, способных всасываться в кишечнике.

Расщепление происходит под влиянием α -гликозидов. Глюкобай блокирует α -глюкозидазы, что приводит к снижению всасывания углеводов в кишечнике.

Блокирование пищеварительных ферментов является обратимым. Под влиянием глюкобая снижается постпрандиальная (после прием пищи) гипергликемия. Снижение происходит в среднем на 2,2 ммоль/л.

Глюкобай оказывает положительный терапевтический эффект только в том случае, если в диете пациента присутствуют только сложные углеводы. Если в пище принимают простые сахара, то лечение глюкобаем является неэффективным.

Лечение препаратом начинается с небольшой дозы, которая составляет 50 мг 3 раза в сутки перед приемом пищи. Постепенно доза увеличивается до 100 мг 3 раза в сутки.

Эффект достигается, если таблетки не разжевываются и принимаются непосредственно перед едой либо в процессе приема пищи. Состояние гипогликемии не характерно при монотерапии глюкобаем.

Возможно развитие следующих побочных эффектов: метеоризма, диареи, аллергических реакций. Диспепсические расстройства возникают в результате того, что неусвоившиеся углеводы поступают в толстый кишечник, где перерабатываются бактериальной флорой, что сопровождается значительным газообразованием.

Противопоказания: заболевания кишечника с нарушением всасывания, острые и хронические гепатиты, дивертикулы, язвы, стенозы и трещины желудочно-кишечного тракта, непереносимость акарбозы.

Не рекомендуется использование препарата во время беременности, лактации, а также лицам, не достигшим 18-летнего возраста.

ЛЕКЦИЯ № 7. Осложнения сахарного диабета. Кетоацидоз

Острые осложнения сахарного диабета представляют серьезную угрозу для жизни больных. К острым осложнениям относятся гипергликемическая и, гипогликемическая кома.

Наиболее часто развивается состояние гипогликемии, что происходит при быстром снижении содержания глюкозы в крови. Гипергликемическая кома делится на кетоацидотическую, гиперосмолярную и гиперлактацидемическую (молочнокислую).

Диабетический кетоацидоз — это острая декомпенсация обменных процессов в результате прогрессирующей недостаточности инсулина, проявляется резким увеличением содержания глюкозы и кетоновых тел в крови, а также развитием метаболического ацидоза.

Нарушение обмена веществ при развитии кетоацидоза протекает в несколько стадий.

Первая стадия — декомпенсация обменных процессов — проявляется наличием клинических симптомов гипергликемии и глюкозурии. Наблюдается повышение содержания глюкозы в крови и ее появление в моче.

Вторая стадия — кетоацидоз. Отмечается прогрессирование расстройства обмена веществ, наблюдаются симптомы интоксикации, что проявляется угнетением сознания в виде оглушенности или спутанности, а также другими характерными клиническими проявлениями. При лабораторном обследовании отмечается гипергликемия, резко положительная реакция на ацетон в моче.

Третья стадия — прекома. Происходит более выраженное угнетение сознания вплоть до ступора.

Четвертая стадия — кома. Отмечается глубокое нарушение всех видов обмена веществ, сознание полностью отсутствует. Такое состояние представляет угрозу для жизни больного.

Довольно часто острые нарушения обмена веществ при сахарном диабете, которые сопровождаются высоким уровнем глике-

мии, кетонурией, ацидозом и нарушением сознания любой степени объединяются термином «диабетический кетоз». Наиболее характерно данное патологическое состояние для сахарного диабета I типа.

Этиология и патогенез

В большинстве случаев состояние кетоацидоза развивается в результате изменения режима лечения в виде длительного пропуска или полной самовольной отмены приема препаратов.

По большей части больные так поступают в случае отсутствия у них аппетита, повышения температуры тела, появления тошноты, рвоты.

Довольно часто выясняется, что перерыв в приеме таблетированных сахаропонижающих препаратов составлял несколько месяцев или даже лет. Второе место среди причин развития кетоацидоза занимают острые воспалительные заболевания, обострение хронических и инфекционные болезни. Может иметь место сочетание обеих причин.

Также вызывают развитие кетоацидоза ошибки при терапии инсулина, такие как недостаточная его дозировка или введение непригодного препарата. Как причиной, так и следствием кетоацидоза может быть инфаркт миокарда и инсульт.

Развитие кетоацидоза возможно при беременности, когда происходит увеличение потребности в инсулине и появление относительной резистентности тканей к нему. Кетоацидоз возникает при стрессовых состояниях, таких как шок, сепсис, травма, операции.

Главная роль в патогенезе кетоацидоза принадлежит резкому дефициту инсулина. В результате происходит уменьшение поступления глюкозы в клетки, и, как следствие, развивается состояние гипергликемии. При нарушении утилизации глюкозы клетками в тканях развивается энергетический голод.

Это вызывает увеличение выброса в кровоток таких гормонов, как глюкагон, кортизол, адреналин, АКТГ и СТГ. Данные гормоны обладают действием, противоположным инсулину, т. е. они вызывают усиление процессов глюконеогенеза, гликогенолиза, протеолиза и липолиза. В результате стимуляции глюконеогенеза усиливается синтез глюкозы в печени, которая поступает в кровь,

усиливая имеющуюся гипергликемию. Гипергликемия приводит к повышению осмолярности плазмы, в результате чего жидкость из клеток переходит в сосудистое русло. В итоге развивается клеточная дегидратация, количество электролитов в клетке резко уменьшается, прежде всего уменьшается количество калия.

При превышении почечного порога проницаемости для глюкозы она поступает в мочу, т. е. развивается глюкозурия. Так как глюкоза является осмотически активным веществом, то вместе с ней в мочу поступают вода и электролиты.

В результате развивается дегидратация организма, тяжелые электролитные расстройства, отмечается сгущение крови, приводящее к тромбообразованию.

В результате тяжелой дегидратации и гиповолемии снижается интенсивность почечного и мозгового кровотоков, что приводит к тканевой гипоксии.

Снижение почечного кровотока вызывает появление олигонурии или анурии, что приводит к быстрому увеличению содержания глюкозы в крови. Гипоксия тканей вызывает активацию анаэробного гликолиза и повышение содержания лактата, который не может быть утилизирован в результате дефицита лактатдегидрогеназы на фоне дефицита инсулина. Это приводит к возникновению лактацидоза.

Повышенное содержание контринсулярных гормонов приводит к активации липолиза в жировой ткани. В результате в крови увеличивается содержание свободных жирных кислот, которые в избытке поступают в печень.

Свободные жирные кислоты в данном случае являются основным источником энергии, что вызывает появление большого количества кетоновых тел в крови в результате их окисления.

Количество кетоновых тел в крови быстро нарастает, что связано не только с увеличением их продукции, но и с тем, что снижается их экскреция с мочой. Кетоновые тела диссоциируют с образованием ионов водорода в большом количестве, что приводит к развитию метаболического ацидоза.

Клинически он будет проявляться дыханием Куссмауля, а также развитием абдоминального синдрома. Также при диабетическом кетоацидозе развивается гипокалиемия, что приводит к нарушению функции сердца, нарушениям со стороны ЖКТ, а также к другим нарушениям, приводящим к отеку головного

мозга. В первую очередь при метаболических нарушениях страдает центральная нервная система, что проявляется прогрессирующим нарушением сознания.

Клиника

Развитие кетоацидотической комы является последней стадией кетоацидотического цикла. Ей предшествуют три стадии: кетоз, кетоацидоз, прекома. Каждая стадия по мере приближения к коматозному состоянию характеризуется усугублением метаболических расстройств, что усиливает клинические проявления и приводит к большему угнетению сознания.

Кетоацидотическая кома в большинстве случаев развивается на протяжении нескольких суток. Стадии кетоза характеризуются следующими клиническими симптомами: сухостью слизистых оболочек и кожи прогрессирующего характера, появлением жажды, полиурии, нарастанием слабости, снижением аппетита и массы тела. Больные жалуются на головную боль и повышенную сонливость.

В выдыхаемом воздухе отмечается слабый запах ацетона. Критерием постановки диагноза кетоза служит обнаружение кетонурии. При прогрессировании метаболических нарушений развивается стадия кетоацидоза.

Клинически она проявляется появлением симптомов общей дегидратации в виде сухости слизистых оболочек, языка, кожи, тонус мышц и тургор кожи снижен, отмечается тенденция к артериальной гипотонии, наблюдаются тахикардия, олигурия и признаки сгущения крови, такие как увеличение гематокритного показателя, лейкоцитоз и эритремия.

В большинстве случаев в результате интоксикации организма появляется тошнота и рвота. При прогрессировании кетоацидоза рвота учащается, усугубляя дегидратацию организма. Обычно рвотные массы имеют кровянисто-коричневый оттенок. Ритм дыхания нарушается, появляется дыхание Куссмауля.

Более отчетливо определяется запах ацетона от больного. Происходит паретическое расширение капилляров, что обуславливает появление диабетического румянца.

Довольно часто больных беспокоят боли в животе без четкой локализации, отмечается напряжение мышц передней брюшной стенки. Эти симптомы появляются в результате раздражения брюшины и солнечного сплетения кетоновыми телами, небольших кровоизлияний в брюшину, а также пареза кишечника.

Стадия прекомы отличается прогрессированием нарушения сознания, симптомов дегидратации и интоксикации. При отсутствии лечения происходит прогрессирование поражения центральной нервной системы, что заканчивается развитием комы.

Кома характеризуется полным отсутствием сознания. Отмечается резкий запах ацетона, дыхание Куссмауля, лицо бледное, отмечается румянец на щеках.

Характерны признаки дегидратации: сухость слизистых, языка, кожи. Тургор тканей снижен, так же как тонус мышц и глазных яблок. Артериальное давление снижено, пульс частый, слабо наполнения. Рефлексы и все виды чувствительности снижены или отсутствуют, что зависит от глубины комы. Отмечается увеличение печени. Выделяют 4 формы кетоацидотической комы.

1. *Кардиоваскулярная форма.* Ведущим в клинической картине является тяжелый коллапс в сочетании с выраженным снижением давления, как артериального, так и венозного. Часто данная форма комы осложняется тромбозом венечных сосудов, сосудов легких, нижних конечностей и других органов.

2. *Желудочно-кишечная форма.* Характерны многократная рвота, боли в животе неопределенной локализации, напряжение мышц передней брюшной стенки. При обследовании отмечаются признаки раздражения брюшины, в крови — нейтрофильный лейкоцитоз.

3. *Почечная форма.* Отмечаются симптомы острой почечной недостаточности (протеинурия, цилиндрурия, гиперазотемия).

4. *Энцефалопатическая форма.* Характерна для пожилого возраста особенно при наличии атеросклероза сосудов головного мозга. Проявляется общемозговыми симптомами, а также очаговыми симптомами, такими как гемипарез, асимметрия рефлексов и появление пирамидной симптоматики.

Диагностика

Диагностика основывается на исследовании крови с целью определения уровня гликемии и газового состава. Кетоацидоз характеризуется метаболическим ацидозом. При этом pH может быть снижен до 6,8.

При пальпации отмечается сниженный тургор тканей и глазных яблок, кожные покровы и слизистые сухие. При обследовании отмечается сниженное артериальное давление, падение температуры тела, также снижены тонус мышц и сухожильные рефлексы.

Лечение

В случае угнетения дыхательного центра и развития отека легких необходимо проведение интубации. Необходимым является проведение регидратационной терапии. В течение первого часа вводится 1 л изотонического раствора. В течение второго и третьего часов вводится по 500 мл раствора. В дальнейшем скорость введения жидкости составляет 300 мл/ч. Когда содержание глюкозы в крови снизится и составит менее 14 ммоль/л, начинают вливать 10%-ный раствор глюкозы.

Общий объем вводимой жидкости должен составить 15% от массы тела или более. Одновременно проводится коррекция электролитных нарушений. Это достигается вливанием растворов, содержащих калий. В случае, если содержание калия в сыворотке крови составляет меньше 3-х ммоль/л, необходимо вливание 4%-ного раствора хлорида калия в дозе 3 г/ч.

Если содержание калия составляет 3—4 ммоль/л, то вводится также хлорид калия, но его доза составляет 2 г/ч, а при калиемии 4—5 ммоль/л — 1,5 г/ч. Необходимо проведение инсулинотерапии, при этом придерживаются следующих правил: инсулин вводится внутривенно либо глубоко внутримышечно, применяются препараты короткого действия.

В первый час при внутривенном струйном введении доза составляет 10 ЕД, при внутримышечном введении — 16 ЕД. В дальнейшем каждый час вводится 6 ЕД инсулина.

Когда содержание глюкозы в крови составит 12—14 ммоль/л, количество инсулина уменьшается до 3-х ЕД в ч. Если содержание калия в крови меньше 4-х ммоль/л, то он вводится дополнительно, а введение инсулина приостанавливается.

В случае отсутствия снижения количества глюкозы через час после начала терапии даже на 10% повторно вводят 10—20 ЕД инсулина короткого действия. Если рН крови менее 7,1, прибегают к внутривенному введению бикарбоната натрия.

Для получения информации о качестве и количестве выделяемой мочи производится катетеризация мочевого пузыря. Так как кома сопровождается парезом желудка, возникает вероятность развития аспирации. С целью ее профилактики вводится желудочный зонд. Для достижения положительного терапевтического эффекта необходимо выяснить непосредственную причину кетоацидотической комы и провести мероприятия по ее устранению.

Осложнения терапии кетоацидоза

Самым опасным осложнением является отек мозга. В 90% случаев это осложнение приводит к летальному исходу. При отеке мозга происходит набухание нейронов и нейроглии при одновременном снижении количества внеклеточной жидкости.

Это так называемый клеточный или цитотоксический вариант отека мозга. Считается, что патогенез этого осложнения связан с тем, что в нейронах мозга увеличивается образование сорбитола и фруктозы. Это происходит в результате активации сорбитолового пути обмена глюкозы.

Помимо этого отек мозга связан с возникновением церебральной гипоксии. Под ее влиянием снижается активность натриево-калиевой АТФ-азы в нейронах. Это приводит к накоплению в этих клетках ионов натрия и воды.

Все же более частой причиной отека мозга при лечении кетоацидоза считают чрезмерно быстрое снижение осмолярности плазмы при введении большого количества жидкости и инсулина. Для коррекции кислотно-щелочного состояния при кетоацидозе используется внутривенное введение бикарбоната натрия, что приводит к дисбалансу между рН ликвора и периферической крови. Этот дисбаланс приводит к облегчению поступления воды в нейроны головного мозга из межклеточного пространства.

В большинстве случаев осложнение развивается спустя 6 ч после начала лечения кетоацидотической комы. Если сознание больного остается сохраненным, то развитие отека мозга проявляется ухудшением самочувствия, головокружением, головной болью, тошнотой, рвотой, нарушением зрения, лихорадкой, отмечается напряжение глазных яблок и нестабильность показателей гемодинамики.

Если больной находится без сознания, то основанием для подозрения развития отека мозга будет являться отсутствие положительной динамики при одновременном улучшении показателей гликемии крови. Если при обследовании отсутствует реакция зрачков на свет, определяется отек зрительного нерва и офтальмоплегия, то диагноз отека мозга считается подтвержденным. В некоторых случаях бывает необходимо провести компьютерную томографию и ультразвуковую энцефалографию. Лечение осложнения проводится при помощи осмотических диуретиков. С этой целью проводится внутривенное капельное введение маннитола. Доза препарата вводится

из расчета 1—2 г/кг. Кроме того внутривенно струйно вводится лазикс в дозе 80—120 мг и гипертонический раствор хлорида натрия в объеме 10 мл.

Применение препаратов глюкокортикоидов в каждом случае решается индивидуально. Для снижения внутричерепного давления необходимо провести мероприятия с целью достижения гипотермии мозга, а также активную вентиляцию легких.

Другими осложнениями терапии кетоацидотической комы, которые встречаются в более редких случаях, являются отек легких, острая сердечно-сосудистая недостаточность, ДВС-синдром, метаболический алкалоз и асфиксия. Для профилактики развития всех этих осложнений необходимо проводить постоянное наблюдение за показателями гемостаза, гемодинамики, контроль за кислотно-щелочным состоянием крови, ее осмолярностью, а также появлением неврологической симптоматики.

ЛЕКЦИЯ № 8. Гиперосмолярная кома

Состояние, при котором отмечается повышенное содержание высокоосмотических соединений в крови, таких как натрий и глюкоза, называется гиперосмолярностью. В результате слабой диффузии этих веществ внутрь клеток появляется достаточно выраженная разница онкотического давления между вне- и внутриклеточной жидкостью.

В результате сначала развивается внутриклеточная дегидратация, что в дальнейшем ведет к общему обезвоживанию организма. Внутриклеточной дегидратации подвергаются прежде всего клетки головного мозга. Наибольший риск развития состояния гиперосмолярности возникает при сахарном диабете II типа, чаще у лиц пожилого возраста. При сахарном диабете I типа гиперосмолярная кома развивается крайне редко. Гиперосмолярная кома сопровождается высоким уровнем гликемии, который может составлять 50 ммоль/л и более. При гиперосмолярной коме явление кетоацидоза отсутствует. Гиперосмолярная кома является более тяжелым осложнением сахарного диабета, нежели кетоациidotическая кома.

Этиология

Развитие гиперосмолярной комы провоцирует дегидратация и инсулиновая недостаточность. Дегидратацию, в свою очередь провоцируют такие состояния, как рвота, диарея, острый панкреатит или холецистит, кровопотери, длительное применение диуретических препаратов, нарушение функции почек концентрационного характера и др. К усилению дефицита инсулина при сахарном диабете приводят разнообразные травмы, хирургические вмешательства, длительный прием стероидных препаратов.

Патогенез

Первоначально происходит повышение концентрации глюкозы в крови. Различают несколько причин гипергликемии: выра-

женное обезвоживание организма, усиление продукции глюкозы в печени, а также большое количество глюкозы, поступающей в кровь экзогенным путем. Концентрация глюкозы в крови постоянно увеличивается.

Данный факт объясняется двумя причинами. Первая причина заключается в нарушении функции почек, при котором снижается количество глюкозы, выводимой с мочой.

Вторая причина заключается в том, что избыток глюкозы подавляет секрецию инсулина, в результате чего она не утилизируется клетками. Прогрессирующее увеличение концентрации глюкозы является токсическим для β -клеток поджелудочной железы. В результате они полностью прекращают продуцировать инсулин, усугубляя имеющуюся гипергликемию. Ответной реакцией на дегидратацию является компенсаторное увеличение продукции альдостерона. Это приводит к гипернатриемии, что так же, как и гипергликемия, усугубляет состояние гиперосмолярности.

Начальные этапы гиперосмолярной комы характеризуются появлением осмотического диуреза. Это в совокупности с гиперосмолярностью плазмы крови вызывает быстрое развитие гиповолемии, дегидратации организма, снижение интенсивности кровотока во внутренних органах и нарастание сосудистого коллапса.

Общая дегидратация организма сопровождается дегидратацией нейронов головного мозга, тяжелыми нарушениями микроциркуляции, что является главной причиной нарушения сознания и появления другой неврологической симптоматики. Дегидратация приводит к повышению вязкости крови. Это, в свою очередь, вызывает поступление избыточного количества тканевого тромбопластина в кровоток, приводя в конечном итоге к развитию ДВС-синдрома.

Клиника

Развитие симптомов гиперосмолярной комы происходит медленно — несколько дней или недель. Первоначально отмечается усиление признаков декомпенсации сахарного диабета, таких как жажда, снижение массы тела и полиурия. Одновременно появляются мышечные подергивания, которые постоянно усиливаются и переходят в судороги местного или генерализованного характера. Нарушение сознания может отмечаться уже в первые дни

заболевания. Сначала эти нарушения проявляются снижением ориентации в окружающем пространстве. Постоянно прогрессируя, нарушения сознания могут перейти в состояние комы, которой предшествует появление галлюцинаций и делирия.

Гиперосмолярная кома характеризуется тем, что ее неврологическая симптоматика является полиморфной и проявляется судорогами, парезами и параличами, нарушениями речи, появлением нистагма, патологическими менингеальными симптомами. Обычно совокупность этих симптомов рассматривается как острое нарушение мозгового кровообращения.

При осмотре выявляются симптомы выраженной дегидратации: сухость кожных покровов и видимых слизистых, тургор кожи, мышечный тонус и тонус глазных яблок снижены, отмечаются заостренные черты лица. Дыхание становится поверхностным, частым.

Запах ацетона в выдыхаемом воздухе отсутствует. Отмечается снижение артериального давления, частый пульс. Довольно часто температура тела поднимается до высоких цифр. Обычно финальным этапом является развитие гиповолемического шока, причиной которого являются резко выраженные циркуляторные расстройства.

Лабораторные и инструментальные методы диагностики

При исследовании крови отмечается повышение количества глюкозы до 50 ммоль/л и выше, гипернатриемия, гиперхлоремия, гиперазотемия, полиглобулия, эритроцитоз, лейкоцитоз и увеличение показателей гематокрита. Характерной отличительной чертой является увеличение осмолярности плазмы, в норме которая составляет 285—295 мосмоль/л.

Лечение

По сравнению с кетоацидотической комой, терапия гиперосмолярной имеет свои особенности. В данном случае терапия направлена на устранение дегидратации в организме, борьбу с гиповолемическим шоком, а также на нормализацию показателей кислотно-щелочного состояния. В случае развития гиперосмолярной комы производится госпитализация больных в реанимационное отделение. На догоспитальном этапе лечения проводят промывание желудка, введение мочевого катетера. Необходимым

мероприятием является налаживание оксигенотерапии. В реанимационном отделении проводят следующие лабораторные исследования: определение уровня гликемии, уровня калия, натрия, мочевины, лактата, кетоновых тел, креатинина сыворотки крови, показателей кислотно-основного состояния и эффективной осмолярности плазмы.

Регидратационная терапия при гиперосмолярной коме проводится в большем объеме, чем при кетоацидотической коме. Количество внутривенно вводимой жидкости доходит до 6—10 л в сутки. В первый час проведения этого вида терапии осуществляется внутривенное введение 1—1,5 л жидкости, во второй и третий часы вводится по 0,5—1 л, в последующие часы — по 300—500 мл.

Выбор раствора для внутривенного введения зависит от содержания натрия в крови. Если уровень натрия в сыворотке крови составляет более 165 мэкв/л, то введение солевых растворов противопоказано. В этом случае регидратационную терапию начинают с введения 2%-ного раствора глюкозы.

Если уровень натрия составляет 145—165 мэкв/л, то регидратационная терапия проводится 0,45%-ным (гипотоническим) раствором хлорида натрия. Уже при проведении регидратации происходит выраженное снижение уровня гликемии за счет уменьшения ее концентрации в крови.

При данном виде комы отмечается высокая чувствительность к инсулину, поэтому его внутривенное введение осуществляется в минимальных дозах, которые составляют около 2 ЕД инсулина короткого действия в час.

В случае снижения уровня гликемии больше, чем на 5,5 ммоль/л, а осмолярности плазмы больше, чем на 10 мосмоль/л в час, может произойти развитие отека легких и мозга. В случае снижения уровня натрия через 4—5 ч от начала регидратационной терапии при одновременном сохранении выраженного уровня гипергликемия необходимо проведение ежечасного внутривенного введения инсулина в дозе 6—8 ЕД. При достижении уровня гликемии ниже 13,5 ммоль/л, доза инсулина уменьшается вдвое и составляет в среднем 3—5 ЕД/ч.

Показаниями для перевода на подкожное введение инсулина являются поддержание гликемии на уровне 11—13 ммоль/л, отсутствие ацидоза любой этиологии и ликвидация дегидратации организма. Доза инсулина в этом случае является той же и вводится

с интервалом в 2—3 ч, что зависит от уровня гликемии. Восстановление дефицита калия в крови может начаться сразу после его выявления или спустя 2 ч от начала инфузионной терапии.

Дефицит калия начинают восстанавливать сразу после его выявления в том случае, если функция почек является сохраненной. Количество внутривенно вводимого калия зависит от его уровня в крови. Если количество калия составляет менее 3-х ммоль/л, то каждый час внутривенно капельно вводится 3 г хлорида калия, при содержании калия 3—4 ммоль/л — 2 г хлорида калия, 4—5 ммоль/л — 1 г хлорида калия. При достижении уровня калиемии 5 ммоль/л и более введение раствора хлорида калия прекращается.

Помимо этих мероприятий, необходимо бороться с коллапсом, проводить антибактериальную терапию. С целью профилактики тромбообразования внутривенно вводится гепарин в дозе 5000 ЕД 2 раза в день под обязательным контролем системы гемостаза.

ЛЕКЦИЯ № 9. Лактацидоз и гиперлактацидемическая кома

Лактацидоз — состояние метаболического ацидоза, которое возникает в результате повышенного содержания в крови молочной кислоты. Молочнокислый ацидоз не является специфичным осложнением сахарного диабета. Это состояние имеет полиэтиологическую природу. Развитие лактацидоза может быть спровоцировано различными заболеваниями и состояниями, которые сопровождаются гипоксией тканей, а также повышением интенсивности образования и снижением утилизации лактата. В случаях, сопровождающихся гипоксией тканей, развивается лактацидоз типа А. Это может быть при кардиогенном, эндотоксическом, гиповолемическом шоке, анемии, отравлении угарным газом, при эпилепсии или феохромоцитоме. При патологических состояниях, характеризующихся усилением образования и снижением утилизации лактата, развивается лактацидоз типа В₁. Это характерно для почечной или печеночной недостаточности, онкологических заболеваний и гемобластозов, тяжелых инфекций, декомпенсированного сахарного диабета. Лактацидоз типа В₂ развивается при применении бигуанидов, отравлении метанолом или этиленгликолем, цианидами, при избыточном парентеральном введении фруктозы. Возможно также развитие лактацидоза типа В₃, что имеет место при наследственных нарушениях обмена веществ, например, при дефиците глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы или метилмалоновой ацидемии.

Лактат является продуктом метаболизма, который непосредственно участвует в обмене углеводов. Лактат, вместе с пируватом является субстратом для синтеза глюкозы в процессе неоглюкогенеза. Образование лактата увеличивается при развитии гипоксии, когда угнетается аэробный и активируется анаэробный гликолиз. Конечным продуктом анаэробного гликолиза является молочная кислота. При этом лактат синтезируется в организме быстрее, чем

превращается в пируват, и утилизируется в процессе неогликогенеза. В норме соотношение лактата и пирувата выражается как 10 : 1.

Более частое развитие лактацидоза при сахарном диабете объясняется тем, что часто возникающая его декомпенсация способствует состоянию хронической гипоксии в результате повышения уровня гликированного гемоглобина, который обладает повышенным сродством к кислороду.

Кроме того, довольно часто больные сахарным диабетом II типа, особенно лица пожилого возраста, имеют несколько сопутствующих заболеваний. Наиболее часто такими заболеваниями является патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, для которых характерно состояние хронической гипоксии. Состояние тяжелой гипоксии обычно сопровождается такими острыми осложнениями сахарного диабета, как кетоацидотическая и гиперосмолярная кома. В этих случаях возникающий лактацидоз усугубляет и без того тяжелое состояние больных. Кроме того, их жизненный прогноз становится более неблагоприятным. В результате дефицита инсулина при сахарном диабете снижается уровень мышечной пируватдегидрогеназы, что приводит к увеличению синтеза лактата и созданию предпосылок к развитию лактацидоза типа В.

Наиболее частой причиной лактацидоза при сахарном диабете является прием сахароснижающих препаратов из группы бигуанидов, таких как фенформин и буформин. Эти препараты обладают способностью активизировать анаэробный гликолиз в тонком кишечнике и мышцах, что, в свою очередь, приводит к увеличению продукции лактата и угнетению глюконеогенеза в печени. В настоящее время данные препараты не выпускаются. Современным препаратом группы бигуанидов является метформин. Данный препарат не вызывает столь выраженного накопления лактата вследствие других структурных и фармакокинетических особенностей. По своей природе лактацидоз в большинстве случаев имеет смешанное происхождение, т. е. является это тип А + тип В. В патогенезе смешанного лактацидоза принимает участие одновременно несколько факторов. При этом более существенную роль играет сопутствующая патология, которая сопровождается гипоксией, а также декомпенсация сахарного диабета. На фоне этих изменений в организме активируется анаэробный гликолиз, что сопровождается образованием избытка лактата. Важным дополни-

тельным фактором в патогенезе лактацидоза является присоединение патологии со стороны почек, что приводит к ухудшению выведения лактата из организма.

Клиника

Лактацидоз первоначально проявляется повышенной утомляемостью, нарастающей слабостью, сонливостью, тошнотой, рвотой. Данные симптомы напоминают декомпенсацию сахарного диабета. Главным симптомом, который может стать причиной подозрения в отношении лактацидоза, является появление мышечных болей, которые вызваны накоплением в них молочной кислоты. Выраженный метаболический ацидоз у больных сахарным диабетом может развиваться буквально за несколько часов. Обычно его признаками являются дыхание Куссмауля, расширение периферических сосудов, резкое снижение артериального давления, нарушения сердечного ритма, спутанность сознания, ступор или кома. Причиной летального исхода при лактацидозе является, как правило, острая сердечно-сосудистая недостаточность или паралич дыхательного центра.

Лабораторные и инструментальные методы диагностики

При биохимическом исследовании крови отмечается высокое содержание молочной кислоты, наличие признаков декомпенсированного метаболического ацидоза. При исследовании показателей кислотно-щелочного состояния отмечается увеличение анионного интервала.

В норме уровень лактата в венозной крови составляет 0,5—2,2 ммоль/л, в артериальной — 0,5—1,6 ммоль/л. Если уровень лактата в сыворотке крови составляет выше 5,0 ммоль/л, то это свидетельствует о лактацидозе. Если уровень лактата составляет 2,2—5,0 ммоль/л, а рН артериальной крови при этом менее 7,25, то это тоже говорит в пользу лактацидоза. Дифференциальная диагностика прежде всего проводится с диабетическим кетоацидозом.

Лечение

Лечение прежде всего должно быть направлено на борьбу с шоком, гипоксией, ацидозом, электролитными нарушениями. Необходимо провести коррекцию углеводных расстройств, а также терапию сопутствующих заболеваний, которые могли явиться

причиной развития молочнокислого ацидоза. Наиболее эффективным методом для выведения избытка молочной кислоты из организма является гемодиализ. При этом используется безлактатный буфер. Для устранения избытка CO_2 , который образуется в организме в результате ацидоза, проводится искусственная гипервентиляция легких. С этой целью больной должен быть интубирован.

При снижении pCO_2 до 25–30 мм рт. ст. происходит восстановление внутриклеточного pH в гепатоцитах и кардиомиоцитах, что улучшает метаболизм и способствует снижению уровня лактата в крови. Для снижения образования лактата необходимо повышение активности таких ферментов, как пируватдегидрогеназа и гликогенсинтаза. Это достигается внутривенной инфузией глюкозы в количестве 5–12,5 г /ч в сочетании с инсулином короткого действия, доза которого составляет 2–4–6 ЕД еже часно. Помимо этих мероприятий необходимым является назначение вазо- и кардиотонических препаратов, с учетом гемодинамических параметров. Четырехпроцентный гидрокарбонат натрия применяется при $\text{pH} < 7,0$. Данный препарат вводится однократно очень медленно внутривенно капельно в объеме 100 мл.

ЛЕКЦИЯ № 10. Гипогликемия и гипогликемическая кома

Гипогликемия наиболее часто осложняет течение сахарного диабета у больных, получающих лечение инсулином или таблетированными сахароснижающими средствами. Гипогликемия — клинический синдром, обусловленный патологически низким уровнем глюкозы в плазме крови. Гипогликемия может быть легкой, когда больной самостоятельно купирует ее приемом достаточного количества углеводов. В случае тяжелой гипогликемии отмечается потеря сознания, что требует внутривенного введения глюкозы или глюкагона. В большинстве случаев состояние гипогликемии отмечается у больных, которым проводится интенсивная инсулинотерапия. Особенно часто состояние гипогликемии развивается у пожилых больных, страдающих сахарным диабетом II типа и получающих с сахароснижающей целью препараты группы глибенкламида, которые обладают длительным периодом полувыведения и кумулятивным эффектом. Довольно часто гипогликемия у таких больных носит рецидивирующий характер. Крайним проявлением гипогликемического состояния является гипогликемическая кома. Ее определяют как остро возникающее, с угрозой для жизни больных состояние, обусловленное быстрым и выраженным снижением уровня глюкозы в крови, которое вызывает, в свою очередь, развитие энергетического голодания клеток организма, отек вещества головного мозга, а в далеко зашедших случаях — декортикацию и даже децеребрацию. Обычно гипогликемия при сахарном диабете возникает при быстром снижении уровня глюкозы до нижней границы нормы — 3,3 ммоль/л. Симптомы гипогликемии могут развиваться уже при гликемии 4—6 ммоль/л.

В таких случаях имеет место выраженный перепад уровня гликемии в крови в течение короткого отрезка времени. Кроме того, в случае постоянной и длительной гипергликемии при сахарном диабете симулируется пассивная диффузия глюкозы в ткани. Так как мембраны клеток адаптированы к гипергликемии при са-

харном диабете, то при снижении уровня гликемии в крови пассивная диффузия глюкозы в ткани прекращается, что приводит к энергетическому голоданию клеток головного мозга.

Этиология

Основной причиной развития гипогликемии является избыток инсулина в организме по отношению к количеству углеводов, поступающих с пищей или из эндогенных источников (продукция глюкозы печенью), а также ускоренная утилизация углеводов при интенсивной мышечной работе. Развитие гипогликемии провоцируют следующие факторы: чрезмерная физическая нагрузка, употребление алкоголя, нарушение диеты в виде неправильного режима приема пищи или недостаточного содержания в ней углеводов, а также передозировка инсулина или таблетированных сахароснижающих препаратов. Развитию гипогликемии способствует первый триместр беременности, роды, хронический гепатит и гепатоз при сахарном диабете, нефропатия с почечной недостаточностью, недостаточность коры надпочечников и щитовидной железы, а также прием некоторых лекарственных препаратов, например, салицилатов.

Патогенез

Снижение уровня глюкозы в крови прежде всего отражается на состоянии центральной нервной системы, так как она является единственным субстратом метаболизма головного мозга. При снижении уровня глюкозы в крови ниже физиологического уровня происходит уменьшение ее поступления в клетки головного мозга, что ведет к их энергетическому голоданию. Это состояние носит название нейрогликопении. Она проявляется на разных стадиях различными неврологическими нарушениями, которые в конечном итоге приводят к утрате сознания и развитию гипогликемической комы. Отдельные структуры центральной нервной системы имеют различную чувствительность к энергетическому голоду. Первоначально при гипогликемии поражаются клетки серого вещества, расположенные в коре головного мозга, так как в них наибольшая интенсивность обменных процессов. Этот факт объясняет появление симптомов нейрогликопении при всех более или менее выраженных гипогликемических состояниях. Наименьшей чувствительностью к гипогликемии обла-

дают центры продолговатого мозга, такие как: дыхательный и сосудодвигательный. Это объясняет тот факт, что дыхание, сосудистый тонус и сердечная деятельность долго сохраняются даже в тех случаях, когда длительная гипогликемия приводит к необратимой декортикации. Для поддержания уровня глюкозы в крови при снижении ее поступления в клетки головного мозга в организме происходит активация процессов гликогенолиза, глюконеогенеза, протеолиза, липолиза, а также тормозится процесс утилизации глюкозы периферическими тканями. Данные механизмы осуществляются под контролем контринсулиновых гормонов, к которым относятся глюкагон, катехоламины, глюкокортикоиды, соматотропный гормон, адренкортикотропный гормон. Концентрация этих гормонов на фоне гипогликемии резко возрастает, что приводит к стимуляции вегетативной нервной системы и появлению набора вегетативных симптомов. Кроме этого, развитие гипогликемии сопровождается компенсаторным повышением мозгового кровотока в 2—3 раза, что обеспечивает более высокий уровень поступления кислорода. Все компенсаторные механизмы, активирующиеся при развитии состояния гипогликемии, могут поддерживать жизнеспособность мозга в течение относительно короткого отрезка времени. Если продолжительность гипогликемической комы составляет менее 30 мин, то при адекватном лечении и быстром возвращении сознания осложнений и последствий, как правило, не наблюдается. Затянувшиеся гипогликемии представляют опасность для жизни больного. В результате длительного энергетического голодания развивается отек вещества головного мозга, появляются мелкоочечные кровоизлияния в мозговые ткани. В конечном итоге данные патологические изменения являются причиной нарушений в клетках коры мозга структурного характера, а впоследствии — к их гибели.

Клиника

Гипогликемическая кома характеризуется внезапным развитием на фоне удовлетворительного состояния. Развитию комы предшествует состояние легкой гипогликемии, которое купируется приемом достаточного количества углеводов. Период гипогликемии сопровождается появлением предвестников гипогликемической комы. Они проявляются рядом вегетативных

симптомов, таких как повышенная потливость, чувство голода, беспокойство, тревога, сердцебиение, мидриаз и повышение артериального давления. В случае развития состояния гипогликемии в период сна больных беспокоят кошмарные сновидения. Довольно часто появление вегетативной симптоматики опережается симптомами нейрогликопении. Такими симптомами могут быть неадекватное поведение, нарушение ориентации в пространстве, агрессивность, изменения настроения, амнезия, головокружение и головная боль, а также зрительные расстройства в виде диплопии, появление «тумана» и мелькания «мушек».

При отсутствии лечения нейрогликопении усугубляется, что клинически проявляется развитием психомоторного возбуждения, мышечным гипертонусом, тоническими или клоническими судорогами. Такое состояние продолжается короткий промежуток времени и сменяется комой. Гипогликемическая кома характеризуется следующими клиническими признаками: профузным потоотделением, повышением мышечного тонуса, появление судорожного синдрома.

Яркость клинической картины зависит от быстроты снижения уровня глюкозы в крови: чем быстрее это происходит, тем ярче клинические проявления. Предвестники гипогликемической комы появляются не во всех случаях. Если сахарный диабет протекает достаточно длительное время и сопровождается развитием автономной нейропатии, а также частыми гипогликемическими комами, то больные не ощущают предвестников наступления этого патологического состояния. Если гипогликемическая кома протекает длительное время, то появляются признаки отека головного мозга.

Такими признаками обычно являются гемиплегия, ригидность затылочных мышц и другие патологические симптомы неврологического характера. Также отмечается появление поверхностного дыхания, снижение артериального давления, рефлексы снижаются либо полностью выпадают, выявляется брадикардия. Летальный исход возникает в результате декортикации и децеребрации. Признаком наступления этих состояний является отсутствие реакции зрачков на свет.

Лабораторные и инструментальные методы диагностики

При исследовании крови отмечается снижение уровня глюкозы до 3-х ммоль/л и ниже. Реакция на ацетон в моче может быть

положительной, что связано с предшествующей декомпенсацией сахарного диабета. Для дифференциальной диагностики с острым нарушением мозгового кровообращения, воспалительными заболеваниями головного мозга, черепно-мозговой травмой и другими патологическими состояниями необходимо проведение эхоэнцефалоскопии, компьютерной томографии и спинальной пункции.

Лечение

Лечение должно быть незамедлительным. Отсутствие лечения в течение 2-х ч от начала развития гипогликемической комы в значительной степени ухудшает прогноз. Первоначально необходимо провести внутривенное струйное введение 40%-ного раствора глюкозы в объеме 20—60 мл. Обычно объем вводимой глюкозы определяется восстановлением сознания больного. Если сознание не восстановилось, то объем вводимой глюкозы может быть увеличен до 100 мл, до приезда медицинской бригады скорой помощи необходимо внутримышечно ввести 1 мл глюкагона. Это мероприятие является неэффективным в случае алкогольной гипогликемии, а также в случае гипогликемии в результате передозировки инсулина. Отсутствие эффекта от введения глюкагона в первом случае объясняется тем, что продукция глюкозы в печени блокируется этанолом. Во втором случае запасы гликогена в печени оказываются истощены на фоне передозировки инсулина. Если после введения раствора глюкозы сознание больного быстро пришло в норму, то госпитализацию можно не проводить. В других случаях необходимо экстренно госпитализировать больного в эндокринологическое или терапевтическое отделение. Лечебные мероприятия начинаются на догоспитальном этапе и заключаются во внутривенном капельном введении 10%-ного раствора глюкозы. В стационаре внутривенно вводится 40%-ный раствор в объеме 150—200 мл. Если данное мероприятие не приносит эффекта, то имеется вероятность развития отека мозга. В случае подтверждения этого состояния необходимо проведение противоотечной терапии. При этом при помощи медленного внутривенного введения 10%-ного раствора глюкозы необходимо поддерживать ее уровень в крови в пределах 11—13 ммоль/л. Одновременно с этим проводится исключение других причин, которые могли бы привести к утрате сознания. Противоотечная терапия

закключается во введении 15%-ного раствора маннитола, доза которого ведется из расчета 1—2 г/кг массы тела. После введения маннитола струйно вводится лазикс в количестве 80—120 мг и изотонический раствор хлорида натрия в объеме 10 мл, кроме этих препаратов можно использовать внутривенное введение 10 мл 25%-ного раствора сульфата магния. Рекомендуется использование 20%-ного раствора пирацетама, который вводится внутривенно в объеме 10—20 мл. Нормализация сознания больного может наступить лишь спустя несколько суток. В этот период необходимо постоянное наблюдение невропатолога, внутривенное капельное введение 10%-ного раствора глюкозы и контроль за ее уровнем в крови. Когда содержание глюкозы становится стабильным и составляет 13—14 ммоль/л, переходят к подкожному введению инсулина короткого действия. Препарат вводится в дозе 2—6 ЕД каждые 4 ч.

Профилактика

Необходимым является организация школ сахарного диабета, где больному рассказывается о симптомах гипогликемии, ее причинах и методах купирования. В случае предстоящих физических нагрузок больной должен увеличить количество углеводов на 1—2 хлебные единицы прием такого количества углевода производится перед физической нагрузкой и после ее. Если планируется физическая нагрузка продолжительностью более 2-х ч, то количество вводимого инсулина в этот день должна быть уменьшена на 25—50%. Количество крепких спиртных напитков должно ограничиваться до 50—75 г. Также для профилактики развития гипогликемии важным является соблюдение режима питания. Для того чтобы гипогликемия не развилась в ночное время, в ужин необходимо включить продукты, содержащие белок. С целью купирования гипогликемии легкой степени больной может съесть сахар или выпить сладкий газированный напиток.

ЛЕКЦИЯ № 11. Поздние осложнения сахарного диабета

К поздним осложнениям сахарного диабета относятся диабетические ангиопатии. Диабетическая ангиопатия — генерализованное поражение сосудов, которое распространяется как на мелкие сосуды, так и на сосуды среднего и крупного калибра.

При поражении мелких сосудов, таких как артериолы, венулы и капилляры, развивается микроангиопатия. При поражении сосудов среднего и крупного калибра развивается макроангиопатия. Микроангиопатии приводят к развитию диабетической нефропатии и ретинопатии. При макроангиопатиях поражаются сосуды сердца, головного мозга и магистральные сосуды нижних конечностей. Главная роль развития диабетической ангиопатии принадлежит гипергликемии. Опасными являются продукты гликозилирования. Их действие заключается в изменении структуры и метаболизма белков организма, в первую очередь белков клеточных мембран. Это приводит к утолщению и повышению проницаемости последних. Также продукты гликозилирования усиливают выработку цитокинов, которые, в свою очередь, активизируют пролиферацию и гиперплазию клеток, усиливают тромбообразование вследствие повышения агрегации тромбоцитов. При диабетической ангиопатии образуется супероксиданион. Это вещество инактивирует оксид азота, приводя к нарушению функции эндотелия сосудов. Данные изменения обуславливают снижение способности эндотелия вызывать расширение сосудов, повышение проницаемости сосудистой стенки и нарушения реологических свойств крови, что вызывает развитие гемостаза и тромбообразования.

1. Диабетическая нефропатия

Диабетическая нефропатия — специфическое поражение почек при сахарном диабете, которое сопровождается морфологическими изменениями в капиллярах и артериолах почечных клубочков, приводящих к их окклюзии, склеротическому изменению,

прогрессирующему снижению фильтрационной функции почек и развитию хронической почечной недостаточности.

Первоначальные признаки диабетической нефропатии выявляются спустя 5—10 лет от начала сахарного диабета. Это осложнение является основной причиной летального исхода при сахарном диабете I типа.

Патогенез

Имеется ряд механизмов в развитии диабетической нефропатии. Под влиянием постоянной гипергликемии приносящая артериола клубочка подвергается дилатации. Поражение сосудов почек вызывает утолщение базальной мембраны, нарушение почечной перфузии и, как следствие, рост артериального давления. Так как происходит дилатация приносящей артериолы и повышается тонус выносящей, повышается внутриклубочковое давление, которое прогрессирует под влиянием увеличения объема первичной мочи. Повышение давления внутри клубочков приводит к изменению сосудов и паренхимы почки. Нарушается проницаемость почечного фильтра, что проявляется микроальбуминурией, а затем и протеинурией. Прогрессирование процесса приводит к развитию гломерулосклероза, что проявляется хронической почечной недостаточностью.

Клиника

Диабетическая нефропатия характеризуется несколькими стадиями: микроальбуминурией, протеинурией, хронической почечной недостаточностью. Стадия микроальбуминурии и протеинурии при обычном обследовании не диагностируется.

Стадия микроальбуминурии характеризуется увеличением выделения альбумина с мочой от 30 до 300 мг в сутки. При общем анализе мочи белок не выявляется. Характерной клинической картины на этой стадии не развивается. В некоторых случаях может отмечаться небольшое повышение артериального давления.

Стадия протеинурии характеризуется увеличением экскреции белка с мочой более 300 мг в сутки. Сначала в моче обнаруживаются только альбумины, т. е. протеинурия является селективной. При прогрессировании заболевания селективность протеинурии снижается, что проявляется экскрецией с мочой крупнодисперсных белков — глобулинов. Если протеинурия составляет более 3,5 г

в сутки, это свидетельствует о развитии нефротического синдрома. Клинически он проявляется отеками, локализующимися на лице. Повышение артериального давления развивается у 65—80% больных, при этом повышается как систолическое, так и диастолическое давление. Артериальная гипертензия при диабетической нефропатии отличается стабильностью и отсутствием чувствительности к антигипертензивным препаратам. Нефротический синдром приводит к развитию диспротеинемии, а при прогрессировании — к гипопротеинемии.

С того времени, когда установится стойкая протеинурия, отмечается снижение скорости клубочковой фильтрации меньше 80 мл/мин, снижение концентрационной способности почек, что приводит к гипозистенурии, а затем к повышению уровня креатинина и мочевины в крови. Это стадия хронической почечной недостаточности. На этой стадии к протеинурии добавляются все симптомы, характерные для хронической почечной недостаточности. Эта стадия имеет прогрессирующее течение, темп которого может быть различным.

Стадия хронической почечной недостаточности характеризуется снижением потребности организма в экзогенном инсулине. Данный факт объясняется снижением активности инсулиназа, а также снижением связывания инсулина с белками плазмы крови в результате гипопротеинемии. Клинически данная стадия проявляется повышением склонности к гипогликемическим состояниям. Для их профилактики необходимо уменьшить дозу вводимого инсулина и одновременно увеличить содержание углеводов в пище. Самым мощным фактором прогрессирования хронической почечной недостаточности является артериальная гипертензия. В большинстве случаев на этой стадии возникают различные воспалительные процессы мочевыделительной системы, такие как восходящий пиелонефрит и др.

Лабораторные и инструментальные методы диагностики

Первые две стадии диабетической нефропатии диагностируются в случае обнаружения микроальбуминурии при двух и более исследованиях мочи, при этом альбуминурия составляет 30—300 мг/сут. Данные цифры характеризуют стадию микроальбуминурии. Стадия протеинурии диагностируется, если количество альбумина составляет более 300 мг в сутки. При диабетической

нефропатии происходит повышение скорости клубочковой фильтрации, которая определяется при помощи пробы Реберга.

При этом скорость клубочковой фильтрации составляет более 140 мл в минуту. Стадия хронической почечной недостаточности характеризуется массивной протеинурией более 3,5 г в сутки, гипоальбуминемией, гиперхолестеринемией.

Лечение

Для достижения положительного эффекта необходимо начать лечение на первой стадии диабетической нефропатии. Целью терапии на этой стадии является нормализация уровня артериального давления. Препаратами выбора являются ингибиторы АПФ.

Препараты этой группы нормализуют показатели артериального давления, а также снижают внутриклубочковое давление и проницаемость базальных мембран клубочков. Используемыми препаратами являются эналаприл, периндоприл, лизиноприл и др. Обычно проводится монотерапия. В случае нормального уровня артериального давления препараты этой группы также назначаются, но в небольшой дозе. Также на первой стадии для восстановления поврежденных базальных мембран клубочков назначается сулодексид — препарат из группы гликозаминогликанов.

Терапия на стадии протеинурии должна включать в себя назначение инсулина больным с сахарным диабетом II типа, назначение диеты со сниженным количеством соли в случае артериальной гипертензии. Лечение артериальной гипертензии медикаментозно осуществляется также ингибиторами АПФ. Обычно проводится монотерапия этими препаратами. Уровень артериального давления, который должен быть достигнут, составляет 130/85 мм рт. ст. В случае неэффективности монотерапии ингибиторами АПФ проводится дополнительная терапия антагонистами кальция, например верапамилом или дилтиаземом.

Помимо этого, можно назначить α -блокаторы (атенолол), диуретики (фуросемид), антагонисты рецепторов ангиотензина (лосартан).

Терапия при развитии хронической почечной недостаточности определяется ее стадией. Различают консервативную стадию и терминальную. Консервативная стадия характеризуется скоростью клубочковой фильтрации 30—60 мл/мин. Основным в эту

стадию является соблюдение диеты. В случае артериальной гипертензии количество поваренной соли ограничивается до 3-х г в сутки, количество углеводов должно быть увеличено с целью покрытия затрат энергии. Из медикаментозных препаратов на этой стадии обязательным является инсулин, ингибиторы АПФ. Для коррекции нарушений липидного обмена применяется симвастатин, нарушений кальциево-фосфорного обмена — карбонат или ацетат кальция, кислотно-щелочного состояния, а именно ацидоза — бикарбонат натрия. Если имеется необходимость, то применяются препараты для лечения анемии, а также сорбенты. В случае терминальной стадии хронической почечной недостаточности, которая характеризуется снижением скорости клубочковой фильтрации меньше 15 мл/мин, лечение проводится в специализированных нефрологических стационарах. Методами лечения являются проведение хронического гемодиализа или перитонеального диализа. Если имеется необходимость и возможность, проводится трансплантация почки.

2. Диабетическая ретинопатия

Диабетическая ретинопатия — поражение капилляров, артериол и венул сетчатки, которая проявляется развитием микроаневризм, кровоизлияний, наличием экссудативных изменений. А также пролиферацией вновь образованных сосудов. Выделяется три стадии диабетической ретинопатии: непролиферативная, препролиферативная, пролиферативная.

Патогенез

При сахарном диабете отмечается сужение сосудов, что сопровождается развитием гипоперфузии. Происходят дегенеративные изменения сосудов с образованием микроаневризм. При прогрессировании гипоксии отмечается пролиферация сосудов, в результате которой развивается жировая дистрофия сетчатки и отложения в ней солей кальция. Отложения липидов в сетчатке приводит к формированию плотных экссудатов. Появление пролиферирующих сосудов сопровождается образованием шунтов, функционирование которых вызывает расширение вен сетчатки, что усугубляет ее гипоперфузию. Развивается так называемый феномен обкрадывания. Это приводит к прогрессированию ишемии

сетчатки, в результате которой образуются инфильтраты и рубцы. При далеко зашедшем процессе может произойти отслоение сетчатки. Разрывы аневризм, геморрагические инфаркты и массивная сосудистая инвазия приводят к кровоизлияниям в стекловидное тело. Если развивается пролиферация сосудов радужной оболочки, это приводит к вторичной глаукоме.

Клиника

Клиническая картина зависит от стадии диабетической ретинопатии. Непролиферативная стадия характеризуется появлением в сетчатке микроаневризм, мелкоочечных кровоизлияний и твердых экссудативных очагов. Отмечается отек сетчатки. Кровоизлияния сетчатки расположены в центре глазного дна либо по ходу крупных вен и представлены небольшими точками, штрихами или темными пятнами округлой формы. Экссудаты обычно локализируются в центральной части глазного дна и имеют желтый или белый цвет.

Препролиферативная стадия характеризуется появлением выраженных колебаний калибра сосудов сетчатки, их удвоением, извилистостью и петлистостью. Отмечается наличие большого количества экссудатов, как твердых, так и мягких. Характерным является появление большого количества кровоизлияний в сетчатку, при этом отдельные ее участки лишаются кровоснабжения вследствие тромбоза мелких сосудов. Пропролиферативная стадия характеризуется образованием новых сосудов в сетчатке, которые являются тонкими и хрупкими. Это приводит к частому возникновению повторных кровоизлияний в сетчатку. При прогрессировании данной стадии отмечается прорастание новообразованных сосудов в стекловидное тело.

Данные изменения приводят к гемофтальму и образованию витреоретинальных тяжей, что обуславливает отслойку сетчатки и развитие слепоты. Новые сосуды, образующиеся в радужной оболочке, довольно часто являются причиной вторичной глаукомы.

Диагностика

Для подтверждения диагноза диабетической ретинопатии необходимо провести ряд исследований, как объективных, так и инструментальных. Методы исследования включают в себя наружный осмотр глаз, определение остроты зрения и полей зре-

ния, исследования при помощи щелевой лампы роговицы, радужки и угла передней камеры глаза с целью определения уровня внутриглазного давления. В случае помутнения стекловидного тела и хрусталика проводится УЗИ глаза. Если имеется необходимость, то проводится флюоресцентная ангиография и фотография глазного дна.

Лечение

Главным принципом при лечении данного осложнения является достижение компенсации обменных процессов при сахарном диабете. Для профилактики слепоты проводится лазерная фотокоагуляция сетчатки. Данная методика может быть использована на любой стадии диабетической ретинопатии, но наибольший эффект достигается при использовании на ранних стадиях. Целью данной методики является прекращение функционирования вновь образующихся сосудов сетчатки. Если диабетическая ретинопатия уже достигла пролиферативной стадии, то можно использовать метод трансконъюнктивальной криокоагуляции. Если диабетическая ретинопатия осложняется гемофтальмом, то в любой стадии возможно проведение витрэктомии — удаление стекловидного тела и витреоретинальных тяжей.

3. Диабетическая невропатия

Диабетическая невропатия подразумевает под собой поражение центральной и периферической нервной системы при сахарном диабете.

Классификация

Существует следующая классификация (P. K. Thomas, J. D. Ward, D. A. Greene).

1. Сенсомоторная невропатия:
 - 1) симметричная;
 - 2) фокальная (моновневропатия) или полифокальная (краниальная, проксимальная моторная, моновневропатия конечностей и туловища).
2. Автономная (вегетативная) невропатия:
 - 1) кардиоваскулярная (ортостатическая гипотензия, синдром сердечной денервации);

- 2) гастроинтестинальная (атония желудка), дискинезия желчевыводящих путей, диабетическая энтеропатия);
- 3) урогенитальная (с нарушением функции мочевого пузыря, с нарушением половой функции);
- 4) нарушение у пациента способности распознавать гипогликемию;
- 5) нарушение функции зрачка;
- 6) нарушение функции потовых желез (дистальный ангидроз, гипергидроз при еде).

Патогенез

Ключевым звеном патогенеза данного осложнения является хроническая гипергликемия. Различают три теории развития диабетической невропатии.

Полиол-миоинозитоловая теория. Согласно ей, в результате гипергликемии внутри нерва происходит значительное увеличение концентрации глюкозы. Так как глюкоза в избыточном количестве не подвергается полному метаболизму, это способствует образованию сорбитола. Это вещество является осмотически активным. В результате повышения концентрации сорбитола внутри нерва снижается активность натриево-калиевой АТФ-азы. Данный факт вызывает отек аксонов, а также других структур нейрона прогрессирующего характера.

Теория эндоневральной микроангиопатии. Заключается в том, что в результате микроангиопатии сосудов нервов развивается гипоксия аксонов, что, в свою очередь, приводит к нарушениям метаболизма и возникновению микрокровоизлияний.

Клиника

Проявление диабетической невропатии зависит от ее типа по классификации.

При *сенсорной невропатии* первоначально отмечается нарушение вибрационной чувствительности. Выявление этого нарушения производится при помощи градуированного камертона, который устанавливается на головку первой кости предплюсны. Диагностика основывается на ощущении больного вибрации камертона. Наиболее частым симптомом дистальной формы данного осложнения сахарного диабета является появление чувства онемения и парестезий в нижних конечностях. Обычными жало-

бами являются ощущения зябкости в ногах, которые при пальпации являются теплыми. Для сенсомоторной невропатии характерно появление синдрома беспокойных ног. Этот синдром заключается в сочетании повышенной чувствительности с появлением парестезий в ночное время. Боли в ногах чаще появляются ночью.

По мере прогрессирования патологии эти ощущения появляются в руках, а также в области груди и живота. При длительном течении заболевания происходит гибель мелких болевых нервных волокон, что проявляется спонтанным прекращением болевых ощущений в конечностях. Сенсомоторная невропатия может сопровождаться гипестезией, проявлениями которой является выпадение чувствительности по типу «чулок и перчаток». В случае нарушения проприоцептивной чувствительности отмечается развитие сенсорной атаксии, которая заключается в затруднении передвижения и нарушения координации движения. Так как происходит нарушение болевой чувствительности, больные часто не замечают небольших повреждений стоп, которые в последующем подвергаются легкому инфицированию. В случае мононевропатии в большинстве случаев поражается лицевой, отводящий и седалищный нервы.

Кардиоваскулярная форма. При автономной невропатии самым первым поражается блуждающий нерв, что приводит к усилению симпатического влияния на сердце. Данные изменения объясняют развитие тахикардии покоя. Прогрессирование процесса приводит к поражению симпатической нервной системы, что проявляется некоторым уменьшением тахикардии. Все эти изменения иннервации сердечной мышцы приводят к нарушению ее приспособления к физическим нагрузкам.

Гастроинтестинальная форма диабетической невропатии развивается в результате недостаточности холинергической регуляции функции желудочно-кишечного тракта. Клинически данная форма проявляется атонией пищевода, развитием рефлюк-эзофагита, отмечается парез желудка, при котором может происходить как замедление, так и ускорение его опорожнения. В результате нарушения моторики кишечника наблюдается чередование диареи и запоров. Помимо этого, отмечается нарушение экзокринной функции поджелудочной железы. Довольно часто развивается слюнотечение, а также дискинезия желчевыводящих путей, при которой повышается склонность к образованию камней.

Урогенитальная форма является следствием распространения патологического процесса на крестцовое сплетение. При этом нарушается регуляция функции урогенитального тракта. Клинически данная форма диабетической невропатии может проявляться атонией мочеточников мочевого пузыря, рефлюксом или застоем мочи, повышением склонности к инфицированию мочевой системы. У 50% мужчин отмечается появление эректильной дисфункции, ретроградной эякуляции, также отмечается нарушение болевой иннервации яичек. У женщин может быть нарушение увлажнения влагалища.

Нарушения способности распознавать гипогликемию. В норме при гипогликемии происходит экстренный выброс глюкагона в кровоток. Первоначальный его выброс происходит в результате парасимпатической стимуляции панкреатических островков. В последующем выброс глюкагона осуществляется за счет механизмов гуморальной регуляции. При развитии диабетической невропатии происходит выпадение выброса глюкагона за счет первого механизма. Также отмечается выпадение симптомов, которые являются предвестниками гипогликемии. Все эти нарушения приводят к тому, что больной теряет способность распознавать приближающуюся гипогликемию.

Диабетическая невропатия сопровождается нарушением функции зрачка, что проявляется синдромом Аргайля—Робертсона или нарушением адаптации зрения в темноте.

Нарушение функции потовых желез развивается в результате нарушения иннервации кожи трофического характера. Так как функция потовых желез выпадает, кожа становится сухой — возникает анhidроз.

Лечение

Лечение этого осложнения проводится в три этапа. Первый этап заключается в достижении компенсации обменных процессов при сахарном диабете. С этой целью проводится интенсивная инсулинотерапия. Второй этап лечения заключается в стимуляции регенерации поврежденных нервных волокон. С этой целью используются препараты липоевой кислоты и витамины группы В.

Под воздействием препаратов липоевой кислоты восстанавливается энергетический баланс в нервных образованиях, а также предотвращается их дальнейшее повреждение. Первоначально

препарат вводится внутривенно капельно в дозе 300—600 мг/сут. Длительность такой терапии составляет 2—4 недели. По прошествии этого времени переходят на таблетированную форму препарата в дозе 600 мг/сут в течение 3—6 месяцев. Третий этап заключается в проведении симптоматической терапии, которая зависит от формы диабетической невропатии.

4. Синдром диабетической стопы

Синдром диабетической стопы — патологическое состояние стопы при сахарном диабете, которое возникает на фоне поражения периферических нервов, кожи и мягких тканей, костей и суставов и проявляется острыми и хроническими язвами, костно-суставными поражениями и гнойно—некротическими процессами.

Различают три формы синдрома диабетической стопы: невропатическую, ишемическую и смешанную (нейроишемическая). 60—70% случаев развития синдрома диабетической стопы составляет невропатическая форма.

Невропатическая форма. Первоначально при развитии диабетической невропатии происходит поражение дистальных отделов нервов, причем поражаются наиболее длинные нервы. В результате поражения вегетативных волокон, входящих в состав этих нервов, развивается дефицит трофической импульсации к мышцам, сухожилиям, связкам, костям и коже, что приводит к их гипотрофии. Следствием гипотрофии является деформация пораженной стопы. При этом происходит перераспределение нагрузки на стопу, что сопровождается чрезмерным увеличением ее на отдельных участках. Такими участками могут быть головки плюсневых костей, что будет проявляться утолщением кожи и формированием гиперкератозов в этих областях. В результате того, что данные участки стопы испытывают постоянное давление, мягкие ткани этих областей подвергаются воспалительному аутолизу. Все эти механизмы в конечном итоге приводят к образованию язвенного дефекта. Так как отмечается нарушение функции потовых желез, кожа становится сухой, и на ней легко появляются трещины. В результате нарушения болевого вида чувствительности больной может не замечать этого. В дальнейшем происходит инфицирование участков поражения, что и приводит к появлению язв. Их образованию способствует возникающий при деком-

пенсации сахарного диабета иммунодефицит. Патогенными микроорганизмами, которые в большинстве случаев инфицируют мелкие раны, являются стафилококки, стрептококки и бактерии кишечной группы. Развитие невропатической формы диабетической стопы сопровождается нарушением тонуса сосудов нижних конечностей и открытием артериовенозных шунтов. Это происходит в результате нарушения равновесия между иннервацией сосудов адренергического и холинергического характера. В результате расширения сосудов стопы развивается ее отечность и повышение температуры.

Вследствие открытия шунтов развивается гипоперфузия ткани и феномен обкрадывания. Под влиянием отека стопы может происходить усиление сдавливания артериальных сосудов и ишемия дистальных отделов стопы (симптом синего пальца).

Клиника характеризуется тремя видами поражения. К ним относятся невропатическая язва, остеоартропатия и невропатические отеки. Язвы чаще всего расположены в области подошвы, а также в промежутках между пальцами стопы. Невропатическая остеоартропатия развивается в результате остеопороза, остеолита и гиперостоза, т. е. под влиянием дистрофических процессов в костно-суставном аппарате стопы. При невропатии могут возникать спонтанные переломы костей. В ряде случаев данные переломы являются безболезненными. В этом случае при пальпации стопы отмечается ее отечность и гиперемия. Деструкция в костно-связочном аппарате может протекать достаточно длительное время. Это обычно сопровождается формированием выраженной костной деформации, которая носит название сустава Шарко. Невропатические отеки развиваются как следствие нарушенной регуляции тонуса в мелких сосудах стопы и открытия шунтов.

Лечение включает в себя несколько мероприятий: достижение компенсации сахарного диабета, антибактериальную терапию, обработку раны, покой и разгрузку стопы, удаление участка гиперкератоза и ношение специально подобранной обуви.

Компенсация обменных процессов при сахарном диабете достигается большими дозами инсулина. Такая терапия при сахарном диабете II типа является временной.

Терапия при помощи бактериальных препаратов проводится по общему принципу. В большинстве случаев инфицирование дефектов стопы осуществляется грамположительными и грамотри-

цательными кокками, кишечной палочкой, клостридиями и анаэробными микроорганизмами. Как правило, назначается антибиотик широкого спектра действия либо комбинация нескольких препаратов. Это связано с тем, что обычно патогенная флора является смешанной.

Длительность данного вида терапии может составлять до нескольких месяцев, что определяется глубиной и распространенностью патологического процесса. Если антибактериальная терапия проводится длительное время, то необходимо повторно проводить микробиологическое исследование, целью которого является обнаружение образующихся штаммов, резистентных к данному препарату. При невропатической или смешанной диабетической стопе необходимо провести ее разгрузку вплоть до выздоровления.

При соблюдении этой методики язвы могут зажить в течение нескольких недель. Если у больных имеются переломы или сустав Шарко, то разгрузку конечности нужно проводить до полного сращения костей.

Помимо этих методов, обязательным является проведение местной обработки раны, включающей в себя обработку краев язвы, удаление некротизированных тканей в пределах здоровых, а также обеспечение асептики раневой поверхности. Достаточно широко применяется раствор диоксида 0,25–0,5% или 1%-ный. Также можно использовать раствор хлоргексидина. Если на раневой поверхности имеется налет, состоящий из фибрина, то используют протеолитики.

Ишемическая форма синдрома диабетической стопы развивается при нарушении магистрального кровотока в конечности, что происходит при развитии атеросклеротического поражения артерий.

Кожные покровы на пораженной стопе принимают бледный или цианотичный оттенок. В более редких случаях в результате расширения поверхностных капилляров кожа приобретает розовато-красный оттенок. Расширение этих сосудов происходит при ишемии.

При ишемической форме диабетической стопы кожа становится холодной на ощупь. Язвы образуются на кончиках пальцев стопы и на краевой поверхности пятки. При пальпации артерии стопы, а также в подколенных и бедренных артериях пульс стано-

вится ослабленным или может отсутствовать вовсе, что отмечается при стенозе сосуда, который превышает 90% его просвета. При аускультации крупных артерий в некоторых случаях определяется систолический шум. Во многих случаях данная форма осложнения сахарного диабета характеризуется появлением болевой симптоматики.

Инструментальные методы исследования применяются с целью определения состояния артериального кровотока в сосудах нижних конечностей. При помощи метода доплерографии производится измерение ладыжечно-плечевого индекса. Этот показатель измеряется отношением систолического давления артерии стопы и плечевой артерии.

В норме это отношение оказывается 1,0 или более. В случае атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей наблюдается уменьшение этого показателя до 0,8. Если показатель оказывается равным 0,5 и менее, то это говорит о большой вероятности развития некроза.

Помимо доплерографии, если имеется необходимость, проводится ангиография сосудов нижних конечностей, компьютерная томография, магниторезонансная томография, а также ультразвуковое сканирование этих сосудов.

Так же, как и при невропатической форме, необходимо достичь компенсации сахарного диабета. Поражение нижней конечности при данной форме диабетической стопы может быть различной тяжести.

Тяжесть процесса обычно определяется тремя факторами, включающими в себя тяжесть стеноза артериального сосуда, степень развития коллатерального кровотока в конечности и состояние свертывающей системы крови.

Обычным методом лечения, которому отдается предпочтение при ишемической форме диабетической стопы, является проведение реваскуляризационной операции. К таким операциям относятся: формирование обходных анастомозов и тромбэндартерэктомия.

Также можно использовать малоинвазивные оперативные вмешательства, к ним относятся лазерная ангиопластика, чрескожная транслюминальная ангиопластика и комбинация местного фибринолиза с чрескожной транслюминальной ангиопластикой и аспирационной тромбэктомией. В том случае, если

некротические и язвенные поражения отсутствуют, рекомендуется ходьба, занимающая 1—2 ч в день, что способствует развитию коллатерального кровотока в конечности (эрготерапия). Для профилактики тромбообразования рекомендуется применение аспирина в дозе 100 мг в сутки и антикоагулянтов. Если тромбы уже имеются, используются фибринолитики. В том случае, когда гнойно-некротический процесс при любом варианте диабетической стопы является достаточно обширным, решается вопрос о проведении ампутации нижней конечности.

Главным методом профилактики развития синдрома диабетической стопы является адекватное лечение сахарного диабета и поддержание компенсации обменных процессов на оптимальном уровне. При каждом посещении врача необходимо проведение осмотра нижних конечностей больного.

Такие осмотры должны проводиться не реже 1 раза в 6 месяцев. Также важно проводить обучение больных сахарным диабетом, включающее в себя правила ухода за ногами. Необходимо поддерживать чистоту и сухость ног, проводить теплые ножные ванны, применять кремы для предупреждения появления трещин на кожных покровах.

ЛЕКЦИЯ № 12. Синдром Иценко—Кушинга

Синдром Иценко—Кушинга — синдром, который обусловлен эндогенной гиперпродукцией или длительным экзогенным введением кортикостероидов.

Классификация

Выделяют два типа классификации.

Первый тип.

1. Болезнь Иценко—Кушинга.
2. Синдром Иценко—Кушинга:
 - 1) опухоль:
 - а) надпочечника;
 - б) эктопическая;
 - в) гонад;
 - 2) двусторонняя АКТГ-независимая нодулярная гиперплазия коры надпочечников;
 - 3) прием с лечебной целью глюкокортикоидов или препаратов АКТГ.

Второй тип.

1. АКТГ-зависимый синдром Кушинга:
 - 1) кортикотропинома гипофиза;
 - 2) эктопированный АКТГ-синдром, или синдром эктопической продукции АКТГ, а также кортиколиберина опухолью;
 - 3) экзогенное введение АКТГ.
2. АКТГ-независимый синдром Кушинга:
 - 1) экзогенное введение глюкокортикоидов;
 - 2) аденома коры надпочечников;
 - 3) нодулярная билатеральная гиперплазия коры надпочечников.

Этиология

В большинстве случаев 90% причиной синдрома Кушинга является аденома гипофиза. Другой причиной развития синдрома является эктопированная АКТГ-продуцирующая опухоль.

Патогенез

При формировании опухоли, продуцирующей кортикотропин, нарушается нормальная секреция АКТГ. Это сопровождается повышением порога чувствительности гипофиза к глюкокортикоидам. В некоторых случаях усиление продукции кортизола не вызывает снижение продукции АКТГ, т. е. нарушается механизм отрицательной обратной связи. Повышение уровня стероидных гормонов в крови приводит к полиорганному и полисистемному поражению.

Клиника

В 90% случаев наблюдается появление ожирения кушингоидного типа. При этом отложение жира отмечается, главным образом, на животе, груди, шее и лице. Довольно часто ожирение сопровождается атрофией мышц верхних и нижних конечностей. Отложение жировой ткани в определенных частях тела объясняется неодинаковой ее чувствительностью к глюкокортикоидам.

Атрофия мышц развивается в результате катаболического действия этих гормонов. Кожные покровы приобретают мраморный оттенок, становятся истонченными, сухими, отмечается шелушение и появление специфического овечьего запаха. На коже появляются стрии багрово-красного или фиолетового цвета. Стрии преимущественно расположены на животе, внутренней поверхности бедер, в области молочных желез и плеч. Возникновение стрий объясняется распадом коллагена в коже и ожирением. Может появляться гиперпигментация кожи. Характерным осложнением синдрома Кушинга является развитие остеопороза. Его причиной служит вымывание кальция из костной ткани под влиянием глюкокортикоидов. Изменения при остеопорозе наиболее четко видны в грудном и поясничном отделе позвоночника.

Вследствие того, что остеопороз сочетается с атрофией мышц спины, изменение позвоночника проявляется формированием сколиоза и кифосколиоза. При развитии болезни в детском возрасте ребенок отстает в росте, так как тормозится развитие эпифизарных хрящей.

При избытке кортикостероидов часто развиваются алкалоз, артериальная гипертензия, миокардиодистрофия, нарушение сердечного ритма, сердечная недостаточность. Также под влиянием большого количества кортикостероидов в крови отмечается появление следующих симптомов: сонливости, полифагии, полидипсии, нарушение терморегуляции, депрессии или агрессивности.

При длительном течении заболевания развивается стероидный сахарный диабет, нарушается функционирование иммунной системы. Так как происходит увеличение образования половых гормонов, у женщин появляется избыточный рост волос по мужскому типу, а также дефеминизация.

Лабораторные и инструментальные методы диагностики

Для подтверждения диагноза синдрома Кушинга проводится исследование крови на уровень АКТГ, а также большая дексаметазоновая проба, определение суточной экскреции свободного кортизола с мочой. К инструментальным методам диагностики относятся рентгенологическое исследование костей черепа и позвоночника.

При синдроме Иценко—Кушинга на рентгенограммах имеются признаки остеопороза. Если отмечается наличие признаков остеопороза спинки турецкого седла, то это говорит о микроаденоме гипофиза. Также используется УЗИ надпочечников, компьютерная томография и магниторезонансная томография.

Лечение

Если причиной синдрома является аденома гипофиза, то лечением является селективная трансфеноидальная аденомэктомия.

Из медикаментозной терапии широко применяется назначение ингибиторов стероидогенеза, например лизодрен, мамомит, низорал. В случае отсутствия положительного эффекта от всех видов терапии проводится двусторонняя адреналэктомия. Если причина синдрома заключается в кортикостероме, то оперативным путем удаляют пораженный надпочечник, затем временно проводится заместительная терапия до восстановления функции сохраненного надпочечника. Если синдром Кушинга связан с эктопированным синтезом АКТГ, то проводится хирургическое удаление гормонпродуцирующей опухоли. Проводится также симптоматическая терапия, которая заключается в применении гипотензивных препаратов, сахаропонижающих препаратов, препаратов для лечения остеопороза, а также препаратов калия.

ЛЕКЦИЯ № 13. Несахарный диабет

Несахарный диабет — клинический синдром, возникающий в результате нарушения концентрационной функции почек, что связано с дефицитом антидиуретического гормона или с нарушением чувствительности почечных канальцев к его действиям.

Классификация

Существует следующая классификация.

1. Центральный (гипоталамо-гипофизарный) несахарный диабет:
 - 1) идиопатический;
 - 2) симптоматический.
2. Почечный несахарный диабет.

Этиология

Этиология центрального несахарного диабета неизвестна, т. е. это идиопатический несахарный диабет. В большинстве случаев центральный несахарный диабет является симптоматическим, т. е. развивается при каких-либо заболеваниях.

Такими заболеваниями могут являться грипп, ангина, скарлатина, коклюш, туберкулез, сифилис, ревматизм. Также несахарный диабет может стать следствием черепно-мозговой травмы, электротравмы, кровоизлияний в гипофиз или гипоталамус.

Также заболевание может являться симптомом опухоли гипоталамуса или гипофиза. В результате дефицита антидиуретического гормона нарушается концентрационная функция почек, что проявляется выделением большого количества мочи низкой плотности.

В результате стимуляции центра жажды в головном мозге развивается полидипсия. Она приводит к перегрузке желудочно-кишечного тракта, что проявляется синдромом раздраженного кишечника, дискинезией желчевыводящих путей и опущением желудка.

Почечный несахарный диабет может являться следствием анатомической неполноценности почечного нефрона или дефектом фер-

ментов, что препятствует воздействию вазопрессина на проницаемость мембраны почечных канальцев для воды.

Клиника

Клиника зависит от степени недостаточности антидиуретического гормона. Количество жидкости, которое больной поглощает в течение суток, может колебаться от 3-х до 40 л и более.

Первым признаком несахарного диабета у детей является никтурия, при этом моча является обесцвеченной.

Заболевание может начинаться как остро, так и постепенно, отмечается снижение аппетита, массы тела, кожные покровы и слизистые становятся сухими, пото- и слюноотделение снижено.

Отмечаются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, что проявляется запорами, развитием колита и хронического гастрита.

При обследовании выявляется опущение и увеличение размеров желудка, расширение мочевого пузыря, мочеточников и почечных лоханок.

При снижении чувствительности центра жажды развивается обезвоживание организма. Это состояние проявляется слабостью, тахикардией, гипотензией, головной болью, тошнотой и рвотой, нарушением реологических свойств крови.

В результате дегидратации в крови повышается уровень натрия, эритроцитов, гемоглобина и остаточного азота. При прогрессировании патологического процесса появляются судороги и психомоторное возбуждение.

В случае несахарного диабета в результате патологического процесса в головном мозге развивается неврологическая симптоматика, которая зависит от локализации патологического очага.

Лабораторные методы исследования

Характерным для несахарного диабета является низкая плотность мочи, что выявляется при общем анализе. Плотность мочи составляет менее 1,005.

Также отмечается гипоосмолярность мочи, которая составляет менее 300 мосм/л. При анализе крови отмечается гиперосмолярность плазмы больше 290 мосм/л.

Лечение

Лечение включает в себя введение антидиуретина интраназальным способом. Препарат вводится по 1—3 капли 1—3 раза в день.

Лечение необходимо проводить под постоянным контролем диуреза и относительной плотности мочи. Если у больного имеется ринит, то антидиуретин используется сублингвально.

Если несахарный диабет является нефрогенным, лечение включает в себя использование тиазидовых диуретиков, нестероидных противовоспалительных препаратов и препаратов лития.

ЛЕКЦИЯ № 14. Патология фосфорно-кальциевого обмена, паращитовидных желез и костного метаболизма. Гиперпаратиреоз

Классификация заболеваний, обусловленных нарушением секреции паратгормона.

I. Первичный гиперпаратиреоз.

1. Патогенетические формы:

- 1) гиперфункционирующая аденома (аденомы);
- 2) гиперплазия околощитовидных желез;
- 3) множественная эндокринная неоплазия I типа с гиперпаратиреозом (синдром Вермера);
- 4) множественная эндокринная неоплазия II типа с гиперпаратиреозом (синдром Сиппла).

2. Клинические формы:

- 1) костная;
- 2) остеопоротическая;
- 3) фиброзно-кистозный остеит;
- 4) «педжетоидная»;
- 5) висцеропатическая;
- 6) с преимущественным поражением почек;
- 7) с преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта;
- 8) с преимущественным поражением нервно-психической сферы;
- 9) смешанная форма.

II. Вторичный гиперпаратиреоз.

1. Почечная патология: хроническая почечная недостаточность, тубулопатия (типа Олбрайта—Фанкони), почечный рахит.

2. Кишечная патология (синдром мальабсорбции).

3. Костная патология (остеомаляция синильная, пуэрперальная, идиопатическая, болезнь Педжета).

4. Недостаточность витамина D заболевания почек, печени, наследственные ферментопатии (кальций- и фосфопеническая наследуемые формы остеомаляции).

- 5. Злокачественные заболевания (миеломная болезнь).
 - III. Третичный гиперпаратиреоз.
 - IV. Псевдогиперпаратиреоз.
 - V. Гормонально-неактивные кистозные и опухолевые образования околощитовидных желез.
 - VI. Гипопаратиреоз.
 - 1. Врожденное недоразвитие или отсутствие околощитовидных желез.
 - 2. Идиопатический (аутоиммунный).
 - 3. Послеоперационный.
 - 4. Лучевые повреждения.
 - 5. Повреждение околощитовидных желез при кровоизлиянии, инфаркте.
 - 6. Инфекционные повреждения.
 - VII. Псевдогипопаратиреоз.
 - I тип — нечувствительность органов-мишеней к паратгормону, зависящая от аденилатциклазы.
 - II тип — нечувствительность органов—мишеней к паратгормону, независимая от аденилатциклазы, возможно, аутоиммунного генеза.
 - VIII. Псевдопсевдогипопаратиреоз.
- Гиперпаратиреоз — заболевание, обусловленное гиперсекрецией паратгормона. По патогенетическому принципу гиперпаратиреоз подразделяется на первичный, вторичный и третичный.
- Самостоятельным заболеванием является первичный гиперпаратиреоз. Вторичный и третичный гиперпаратиреоз — синдромами, осложняющими течение других заболеваний (почечной недостаточности, мальабсорбции).
- Первичный гиперпаратиреоз — первичное заболевание паращитовидных желез, проявляющееся избыточной продукцией паратгормона с развитием синдрома гиперкальциемии. Вторичный гиперпаратиреоз представляет собой компенсаторную гиперфункцию и гиперплазию паращитовидных желез, развивающуюся при длительной гипокальциемии и гиперфосфатемии различного генеза.
- При третичном гиперпаратиреозе происходит развитие автономной гиперпродукции паратгормона гиперплазированными паращитовидными железами или формирование аденомы пара-

щитовидных желез при длительно существующем вторичном гиперпаратиреозе.

Классификация гиперпаратиреоза.

1. Первичный гиперпаратиреоз:

- 1) солитарная аденома (80%), множественные аденомы (5%);
- 2) гиперплазия паращитовидных желез (15%);
- 3) карцинома паращитовидных желез (< 5%);
- 4) первичный гиперпаратиреоз в рамках синдромов множественных эндокринных неоплазий I и II типов.

2. Вторичный гиперпаратиреоз:

- 1) почечный вторичный гиперпаратиреоз;
- 2) вторичный гиперпаратиреоз при нормальной почечной функции:

- а) синдром мальабсорбции с нарушением всасывания кальция;
- б) патология печени (редко) — цирроз (нарушение превращения холекальциферола), холестаз (нарушение резорбции холекальциферола));

- 3) дефицит витамина D (недостаточная солнечная экспозиция).

3. Третичный гиперпаратиреоз.

1. Первичный гиперпаратиреоз

Первичный гиперпаратиреоз встречается с частотой порядка 25 новых случаев на 100 000 населения в год. С первичным гиперпаратиреозом связано около 35% случаев синдрома гиперкальциемии. После сахарного диабета и тиреотоксикоза первичного гиперпаратиреоза является третьим по частоте эндокринным заболеванием. Пик заболеваемости приходится на 40—50 лет, при этом первичный гиперпаратиреоз в 2 раза чаще встречается среди женщин (имеется у 3% женщин в постменопаузальном периоде). Гиперкальциемия регистрируется у взрослых в 0,5—1,1% случаев, чаще у женщин старше 50 лет.

Этиология

Чаще всего причиной гиперпаратиреоза является солитарная аденома паращитовидной железы (паратиррома), значительно реже — аденомы множественные (5%), еще реже (< 5%) — рак паращитовидной железы. Первичная гиперплазия всех паращитовидных желез встречается примерно у 15% больных.

Принципиальное клиническое значение имеет тот факт, что первичный гиперпаратиреоз встречается при обоих вариантах синдромов множественных эндокринных неоплазий. Таким образом, при обнаружении первичного гиперпаратиреоза необходимо скрининговое обследование, направленное на выявление других компонентов (феохромоцитомы, медулярного рака щитовидной железы, островково-клеточных опухолей).

Патогенез

Гиперпродукция паратгормона приводит к избыточному выведению через почки фосфата. Снижение плазменного уровня последнего стимулирует синтез кальцитриола, который способствует всасыванию избытка Ca_{2+} в кишечнике. В далеко зашедших стадиях процесса гиперкальциемия усиливается за счет активации избытком паратгормона остеокластов. Избыток паратгормона приводит к ускорению обмена в костной ткани, ускорению костной резорбции и костеобразования, но образование новой кости отстает от ее рассасывания, что приводит к генерализованному остеопорозу и остеодистрофии, вымыванию кальция из костных депо и гиперкальциемии, а также гиперкальциурии, способствующей повреждению эпителия почечных канальцев и образованию камней в почках. Нефрокальциноз, в свою очередь, ведет к снижению функции почек. В возникновении язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки важную роль играют гиперкальциемия с артериосклерозом и кальцификацией сосудов. Гиперкальциемия наряду с повышением артериального давления создает предпосылки для формирования гипертрофии левого желудочка, функцию которого также ухудшают типичные для гиперпаратиреоза клапанные, коронарные и миокардиальные кальцинаты.

При патолого-анатомическом исследовании в случае тяжелого, далеко зашедшего первичного гиперпаратиреоза кости мягкие; плоские кости могут легко быть разрезаны ножом, выявляется диффузный остеопороз, который часто сочетается с образованием кист. Выявляется отложение кальцинатов в почках, мышцах, миокарде, стенках крупных артерий.

Клиника

Клинические проявления гиперпаратиреоза разнообразны. В настоящее время более чем в 50% случаев диагноз первичного

гиперпаратиреоза устанавливают при случайном обнаружении гиперкальциемии. Симптоматика первичного гиперпаратиреоза складывается из почечного, костного, нейромышечного и гастроинтестинального синдромов. В соответствии с этим выделяют костную, висцеропатическую, нервно-психическую и смешанную формы гиперпаратиреоза. Тяжелым осложнением первичного гиперпаратиреоза является гиперкальциемический криз.

Почечная симптоматика клинически выражена в 40—50% случаев. Жажда и полиурия со снижением удельного веса мочи относятся к числу наиболее ранних симптомов гиперпаратиреоза и могут ошибочно расцениваться врачами как проявления несахарного диабета.

Рефрактерный к АДГ инсипидарный синдром (полиурия, полидипсия, гипоизостенурия) обусловлен нарушениями почечной реабсорбции воды в связи с нечувствительностью почечных канальцев к АДГ из-за массивной гиперкальциурии. Нефролитиаз, часто сопровождающийся пиелонефритом, встречается у 25% больных с гиперпаратиреозом. Значительно реже встречается, но тяжело протекает нефрокальциноз, приводящий к прогрессирующей почечной недостаточности. Первичный гиперпаратиреоз имеется примерно у 2—5% всех пациентов с мочекаменной болезнью.

Костные изменения выявляются в 50% случаев, при этом выделяют остеопоротический вариант, фиброзно-кистозный остеит. Наиболее часто рентгенологически выявляется диффузная остеопения: при исследовании кистей в 40% случаев, позвоночника — в 20%. При тяжелом течении первичного гиперпаратиреоза могут выявляться патогномоничная субпериостальная резорбция и акроостеолиз концевых фаланг кистей и стоп. В тяжелых случаях развиваются деформация скелета, нарушение походки («утиная»), патологические переломы костей.

Кисты, гигантоклеточные опухоли и эпюлиды в настоящее время обнаруживаются исключительно редко. Эпюлиды представляют собой кистозные образования, часто ошибочно принимаемые за злокачественную опухоль, что и служит причиной необоснованных операций. Нередко развивается поражение суставов в виде хондрокальциноза.

Гастроинтестинальная симптоматика выявляется также у половины больных. Чаще всего это анорексия, тошнота, обстипа-

ция, метеоризм, похудение. В 10% случаев развиваются пептические язвы желудка и (или) двенадцатиперстной кишки, в 10% — панкреатит, реже панкреакалькулез. В 2 раза чаще, чем в популяции, встречается желчнокаменная болезнь.

Клиническая картина начального периода первичного гиперпаратиреоза многообразна и неспецифична, что затрудняет постановку диагноза. Больных беспокоят общая и мышечная слабость, вялость, адинамия, повышенная утомляемость. В зависимости от формы ранние проявления могут быть преимущественно гастроэнтерологическими (острые боли в эпигастрии, снижение аппетита, тошнота, иногда развивается клиническая картина острого живота, возможно развитие панкреатита, панкреакальциноза); урологическими (полиурия, нефролитиаз). Наиболее выраженная симптоматика возникает при поражении костной системы: расшатывание и выпадение зубов вследствие остеопороза челюстей, боли в костях при ходьбе, деформации костей грудной клетки, множественные патологические переломы.

К кардиоваскулярным проявлениям гиперпаратиреоза относят артериальную гипертензию и аритмии. Гипертрофия левого желудочка, выявляемая даже в группе лиц с минимальными проявлениями гиперпаратиреоза, служит одним из факторов повышенной смертности при этом заболевании.

Психоневрологические расстройства могут долгое время быть единственными проявлениями болезни; спектр их колеблется от депрессии до деменции. Разрушения позвоночника и возникающие корешковые расстройства приводят к появлению симптомов натяжения, параличам мышц тазового пояса, нижних конечностей, парестезиям. Психическое возбуждение типично для гиперпаратиреоидного (гиперкальциемического) криза.

Гиперкальциемический криз в настоящее время встречается редко — менее чем у 5% больных с первичным гиперпаратиреозом. Криз развивается при уровне кальция в плазме около 4-х ммоль/л и провоцируется длительным постельным режимом, назначением тиазидных диуретиков, препаратов кальция и витамина D. Назначение последних базируется на ошибочной врачебной гипотезе о наличии остеопороза без уточнения его специфического генеза.

Клинически гиперкальциемический криз характеризуется присоединением к симптоматике гиперпаратиреоза проявлений поражения центральной нервной системы (сонливости, ступора,

комы, психоза) вслед за нарастающей симптоматикой поражения желудочно—кишечного тракта (анорексией, тошнотой, рвотой, запорами, болями в эпигастрии, жаждой). Быстро развиваются резкая слабость, обезвоживание, анурия, коматозное состояние, которое трудно дифференцировать с комой другого генеза. Тяжелейшим неврологическим осложнением является миопатия с вовлечением не только проксимальных отделов туловища, но и межреберных мышц и диафрагмы, требующая перевода пациента на искусственную вентиляцию легких. Типична лихорадка до 38—39 °С.

Диагностика первичного гиперпаратиреоза основывается на данных клинического, лабораторного и инструментального исследований. При лабораторном исследовании гиперкальциемия определяется в 90% случаев первичного гиперпаратиреоза. В большинстве случаев она сочетается с гипофосфатемией. Кроме того, определяются гиперкальциурия и гиперфосфатурия, повышение уровня щелочной фосфатазы в плазме и экскреции с мочой гидроксипролина и цАМФ. Для первичного гиперпаратиреоза характерна не только усиленная костная резорбция, но и повышенное костеобразование, а именно высокий уровень костного обмена, чему соответствует высокое содержание остеокальцина, являющегося маркером остеобластической функции.

Диагноз первичного гиперпаратиреоза подтверждается высоким уровнем интактного паратгормона в плазме, который удается выявить в 90% случаев первичного гиперпаратиреоза.

Рентгенологическим маркером первичного гиперпаратиреоза является обнаружение остеопороза, при этом характерно резкое истончение кортикального слоя костей, появление деформаций, кист, вздутий, выпячиваний. Характерны явления субпериостальной резорбции: поднадкостничного рассасывания кости, особенно заметные в кистях. Рентгенологические изменения можно условно разделить на 3 типа:

- 1) остеопоротический (генерализованный остеопороз);
- 2) классический, при котором на фоне остеопороза выявляются кисты, деформации, субпериостальная резорбция, фиброзно-кистозный остеоит;
- 3) педжетоидный, при котором компактный слой не истончен, а, наоборот, неравномерно утолщен, а в костях черепа выявляется «ватный рисунок».

При рентгенологическом и ультразвуковом исследованиях могут быть выявлены нефрокальциноз и нефролитиаз. Классиче-

скими ЭКГ-признаками гиперкальциемии являются укорочение интервала Q—T, депрессия S—T, атриовентрикулярная блокада. При эхокардиографии выявляют гипертрофию левого желудочка, кальцинаты в миокарде.

При диагностике первичного гиперпаратиреоза достаточно информативным оказывается УЗИ. Инвазивные исследования проводятся лишь при установленном диагнозе первичного гиперпаратиреоза с целью топической диагностики при неинформативности неинвазивных методов и включают неселективную ангиографию с контрастными веществами и катетеризацию вен с селективным определением паратгормона.

При дифференциальной диагностике исключают состояния, сопровождающиеся гиперкальциемией, а также другие метаболические остеопатии.

Злокачественные опухоли являются наиболее частой (60%) причиной развития синдрома гиперкальциемии. Как правило, речь идет о раке легкого, молочной железы, миеломной болезни. Гиперкальциемия может иметь остеолитический генез при распространенном костном метастазировании и может быть паранеопластической за счет опухолевой продукции пептида, родственного паратгормону, уровень которого повышен в 90% случаев опухолевой гиперкальциемии. При миеломной болезни он не определяется. В последнем случае обнаруживают увеличение СОЭ, белок Бенс—Джонса в моче, а также отсутствие повышения уровня паратгормона.

Болезнь Педжета (деформирующий остеоит) необходимо дифференцировать от «педжетоидной» формы гиперпаратиреоза, что позволяет достичь нормального уровня кальция, фосфора и паратгормона при болезни Педжета.

Стертые формы первичного гиперпаратиреоза необходимо дифференцировать с доброкачественной семейной гипокальциурической гиперкальциемией, возникающей вследствие мутации в гене, кодирующем образование кальцийчувствительных рецепторов. В последнем случае уровень паратгормона нормальный, нет изменений в структуре костей и соматических признаков гиперпаратиреоза.

В последние годы все чаще регистрируются субклинические (мягкие) формы первичного гиперпаратиреоза, единственным проявлением которого являются такие малоспецифичные симптомы, как депрессия, слабость, расстройства сна и памяти. Суб-

клинический первичный гиперпаратиреоз встречается чаще, в основном в пожилом возрасте, и является крайне сложным для своевременной диагностики.

Лечение

При паратироме показано оперативное лечение. Сама по себе операция удаления паратиромы сравнительно недлительна, и 90% времени операции уходит на поиск опухоли. При явной клинической картине (висцеропатической, костной форме), подтвержденной убедительными лабораторными данными (гиперкальциемией, высоким уровнем интактного паратгормона), рекомендуют проведение оперативного вмешательства даже в отсутствие убедительных данных топической диагностики.

Операция абсолютно показана для спасения жизни больного при клинически очевидном гиперпаратиреозе и при первичном гиперпаратиреозе у молодых или соматически здоровых пациентов. При случайно выявленном бессимптомном первичном гиперпаратиреозе у пациентов в возрасте старше 50 лет вмешательство проводится:

- 1) при наличии прогрессирования остеопороза;
- 2) при уровне ионизированного кальция более 3-х ммоль/л (12 мг/дл), выраженной кальциурии (более 10 ммоль/сут или 400 мг/сут) или при наличии эпизодов тяжелой гиперкальциемии;
- 3) при наличии висцеральных осложнений первичного гиперпаратиреоза (фиброзного периостита, нефрокальциноза);
- 4) при показателе клиренса креатинина менее 30% от возрастной нормы.

Если принято решение не проводить оперативное вмешательство, пациенты должны получать достаточное количество жидкости, избегать гиподинамии и дегидратации. Им противопоказаны тиазидовые диуретики и сердечные гликозиды. Необходим контроль за уровнем артериального давления, пациенткам в постменопаузе целесообразно назначать лечение эстрогенами. Каждые 6 месяцев необходимо исследовать содержание кальция, креатинина плазмы, клиренса креатинина, уровень экскреции кальция. Ежегодно показаны УЗИ органов брюшной полости и костная денситометрия.

При гиперплазии паращитовидных желез показана тотальная паратироидэктомия с подсадкой удаленных желез в клетчатку

предплечья. После ликвидации гиперпаратиреоза длительно проводят лечение остеопороза.

Лечение гиперкальциемического криза при установленном гиперпаратиреозе проводится одновременно с подготовкой к операции. Первым этапом лечения является регидратация с введением около 2—4-х л изотонического раствора хлорида натрия (скорость введения около 1 л/ч), после чего начинают вводить внутривенно бисфосфонаты (памидронат или этидронат) на протяжении 4—24 ч. Рекомендованное ранее использование «петлевых» диуретиков (фуросемида) не должно проводиться на первом этапе лечения, так как при этом усугубляется внеклеточная потеря жидкости. Фуросемид вводят внутривенно после, как минимум, 30-минутной регидратации при тщательном контроле за уровнем электролитов. К числу наиболее безопасных препаратов относится кальцитонин. При кризе его рекомендуется вводить внутримышечно по 4—8 МЕ/кг каждые 6—12 ч. При уровне неорганического фосфора в сыворотке меньше 1 ммоль/л (норма для взрослых 1—1,5 ммоль/л) используют препараты, содержащие соли фосфора. Если гиперкальциемический криз развивается при остеолитических метастазах злокачественных опухолей, назначается цитостатик митрамицин. При гиперкальциемическом кризе, развившемся в результате передозировки препаратов витамина D, назначаются глюкокортикоиды. Если криз развился на фоне почечной недостаточности, показан гемодиализ с бескальциевым буфером.

2. Вторичный и третичный гиперпаратиреоз

Этиология

Как следует из классификации, основными причинами вторичного гиперпаратиреоза являются почечная недостаточность и болезни системы пищеварения. В соответствии с этим выделяют почечный и интестинальный вторичный гиперпаратиреоз.

В связи с широким использованием гемодиализа и увеличением продолжительности жизни больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) вторичный гиперпаратиреоз стал встречаться значительно чаще.

Патогенез

К моменту перевода пациентов на гемодиализ гистологические изменения той или иной степени в костной ткани имеются

у 90% пациентов. Развитие вторичного гиперпаратиреоза при хронической почечной недостаточности в первую очередь связано с нарушением образования в почках активного витамина D₃. Прогрессирующее увеличение плазменного уровня неорганического фосфора начинается уже при снижении скорости клубочковой фильтрации до 60 мл/мин и менее. Гипокальциемия стимулирует секрецию паратгормона паращитовидными железами. Почечная остеопатия представляет собой комбинацию остеомалации и повышенной костной резорбции в результате гиперпродукции паратгормона.

В основе патогенеза интестинальной формы ВГП лежит мальабсорбция кальция и витамина D, которая приводит к гиперстимуляции паращитовидных желез. У больных после гастрэктомии остеопатии встречаются примерно в 30% случаев. Пациенты после операции Бильрот-II и тотальной гастрэктомии имеют больший риск развития остеомалации, чем после операции Бильрот-I.

При заболеваниях печени развитие вторичного гиперпаратиреоза связано с нарушением превращения холекальциферола. Наиболее часто происходит при первичном билиарном циррозе. Патогенез третичного гиперпаратиреоза может быть связан с постепенным формированием автономии гиперфункционирующих паращитовидных желез с нарушением механизма обратной связи между уровнем кальция и избыточной продукцией паратгормона.

Клиника

В клинической картине вторичного и третичного гиперпаратиреоза обычно преобладают симптомы основного заболевания, чаще всего ХПН. Специфическими симптомами являются боли в костях, слабость в проксимальных отделах мышц, артралгии. Могут возникать спонтанные переломы и деформация скелета. Образование внекостных кальцинатов имеет различные клинические проявления. При кальцификации артерий могут развиваться ишемические изменения. На руках и ногах могут быть выявлены периартикулярные кальцинаты. Кальцификация конъюнктивы и роговицы в сочетании с рецидивирующим конъюнктивитом обозначается как синдром красного глаза.

Диагностика

При лабораторных исследованиях выявляются гиперфосфатемия, нормальное или несколько сниженное содержание кальция

в плазме крови, высокий уровень щелочной фосфатазы. Наиболее чувствительным маркером вторичного гиперпаратиреоза, в частности начинающейся почечной остеопатии, является повышение уровня интактного паратгормона в плазме крови.

Типичными рентгенологическими признаками вторичного гиперпаратиреоза являются субпериостальная и субхондральная резорбция костей кисти (акроостеолиз), а также локтевых и тазобедренных суставов.

Лечение и профилактика

При хронической почечной недостаточности профилактика остеопатии показана при повышении уровня неорганического фосфора в плазме более 1,5 ммоль/л. При этом назначают кальцийсодержащие препараты, связывающие фосфаты (кальция глюконат, лактат, цитрат), а также фосфатсвязывающие препараты алюминия. Кроме того, назначают препараты (рокальтрол) под контролем экскреции кальция с мочой, которая не должна превышать 300 мг в сутки. При третичном гиперпаратиреозе, когда формируется автономная аденома, в ряде случаев показано оперативное лечение.

ЛЕКЦИЯ № 15. Гипопаратиреоз

Гипопаратиреоз — заболевание, связанное с дефицитом паратгормона в результате выпадения или недостаточной функции паращитовидных желез, проявляющееся синдромом гипокальциемии. Гипопаратиреоз различного генеза встречается у 0,2—0,3% населения.

Классификация гипопаратиреоза

Существует следующая классификация.

1. Послеоперационный гипопаратиреоз.
2. Идиопатический (аутоиммунный) гипопаратиреоз:
 - 1) изолированный;
 - 2) в рамках аутоиммунного полигландулярного синдрома 1—10 типа.
3. Гипопаратиреоз как следствие повреждения околощитовидных желез в результате облучения, воздействия инфекционных факторов, при амилоидозе, кровоизлияниях в гормонально-неактивную опухоль железы.
4. Аплазия паращитовидных желез и тимуса.

Этиология

Наиболее частой формой является послеоперационный гипопаратиреоз. При этом он развивается не столько в результате полного удаления желез, сколько за счет нарушения их кровоснабжения в связи с возникновением фиброза клетчатки в зоне оперативного вмешательства.

У квалифицированных хирургов, оперирующих на щитовидной железе, число случаев развития послеоперационного гипопаратиреоза не должно превышать 2%, а при повторных операциях — 5—10%.

Спорадические формы идиопатического гипопаратиреоза встречаются, как правило, у молодых людей. Редким заболеванием, в рамках которого встречается гипопаратиреоз, является синдром Ди Джорджи (Di George). При этом синдроме агенезия паращитовидных желез сочетается с аплазией тимуса и врожденными поро-

ками сердца. Редкой причиной гипопаратиреоза является разрушение паращитовидных желез опухолевой инфильтрацией в области шеи, а также при гемохроматозе и амилоидозе.

У недоношенных детей встречается неонатальный транзиторный гипопаратиреоз, который связывают с недоразвитием паращитовидных желез. Функциональные формы гипопаратиреоза встречаются при длительно существующей гипомагниемии. Последняя развивается при мальабсорбции магния (при синдроме мальабсорбции, хронической алкоголизме), длительном лечении диуретиками.

Патогенез

Недостаток паратгормона приводит к повышению уровня фосфора в крови за счет снижения фосфатурического действия паратгормона на почки, а также к гипокальциемии, обусловленной снижением всасывания кальция в кишечнике, уменьшением его мобилизации из костей и недостаточной реабсорбцией в почечных канальцах.

Таким образом, отличительной особенностью гипокальциемии при гипопаратиреозе является ее сочетание с гиперфосфатемией. При других заболеваниях, протекающих с гипокальциемией (дефицит или резистентность к витамину D), развивается вторичный гиперпаратиреоз и, таким образом, гипофосфатемия.

Гипокальциемия и гиперфосфатемия приводят к универсальному нарушению проницаемости клеточных мембран и таким образом к повышению нервно-мышечной возбудимости и судорожной готовности, вегетативной лабильности, а также отложению солей кальция во внутренних органах и стенках крупных сосудов.

Клиника

Основные клинические проявления гипопаратиреоза обусловлены гипокальциемией и гиперфосфатемией, которые приводят к повышению нервно-мышечной возбудимости и общей вегетативной реактивности, повышенной судорожной активности.

Различают латентную и манифестную формы гипопаратиреоза.

Латентный гипопаратиреоз протекает без видимых внешних симптомов и клинически проявляется лишь при действии провоцирующих факторов или выявляется при специальном исследовании.

Классическими симптомами гипопаратиреоза являются тетанические судороги скелетной мускулатуры в сочетании с парестезиями и различными вегетативными расстройствами, а также трофические нарушения.

Судорожные сокращения скелетной мускулатуры (гипокальциемическая тетания) при идиопатической форме встречаются в 75% случаев, а при послеоперационной — в 40%. Парестезии и фибриллярные подергивания переходят в болезненные тонические судороги, протекающие при сохраненном сознании, симметрично вовлекающие сгибатели конечностей, лицевые мышцы («рука акушера», «конская стопа», «рыбий рот»), реже — разгибатели спины (опистотонус).

Симптомы Хвостека (сокращение мимической мускулатуры при постукивании в месте выхода (n. facialis) и Труссо (появление «руки акушера» через 2—3 мин после сдавления плеча манжеткой тонометра) являются классическими и часто встречающимися, но не специфичными симптомами гипопаратиреоза. Спазмы гладкой мускулатуры проявляются ларинго- и бронхоспазмом, дисфагией, рвотой, поносом, запором. Из вегетативных проявлений для гипопаратиреоза характерны жар, озноб, сердцебиения, боли в области сердца.

Эквивалентами тетанических судорог могут быть эпилептические припадки. В связи с этим пациентам нередко ошибочно устанавливается диагноз эпилепсии.

Специфические изменения ЭКГ при гипокальциемии отсутствуют; как правило, определяется удлинение интервалов Q—T.

У больных с гипопаратиреозом при офтальмологическом осмотре может быть выявлена катаракта, а при магниторезонансной томографии головы — кальцификация базальных ганглиев. Сама по себе кальцификация базальных ганглиев (болезнь Фара) является случайной находкой при компьютерной и магниторезонансной томографии у пожилых пациентов.

Кальцификация базальных ганглиев нередко клинически манифестирует экстрапирамидной симптоматикой с хореоатетозом или паркинсонизмом.

Другими трофическими нарушениями, часто встречающимися при гипопаратиреозе, являются нарушение роста волос и ногтей, дефекты зубной эмали, сухость кожи, остеосклероз.

Диагностика

Лабораторная диагностика базируется на выявлении гипокальциемии и гиперфосфатемии, которые при нормальном уровне креатинина и альбумина делают диагноз гипопаратиреоза весьма вероятным. Кроме того, при гипопаратиреозе выявляются гипомагниемия, гиперкальциурия, снижение экскреции с мочой фосфора и цАМФ, уменьшение плазменного уровня интактного паратгормона. В ответ на введение пациенту паратгормона при гипопаратиреозе экскреция фосфата с мочой десятикратно увеличивается (проба Элсворта—Ховарда).

Гипопаратиреоз дифференцируют с другими заболеваниями, протекающими с судорожным синдромом, а также с большой группой состояний и заболеваний, сопровождающихся гипокальциемией.

У всех доношенных новорожденных при развитии гипокальциемии необходимо исследовать уровень кальция в плазме крови у матери для исключения у нее субклинического гиперпаратиреоза. В этом случае гиперкальциемия у матери может приводить к подавлению функции паращитовидных желез у плода.

У пациентов, перенесших операцию на щитовидной железе, необходимо дифференцировать стойкий и преходящий гипопаратиреоз.

Причиной преходящего гипопаратиреоза, продолжительность которого, как правило, не превышает 4 недели, вероятно, являются обратимые нарушения кровоснабжения паращитовидных желез, а также высвобождение в кровь избытка кальцитонина.

Как при стойком, так и при преходящем послеоперационном гипопаратиреозе развивается гипокальциемия в сочетании с судорожным синдромом уже на первые-вторые сутки после операции.

Если после операции гипокальциемия в сочетании с отсутствием адекватного подъема уровня паратгормона сохраняется более 4—12 недель, можно говорить о развитии стойкого послеоперационного гипопаратиреоза.

До этого срока пациентам рекомендуется назначать монотерапию препаратами кальция и лишь при подтверждении стойкого гипопаратиреоза добавлять препараты витамина D.

Тяжелая гипокальциемия может развиваться при остром и обширном распаде больших клеточных масс. Типичными клиниче-

скими ситуациями, при которых это наблюдается, являются острый панкреонекроз, распад опухоли при успешной цитостатической терапии злокачественных опухолей, тяжелый рабдомиолиз после травм, тяжелых судорожных припадков, интоксикаций.

В данном случае, помимо тяжелой гипокальциемии, определяются гипофосфатемия, высокий уровень внутриклеточных ферментов (лактатдегидрогеназы, креатининкиназы) и мочевой кислоты, отмечается выраженный ацидоз.

Многие симптомы гипопаратиреоза могут встречаться при так называемой гипервентиляционной тетании. В связи с этим при первичной постановке диагноза идиопатического гипопаратиреоза целесообразно исследовать газовый состав крови.

Лечение

Лечение гипопаратиреоза подразделяется на купирование тетанического гипокальциемического криза и поддерживающую терапию.

Для купирования тетанического криза используется внутривенное введение 10—20 мл 10%-ного раствора глюконата кальция, в 10 мл которого содержится 90 мг элементарного кальция. Глюконат кальция рекомендуется вводить медленно, со скоростью не более 2 мл/мин.

При повышении уровня кальция в плазме крови до 2-х ммоль/л и более симптоматика обычно купируется. С особой осторожностью препараты кальция вводятся пациентам, получающим сердечные гликозиды; в этом случае внутривенное введение не рекомендуется.

Для хронической поддерживающей терапии гипопаратиреоза используются препараты кальция и витамина D. Вначале необходимо предпринять попытку назначения монотерапии препаратом кальция.

У многих пациентов таким образом удается достичь удовлетворительной компенсации заболевания, при этом не возникает проблем с возможными осложнениями терапии препаратами витамина D.

Из препаратов солей кальция возможно назначение глюконата, цитрата, лактата, хлорида и карбоната. При определении дозы препарата принципиальное значение имеет содержание элемен-

тарного кальция в той или иной соли. Так, 1 г элементарного кальция содержится в 2,5 г карбоната кальция, в 5 г цитрата кальция, 4 г хлорида кальция и 11 г глюконата кальция.

Обычная поддерживающая доза составляет 1,0—1,5 г элементарного кальция в сутки. При невозможности компенсации заболевания препаратами кальция дополнительно назначают препараты витамина D.

Контрольными параметрами при лечении гипопаратиреоза являются уровень кальция в плазме крови и уровень его экскреции с мочой.

ЛЕКЦИЯ № 16. Псевдогипопаратиреоз и псевдопсевдогипопаратиреоз

Псевдогипопаратиреоз (врожденная остеодистрофия Олбрайта) — редкий наследственный синдром, характеризующийся тканевой резистентностью к паратгормону, гипокальциемией, увеличением функции паращитовидных желез, низкорослостью и скелетными аномалиями (укорочение пястных и плюсневых костей).

Псевдогипопаратиреоз — первое эндокринное заболевание, на примере которого доказана возможность существования феномена нарушения тканевой чувствительности к гормону (эндогенному и экзогенно вводимому) при неизменном механизме его секреции и нормальном плазменном уровне.

Патогенетически выделяют псевдогиперпаратиреоз I (Ia, Ib, Ic) и II типов. Тип наследования псевдогипопаратиреоза до сих пор не выяснен. У лиц с остеодистрофией Олбрайта имеется делеция концевой части длинного плеча II хромосомы. Соотношение женщин и мужчин составляет 2 : 1.

При псевдогипопаратиреозе типа Ia обнаружено 50% снижение активности Gs-субъединицы аденилатциклазно-рецепторных комплексов паратгормона. Этот дефект характерен не только для почечных рецепторов паратгормона, но и для рецепторов других гормонов, что объясняет сочетание псевдогипопаратиреоза I типа с резистентностью к другим белковым гормонам (нефрогенный несахарный диабет, гипогликемический синдром).

Для псевдогипопаратиреоза типа Ia характерны фенотипические признаки, обозначаемые как остеодистрофия Олбрайта: лунообразное лицо, низкорослость, ожирение, укорочение IV и V плюсневых и пястных костей, гетеротопные подкожные кальцинаты и экзостозы. Часто отмечается умственная отсталость.

При псевдогипопаратиреозе типа Ib определяется нормальная активность Gs-субъединицы. Развитие псевдогипопаратиреоза связано с дефектом самого рецептора паратгормона. При псевдогипопаратиреозе типа Ic также определяется нормальная актив-

ность Gs-субъединицы, а дефект, наиболее вероятно, локализован на уровне каталитической субъединицы аденилатциклазы.

При псевдогипопаратиреозе II типа комплекс рецепторов паратгормона — аденилатциклаза функционирует нормально, но обнаруживается нарушение цАМФ-зависимого клеточного ответа на введение паратгормона. При экзогенном введении паратгормона обнаруживается адекватное повышение экскреции с мочой цАМФ, однако при этом отсутствует увеличение экскреции фосфата.

Псевдопсевдогипопаратиреоз является фенокопией псевдогипопаратиреоза без его биохимических маркеров. У больных имеются типичные изменения фенотипа (остеодистрофия Олбрайта), характерные для псевдогипопаратиреоза Ia, несмотря на нормальный уровень кальция в крови и нормальный ответ цАМФ на введение паратгормона (ПГ).

В основе диагностики псевдогипопаратиреоза лежат выявление положительного семейного анамнеза и обнаружение пороков развития, характерных для псевдогипопаратиреоза типа Ia в сочетании с биохимическими признаками гипопаратиреоза (гипокальциемией, гиперфосфатемией). При всех типах псевдогипопаратиреоза, кроме Ia и Ic, характерные фенотипические изменения (остеодистрофия Олбрайта) отсутствуют.

В большинстве случаев у пациентов с псевдогипопаратиреозом определяется повышенный уровень интактного паратгормона, что позволяет дифференцировать псевдогипопаратиреоз от гипопаратиреоза. Дифференцировать типы псевдогипопаратиреоза помогает проба с паратгормоном и определением экскреции цАМФ и фосфата.

Лечение всех видов псевдогипопаратиреоза подразумевает назначение препаратов витамина D в сочетании с препаратами кальция.

ЛЕКЦИЯ № 17. Остеопороз

Остеопороз — системное заболевание скелета, характеризующееся уменьшением массы кости в единице объема и расстройством микроархитектоники костной ткани, приводящим к повышению хрупкости костей и высокому риску их переломов.

Это определение в настоящее время является общепринятым, хотя с клинических позиций очевидно, что остеопороз в большинстве случаев вторичен по отношению к тому или иному заболеванию и, строго говоря, является синдромом.

Наряду с термином «остеопороз» при оценке заболеваний скелета используется термин «остеопения», имеющий двоякий смысл. Так как он используется для обозначения понятия «снижение минеральной плотности кости».

Согласно данным ВОЗ остеопороз как причина инвалидизации и смертности больных от переломов костей занимает 4-е место среди неинфекционных заболеваний, уступая лишь болезням сердечно-сосудистой системы, онкологической патологии и сахарному диабету. Это обусловлено широкой распространенностью остеопороза, его многофакторной природой, поздней диагностикой и несвоевременным началом лечения.

Остеопороз — одно из наиболее известных метаболических заболеваний скелета, плотность которого повышается с возрастом. Каждая третья женщина после наступления менопаузы и более половины всех лиц в возрасте 75—80 лет имеют остеопороз, последствия которого заключается в переломах тел позвонков и трубчатых костей, что определяет существенное увлечение заболеваемости, инвалидности и летальности среди лиц пожилого возраста. Около 20% больных с переломами шейки бедра умирают в течение 6 месяцев после перелома, а из оставшихся 50% становятся инвалидами. Частота переломов бедра является одним из показателей распространенности остеопороза.

Этиология и патогенез

Большинство форм остеопороза должны рассматриваться как симптоматические при целом ряде заболеваний. Так, в МКБ-10

различаются остеопороз с аномальными переломами костей и без аномальных переломов.

По морфологическим признакам выделяют трабекулярный, кортикальный и смешанный остеопороз, по метаболической активности — остеопороз с повышенным костным обменом, с низкой степенью метаболизма костной ткани и с нормальными показателями костного метаболизма. Скорость потери костного вещества может зависеть от многих факторов. При любом патологическом механизме масса костной ткани будет сбавляться, достигая некоторого порогового значения, после которого наступает стадия переломов.

При остеопорозе с высоким костным обменом высокая резорбция кости не компенсируется нормальным или повышенным костеобразованием, а при остеопорозе с низким костным обменом скорость резорбции кости нормальная или снижена, а темп костеобразования замедлен. И та, и иная формы могут обнаруживаться как разные этапы остеопоротического процесса у одного больного.

В патогенезе *постменопаузального остеопороза* пусковым фактором является эстрогенная недостаточность, резко ускоряющая потерю костной массы. Доказано наличие эстрогенных рецепторов на остеобластах, а дефицит эстрогенов способствует продукции остеобластами фактора, стимулирующего и дифференцировку, и активность остеокластов, что обуславливает повышенную резорбцию кости. Недостаток эстрогенов способствует снижению выделения кальцитонина и увеличенной оскутмости кости к резорбтивному влиянию паратиреоидного гормона, а также вторично обусловленному дефициту витамина D и снижению абсорбции кальция в кишечнике.

В патогенезе *сенильного остеопороза* наряду с дефицитом половых стероидов и кальцитонина большое значение придают негативному кальциевому балансу, обусловленному дефицитом витамина D, и сниженной абсорбции кальция в кишечнике, что в результате приводит к формированию повторного гиперпаратиреоза и повышенной резорбции костной ткани. Нарушение обмена витамина D объясняют как уменьшением инсоляции вследствие снижения пребывания на улице, так и нарушением образования активных форм из-за дефицита половых гормонов. Избыточная или недостаточная секреция большего количества

гормонов в любом возрасте ведет к остеопорозу. Примерами резкого преобладания резорбции костной ткани могут служить костная форма первичного гиперпаратиреоза и патология метаболизма костной ткани при тяжелом рецидивирующем течении тиреотоксикоза.

Избыток глюкокортикоидов при синдроме Кушинга подавляет костеобразование, при этом снижается всасывание кальция в кишечнике и повышается экскреция его почками, что создает отрицательный кальциевый баланс, приводит к вторичному гиперпаратиреозу и повышенной костной резорбции.

Механизм развития остеопороза при гипогонадизме у женщин в репродуктивном периоде сходен с таковым при постменопаузе. Снижение андрогенной функции у мужчин ведет к уменьшенному костеобразованию и формированию остеопороза с низким костным обменом.

Клиника

Характерными переломами для остеопороза могут быть переломы проксимальных отделов бедра, тел позвонков и дистальных отделов костей предплечья, хотя могут наблюдаться переломы любой локализации. Переломы тел позвонков являются одним из классических признаков остеопороза, а их последствия в виде болей в спине, расстройства функции и деформаций позвоночника обуславливают уровень нетрудоспособности и значимость этого вопроса для здравоохранения.

Распространенность данных переломов в России составила 11,8%. Почти в 50% случаев остеопороз протекает бессимптомно или малосимптомно и выявляется лишь при наличии переломов костей. Для постменопаузального, стероидного и гипогонадального остеопороза характерны преимущественные потери трабекулярной костной ткани и в соответствии с этим переломы тел позвонков, ребер и переломы лучевой кости в типичном месте (остеопороз I типа).

Преимущественное поражение кортикальной костной ткани присуще сенильному остеопорозу, гиперпаратиреозу и тиреотоксикозу (остеопороз II типа), при этом чаще встречаются переломы трубчатых костей и шейки бедра; но часты (особенно в старших возрастных группах) и переломы тел позвонков. Типичны жало-

бы на боли в спине, обостряющиеся после физической нагрузки, при длительном пребывании в одном положении. Эти боли пропадают после отдыха лежа. Выраженность болевого синдрома может быть различной не только у разных больных, но и у одного и того же пациента в разные этапы болезни.

При обследовании нужно обращать внимание на трансформацию осанки пациента, деформацию грудной клетки, уменьшение роста, формирование кожных складок на боковой поверхности грудной клетки, нарушения походки.

Диагностика

Диагностика остеопороза предполагает решение следующих задач:

- 1) выявление остеопении и переломов костей;
- 2) оценку уровня метаболизма в костной ткани (исследование биохимических или морфологических маркеров костной резорбции и костеобразования, а также показателей кальциевого обмена);
- 3) выяснение причин остеопении и дифференциальная диагностика с другими формами метаболических остеопатии.

Первичный остеопороз прежде всего дифференцируют с остеомалацией, костной формой первичного гиперпаратиреоза, остеопоротической формой болезни Педжета, миеломной болезнью и костными метастазами. Диагноз первичного остеопороза ставится после исключения перечисленных заболеваний.

Лечение

Основные задачи лечения остеопороза:

- 1) замедление или прекращение потери массы кости (в идеале ее прирост);
- 2) предотвращение новых переломов костей;
- 3) нормализация костного ремоделирования;
- 4) уменьшение болевого синдрома, расширение двигательной активности;
- 5) улучшение качества жизни пациента.

Нормализация костного ремоделирования (подавление повышенной костной резорбции или стимуляция костеобразования) является основой лечения. Лечение основного заболевания при

вторичном остеопорозе или отмена препаратов, отрицательно влияющих на метаболизм костной ткани, зачастую трудны в практической деятельности. Симптоматическая терапия является обязательной составной частью лечения.

Препараты для лечения остеопороза условно делятся на 3 группы:

- 1) преимущественно снижающие резорбцию костной ткани (эстрогены, кальцитонины, бисфосфонаты);
- 2) преимущественно усиливающие костеобразование (фториды, анаболические стероиды, андрогены, фрагменты синтетического паратгормона, гормон роста);
- 3) влияющие на оба процесса костного ремоделирования (активные метаболиты витамина D, оссеингидроксиапатитный комплекс, иприфлавон (остеохин)).

Выбор конкретного препарата определяется как формой остеопороза, так и преобладающей клинической симптоматикой. Кроме того, учитываются показания и противопоказания к тому или иному виду терапии.

При постменопаузальном остеопорозе, а также при остеопорозе другого генеза женщинам в постменопаузе при отсутствии противопоказаний назначается заместительная терапия эстрогенами (прогинова, циклопрогинова, климен, климакорм, ливиа, клиогест и пр.).

Лечение кальцитонином (микальциком) показано при постменопаузальном, стероидном, сенильном и идиопатическом остеопорозе, особенно при выраженном болевом синдроме. Продолжительность курса лечения кальцитонином в прерывистом режиме может составлять 2—5 лет. Лечение желательно сочетать с препаратами кальция, а также витамином D.

Бисфосфонаты (ксидифон, алендронат) показаны при лечении постменопаузального и сенильного остеопороза у лиц без выраженных нарушений функций желудочно-кишечного тракта.

Показанием к применению фторидов (фторида натрия, оссина, кореберона) служит остеопороз с низким уровнем костного обмена. Для предупреждения развития остеомалации (деминеализации) при лечении фторидами добавляют препараты кальция и витамина D. При применении фторидов относительно высока частота побочных эффектов (20—30%) в виде диспепсических явлений, глосситов и гингивитов, артралгий. Медленное развитие лечебного действия фторидов требует терпения от больного и врача.

Анаболические стероиды не имеют самостоятельного значения при лечении остеопороза, хотя часто включаются в схемы комплексного лечения.

Активные метаболиты витамина D применяются в дозе 0,5—1,0 мкг в день в течение нескольких лет. В качестве монотерапии они показаны при сенильном, стероидном и постменопаузальном остеопорозе; являются препаратами выбора при остеопении (1—3 мкг/сут), почечной остеодистрофии, реабилитации после удаления паратиром. Активные метаболиты используются и в комбинированной терапии совместно с эстрогенами, кальцитонином, бисфосфонатами, иприфлавоном, фторидами.

Побочные эффекты встречаются в 2—3% случаев и проявляются в виде диспепсических расстройств, слабости, сонливости, сухости во рту. Для предотвращения гиперкальциемии лечение желательно проводить в индивидуально подобранных дозах с контролем уровня кальция и креатинина в крови 1 раз в 2 месяца.

Иприфлавон (остеохин) — производное флавоноидов, синтезирующихся в папоротниках и цветущих растениях, усиливает костеобразование, снижает частоту новых переломов костей и оказывает умеренный анальгетический эффект в течение 12 месяцев применения.

Соли кальция самостоятельного значения в лечении остеопороза не имеют, но обязательно должны применяться в комплексе с другими средствами как основа патогенетической терапии, а также для первичной профилактики остеопороза.

Симптоматическая терапия подразумевает аналгезию, назначение корсетов, лечебную физкультуру. Боль в спине снижает двигательную активность пациента и качество его жизни.

Для уменьшения боли наряду с патогенетическими средствами используются анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства, а также миорелаксанты.

Корсеты абсолютно показаны при наличии компрессионных переломов тел позвонков и при тяжелом остеопорозе. Наиболее часто рекомендуют полужесткие корсеты и полукорсеты. Возможность атрофии мышц при ношении корсетов невелика и не подтверждается в работах последних лет. При выраженном болевом синдроме рекомендуется только дыхательная гимнастика, при уменьшении боли — изометрические упражнения.

В дальнейшем назначаются упражнения для мышц живота, спины, нижних и верхних конечностей. Затем присоединяют упражнения, проводимые в положении стоя, дозированную ходьбу, плавание. Массаж назначают не ранее 4—6 месяцев после начала медикаментозной терапии.

Профилактика

Первичная профилактика остеопороза подразумевает контроль за достаточным потреблением кальция в детском возрасте, в периоды беременности и лактации, достаточное пребывание на солнце пожилых людей, активный образ жизни и занятия физкультурой с умеренной физической нагрузкой, отказ от злоупотребления алкоголем и курением, от увлечения различными несбалансированными диетами и голоданием.

ЛЕКЦИЯ № 18. Гипоталамо-гипофизарные заболевания. Краниофарингиома

Гипоталамо-гипофизарные заболевания можно подразделить на заболевания с доказанным поражением собственно гипоталамуса, заболевания с предположительным гипоталамическим генезом, с гипоталамо-гипофизарным генезом и собственно гипофизарные поражения.

1. Краниофарингиома

Краниофарингиома — гипоталамическая опухоль, происходящая из остатков кармана Ратке (эпителиальное выпячивание задней стенки глотки зародыша, являющееся зачатком аденогипофиза), приводящая к гипофизарным нарушениям.

Патогенез

Развитие опухоли связано с нарушением эмбриональной дифференцировки клеток кармана Ратке. Опухоль может локализоваться в гипоталамусе, III желудочке, турецком седле и чаще имеет кистозное строение. Краниофарингиома является редким заболеванием, но самой частой супраселлярной опухолью у детей (5—10% опухолей головного мозга у детей).

Краниофарингиомы гормонально-неактивные опухоли, в основе клинических проявлений которых лежит механическое сдавливание окружающих структур головного мозга.

Клиника

В большинстве случаев краниофарингиома манифестирует в детском и юношеском возрасте. Как правило, имеется сочетание симптомов внутричерепной гипертензии (головная боль, тошнота, рвота), хиазмального синдрома (бitemпоральная гемианопсия, отек диска зрительного нерва, снижение остроты зрения) и эндокринно-обменного синдрома (задержка полового и физического развития, гипопитуитаризм). Развитие отека мозга или

пангипопитуитарной комы является показанием для экстренной госпитализации.

Диагностика

При гормональном исследовании определяется дефицит тропных гормонов гипофиза, возможна гиперпролактинемия. Рентгенологически в 80% случаев в опухоли выявляются кальцинаты. Методом визуализационной диагностики краниофарингиомы является МРТ-исследование.

Краниофарингиомы необходимо дифференцировать с другими заболеваниями, протекающими с задержкой полового и физического развития и гипопитуитаризмом, а также с другими опухолями гипофиза и головного мозга.

Лечение

Лечение показано хирургическое: удаление опухоли, возможно в комбинации с протонотерапией и стереотаксическим введением в опухоль радиоизотопов. При неполном удалении краниофарингиома имеет склонность к рецидивам. Восстановление детородной функции после удаления краниофарингиомы с помощью современных методов лечения принципиально возможно. Прогноз для жизни при краниофарингиоме достаточно серьезный, так как оперативное лечение не ликвидирует обменно-эндокринных расстройств, трудоспособность больного всегда остается ограниченной. При развившемся гипопитуитаризме заместительная терапия проводится пожизненно.

2. Другие гипоталамо-гипофизарные заболевания

Среди опухолей гипоталамической области, помимо краниофарингиомы, встречаются глиомы, гемангиомы, дисгерминомы, гамартомы, ганглио-невриномы, эпендимомы, медуллобластомы, липомы, нейробластомы, лимфомы, плазмочитомы, коллоидные и дермоидные кисты, саркомы.

В зависимости от локализации поражения отмечаются различной степени выраженности неврологическая симптоматика, нарушение гипофизарных функций, изменение поведения. В редких случаях, особенно в детском возрасте, гипоталамические поражения могут приводить не только к снижению, но и к активации аде-

ногипофизарных функций (например, появление гиперпролактинемии из-за «снятия» ингибирующего влияния дофамина на секрецию пролактина или преждевременное половое созревание вследствие потери нормальной рефрактерности к влиянию гонадотропинов).

Клиника

Клинические проявления этих поражений будут зависеть от возраста, в котором манифестировала опухоль, ее локализации и размеров. Наиболее яркими клиническими проявлениями служат гипогонадизм или преждевременное половое созревание (более 50% случаев), несахарный диабет (до 30% случаев), психические нарушения (треть всех случаев), примерно у трети больных — ожирение или гиперфагия, у 20% пациентов в качестве основных симптомов отмечаются сомнолесценция, анорексия, истощение, нарушение терморегуляции и, наконец, у 10% нарушена деятельность сфинктеров. Подходы к диагностике и лечению указанных опухолей аналогичны таковым при краниофарингиоме.

Опухолевые процессы гипоталамо-гипофизарной области нередко приходится дифференцировать с системными и генетическими поражениями.

Вовлечение в патологический процесс гипоталамуса возможно при диссеминированном специфическом или неспецифическом инфекционном процессе, а также при диссеминации системных заболеваний.

Как правило, явная клиническая картина гипопитуитаризма с выпадением той или иной функции или с развитием гиперпролактинемии формулируется скорее при хроническом диссеминированном процессе, в то время как при остром бактериальном поражении на первое место выступают общие системные признаки (интоксикация, нарушения деятельности ЦНС), а гипоталамические расстройства проявляются чаще синдромом неадекватной продукции вазопрессина.

Вероятность развития того или иного поражения зависит во многом от возраста. У новорожденных гипоталамус может пострадать в результате перинатального кровоизлияния или бактериального менингита, в возрасте нескольких месяцев возможно развитие гистиоцитоза, туберкулезный менингит может развиваться и у детей старшего возраста, могут быть лейкоэмические инфильтраты, а также энцефалиты. С 10 лет увеличивается вероятность по-

явления саркоидоза. Данные поражения возможны и в зрелом возрасте.

Множество заболеваний гипоталамуса, так же как и любые другие патологические процессы в супраселлярной области, могут привести к сдавлению ножки гипофиза с развитием синдрома изолированного гипофиза. Повреждение ножки гипофиза сопровождается характерным изменением секреции гипофизарных гормонов. У 80% больных развивается несахарный диабет, причем наиболее важным фактором его развития является высота повреждения ножки: чем ближе к гипоталамусу уровень повреждения, тем с большей вероятностью разовьется несахарный диабет.

При синдроме изолированного гипофиза прекращается секреция всех тропных гормонов гипофиза с развитием вторичного гипогонадизма, гипотиреоза, гипокортицизма, недостаточности гормона роста. Патогномоничным для синдрома изолированного гипофиза феноменом является гиперпролактинемия.

Лечение

Лечение больных с этим синдромом включает удаление обнаруженной опухоли, заместительную терапию несахарного диабета и пангипопитуитаризма.

ЛЕКЦИЯ № 19. Акромегалия и гигантизм

Акромегалия и гигантизм — нейроэндокринные синдромы, возникающие вследствие избыточной продукции или повышенной биологической активности гормона роста.

Эти два заболевания следует рассматривать как возрастные вариации одного и того же патологического процесса, конкретные клинические проявления которого определяются степенью завершенности остеогенеза.

У детей и подростков с незакончившимся ростом хроническая гиперпродукция гормона роста проявляется гигантизмом, характеризующимся чрезмерным, превышающим физиологические границы, сравнительно пропорциональным эпифизарным и периостальным ростом костей, увеличением мягких тканей и органов.

У взрослых, поскольку после окостенения эпифизарных хрящей дальнейший рост невозможен, развивается акромегалия. При данной патологии отмечается ускоренный рост тела, но не в длину, а в ширину за счет мягких тканей, что проявляется диспропорциональным периостальным ростом костей скелета, увеличением массы внутренних органов и характерным нарушением обмена веществ.

Этиология

Исходя из классической схемы гипоталамо-гипофизарной регуляции соматотропной функции можно выделить ряд возможных механизмов, способствующих ее гиперфункции и характерным клиническим проявлениям:

- 1) исходное нарушение регуляции на уровне гипоталамуса или вышележащих отделов центральной нервной системы, реализующееся в избыточном образовании соматолиберина или недостаточной секреции соматостатина;
- 2) первичное возникновение опухолевого процесса в гипофизе с нарушением гипоталамического контроля и автономной гиперсекрецией гормона роста или его активных форм;

3) увеличение образования и активности соматомединов, непосредственно влияющих на рост костно-суставного аппарата.

Наиболее частой причиной развития акромегалии и гигантизма является автономная продукция гормона роста аденомой гипофиза.

В большинстве случаев при акромегалии выявляется макроаденома. По своему происхождению соматотропиномы (опухоли из соматотрофов аденогипофиза) являются моноклональными опухолями, развивающимися в результате соматической мутации соматотрофов.

При акромегалии аденомы гипофиза, секретирующие гормон роста, выявляются в 99% случаев. Иммуногистохимически, помимо чистых соматотропных аденом (около 45%), выделяют смешанные пролактосоматотропиномы (около 30%). Остальные 25% аденом, кроме того, продуцируют другие аденогипофизарные гормоны (ТТГ, ЛГ, ФСГ).

Эктопированная продукция гормона роста с развитием акромегалии встречается редко при раке легкого, молочной железы, опухолях поджелудочной железы и яичников.

Патогенез

Изменения в органах при акромегалии сводятся к их истинной гипертрофии и гиперплазии (спланхномегалии), что связано с преимущественным разрастанием мезенхимальных тканей. Увеличены паренхима и строма всех внутренних органов (легких, сердца, печени, поджелудочной железы, кишечника, селезенки). С прогрессированием заболевания в связи с пролиферацией соединительной ткани во всех органах происходят склеротические изменения, сопровождающиеся прогрессирующим развитием их недостаточности. Параллельно отмечается повышение риска возникновения доброкачественных и злокачественных новообразований во всех тканях и органах, включая и эндокринные.

Клиника

В большинстве случаев акромегалия развивается в возрасте от 30 до 50 лет, чаще встречается у женщин, поскольку как сама беременность, так и ее нефизиологическое прерывание являются факторами, активирующими соматотропную функцию. Подавляющее большинство случаев гигантизма и акромегалии спора-

лично. Акромегалия встречается с частотой 3—4 случая на 1 млн населения.

Клинически акромегалия проявляется увеличением кистей, стоп, изменением внешности, нарушениями углеводного обмена, менструального цикла и другими симптомами.

Синдром внутричерепной гипертензии: повышение внутричерепного давления или компрессия диафрагмы турецкого седла растущей опухолью обуславливает развитие головных болей при акромегалии. В последнем случае головные боли носят наиболее упорный характер, доводя больного до исступления.

Синдромы, связанные с действием избытка гормона роста на органы и ткани, проявляются прогрессирующим патологическим увеличением линейного роста и размеров тела, кистей, стоп, носа, нижней челюсти, из-за чего больные вынуждены часто менять обувь, перчатки. Изменение внешности, проявляющееся огрубением черт лица, связано с увеличением надбровных дуг, скуловых костей, нижней челюсти. Отмечается гипертрофия мягких тканей лица (носа, губ, ушей).

Увеличение нижней челюсти ведет к изменению прикуса за счет расхождения межзубных промежутков. Язык увеличен (макроглоссия), на нем видны отпечатки зубов.

Увеличение количества и повышение функциональной активности потовых желез ведут к значительной потливости. Активация и гипертрофия сальных желез, утолщение кожи приводят к ее характерному виду (она становится плотной, утолщенной, с глубокими складками, более выраженными на волосистой части головы). В области кожных складок и местах повышенного трения отмечается гиперпигментация. Нередко выявляется гипертрихоз.

Влияние гормона роста на мышцы и внутренние органы на начальных этапах заболевания малозаметно, а порой, особенно у спортсменов и лиц физического труда, воспринимается позитивно, поскольку увеличиваются работоспособность и физическая активность, но по мере прогрессирования заболевания мышечные волокна дегенерируют (из-за пролиферации соединительной ткани и относительного отставания роста кровеносных сосудов от увеличения массы), обуславливая нарастающую слабость, прогрессирующее снижение работоспособности.

Из-за нарушения кровоснабжения и склерозирования гипертрофированных внутренних органов развивается легочная и сердечная недостаточность, являющаяся причиной гибели больных.

Синдром апноэ во сне развивается у 80% больных с акромегалией. Это связано с разрастанием мягких тканей верхних дыхательных путей и поражением дыхательных центров. Некомпенсированная длительная гиперпродукция гормона роста приводит к развитию концентрической гипертрофии миокарда, которая сменяется гипертрофической миокардиодистрофией, а в запущенных случаях заболевания она переходит в дилатационную, что ведет к прогрессирующей сердечной недостаточности.

Синдром репродуктивных расстройств, связанный с сопутствующей гиперпродукцией пролактина либо с пролактоподобными эффектами гормона роста, проявляется нарушением менструального цикла вплоть до аменореи, а также часто галактореей у женщин, импотенцией у мужчин.

Синдром эндокринных расстройств, связанный с влиянием гормона роста на различные виды обмена, а также с изменением деятельности других желез внутренней секреции, проявляется нарушением толерантности к глюкозе и явным сахарным диабетом, изменением фосфорно-кальциевого обмена, нарушением жирового обмена, выявляется увеличение щитовидной железы. По мере прогрессирования роста опухоли развивается клиническая картина гипоталамо-гипофизарной недостаточности, включающая формирование вторичного гипотиреоза, гипокортицизма, гипогонадизма.

Синдром нарушения функции черепных нервов: хиазмальный синдром (битемпоральная гемианопсия, сужение полей зрения); изменения на глазном дне включают отек и атрофию диска зрительного нерва; компрессия гипоталамуса и нарушение ликвородинамики ведут к появлению сонливости, иногда к полиурии, могут быть подъемы температуры, эпилептиформный синдром, anosmia, ptosis, двоение, снижение чувствительности кожи лица, снижение слуха.

Диагностика

В основе лабораторной диагностики акромегалии лежит исследование уровня гормона роста. У многих больных он резко повышен, и в этом случае при развернутой клинической картине диагноз можно считать установленным. Однако у ряда больных уровень гормона роста лишь слегка повышен или соответствует нормальному (0,5—5,0 нг/мл). В связи с этим был предложен ряд функциональных проб. Глюкозотолерантный тест подразумевает

исследование плазменного уровня гормона роста исходно, а также в пробах крови каждые 30 мин на протяжении 2,5–3-х ч после введения 75 г глюкозы. В норме при нагрузке глюкозой уровень гормона роста снижается. В активной фазе акромегалии уровень гормона роста не уменьшается ниже 2-х нг/мл или выявляется парадоксальное повышение уровня гормона роста. В 60% случаев при акромегалии через 30–60 мин после введения тиролиберина (500 мкг внутривенно) определяется патологическое увеличение уровня гормона роста (на 50–100% от исходного и более). В норме какая-либо реакция на тиролиберин отсутствует.

При клинически манифестной и гормонально подтвержденной акромегалии топическая диагностика аденомы гипофиза затруднений, как правило, не представляет. При макроаденоме выявляются характерные изменения на краниограмме; методом выбора визуализации аденомы является МРТ-исследование.

Лечение

Целью лечения акромегалии являются ликвидация автономной гиперпродукции гормона роста, нормализация уровня ИРФ-1 в крови и отсутствие повышения плазменного уровня гормона роста в глюкозотолерантном тесте (75 г глюкозы) выше 1 нг/мл. Указанные критерии соответствуют ремиссии заболевания. Эта цель достигается удалением опухоли гипофиза или редукцией опухолевой массы.

Методом выбора при лечении больных с акромегалией является трансфеноидальное удаление аденомы гипофиза. При микроаденомах в 85% случаев уровень гормона роста после операции возвращается к норме. В случае небольших инкапсулированных аденом оперативное лечение, как правило, приводит к стойкой ремиссии заболевания. При макроаденомах полное излечение после первой операции достигается в 30% случаев. Наихудший прогноз имеют опухоли с экстраселлярным ростом. С помощью протонотерапии на область гипофиза у большинства пациентов удается достичь снижения уровня гормона роста через 1 год после проведения курса лечения. Тем не менее через 10 лет после протонотерапии у 70% больных спонтанный уровень гормона роста в среднем не превышает 10 нг/мл.

Для медикаментозной терапии, которая может рассматриваться лишь как временная или паллиативная, в настоящее время используются дофаминомиметики и аналоги соматостатина.

При лечении дофаминомиметиками (бромокриптием, парлоделем) у 54% пациентов наблюдается снижение уровня гормона роста ниже 10 нг/мл, и лишь у 20% — ниже 5 нг/мл. Уменьшение размеров опухоли отмечается не более чем у 20% пациентов. Значительно более эффективно лечение длительно действующими аналогами соматостатина (октреотидом, сандостатином). У 90% пациентов при этом определяется снижение уровня ГР, у 53% больных уровень ГР снижается ниже 5 нг/мл. Имеются данные, свидетельствующие о большем проценте радикально проведенных аденомэктомий в случае, если операции предшествовало лечение октреотидом.

ЛЕКЦИЯ № 20. Пангипопитуитаризм

Гипоталамо-гипофизарная недостаточность (пангипопитуитаризм) — клинический синдром, развивающийся в результате деструкции аденогипофиза с последующим стойким снижением продукции тропных гормонов и нарушением деятельности периферических эндокринных желез.

Одной из форм гипоталамо-гипофизарной недостаточности является болезнь Симмондса, под которой подразумевают послеродовой септико-эмболический некроз АГ, приводящий к тяжелой кахексии и инволюции органов и тканей. Болезнь Шиена — наиболее часто встречающийся и более доброкачественно текущий вариант послеродового пангипопитуитаризма.

Этиология. Наиболее частой причиной гипопитуитаризма являются нарушения кровообращения в гипоталамо-гипофизарной области (кровоизлияние, ишемия), развивающиеся после родов, осложненных массивной (более 1 л) кровопотерей, тромбоэмболиями, сепсисом.

Гипертрофия передней доли гипофиза во время беременности, сменяющаяся ее инволюцией после родов, способствует тому, что все перечисленные осложнения ведут к нарушению кровообращения в гипофизе, ангиоспазмам, гипоксии и некрозу.

Повторные и частые беременности и роды как факторы функционального напряжения гипофиза предрасполагают к развитию гипопитуитаризма. Ишемические изменения в гипофизе, хотя и редко, могут возникать у мужчин после желудочно-кишечных, носовых кровотечений. В последние годы гипоталамо-гипофизарную недостаточность у женщин с тяжелым токсикозом во второй половине беременности в ряде случаев связывают с развитием аутоиммунного процесса в гипофизе — лимфоцитарного гипофизита.

Более редкими причинами пангипопитуитаризма являются опухоли гипоталамо-гипофизарной области, метастазы опухолей в гипоталамо-гипофизарную область, травмы (тяжелая травма головы с отрывом ножки гипофиза, облучение и оперативные вме-

шательства на гипофизе), гранулематозные процессы (саркоидоз, эозинофильная гранулема, сифилис).

Патогенез

В основе патогенеза пангипопитуитаризма лежит дефицит тропных гормонов и гормона роста. В зависимости от локализации, обширности и интенсивности деструктивного процесса выпадение или снижение гормонообразования в гипофизе может быть равномерным и полным (пангипопитуитаризм) или частичным, при котором сохраняется продукция одного или нескольких гормонов.

Хотя некротические процессы в гипофизе отмечены в 1,1—8,8% всех аутопсий, частичная гормональная недостаточность развивается при поражении 60—70% передней доли, а пангипопитуитаризм — при поражении 90% и более. Что приводит к развитию вторичной гипофункции надпочечников, а также щитовидной и половых желез.

Более редко при одновременном вовлечении в патологический процесс задней доли или ножки гипофиза возможно снижение уровня вазопрессина с развитием несахарного диабета.

Снижение продукции гормона роста с его универсальным влиянием на белковый синтез приводит к прогрессирующей атрофии гладкой и скелетной мускулатуры и внутренних органов (спланхномикрии). Выраженное снижение массы тела наступает примерно у 25% больных. Выпадение продукции пролактина приводит к алактации. При парциальном гипопитуитаризме наиболее часто страдают гонадотропная и соматотропная функции, значительно реже нарушается продукция АКТГ и ТТГ.

Клиника

Проявления пангипопитуитаризма определяются скоростью развития и объемом (сохранение отдельных тройных функций) деструкции аденогипофиза.

Заболевание встречается значительно чаще (65%) у женщин молодого и среднего возраста (20—40 лет), но известны случаи заболевания и в пожилом, и в более раннем возрасте. Описано развитие синдрома Шиена у девочки 12 лет после ювенильного маточного кровотечения. В большинстве случаев заболевание развивается медленно, в течение нескольких лет.

Чаще первыми снижаются соматотропная и гонадотропная активность, затем тиреотропная и адренокортикотропная функции. Иногда в клинической картине доминирует нарастающая потеря массы тела, в среднем составляющая 2—6 кг в месяц, при тяжелом течении достигающая 25—30 кг. Истощение обычно равномерное, мышцы атрофируются, внутренние органы уменьшаются в объеме.

Характерны изменения кожных покровов: истончение и сухость придают коже вид папиросной бумаги, отмечаются сморщивание, шелушение в сочетании с бледно-желтушной, восковидной окраской. Исчезают волосы в подмышечных впадинах и на лобке. Общий вид больных достаточно своеобразный. Иногда на фоне общей бледности появляются участки грязно-землистой пигментации на лице и в естественных складках кожи, акроцианоз. В результате снижения синтеза меланина депигментируются соски и кожа в области промежности.

Потоотделение и секреция сальных желез ослабевают. Развиваются ломкость и выпадение волос, их раннее поседение, декальцинация костей, атрофируется нижняя челюсть, разрушаются и выпадают зубы. Быстро нарастают явления маразма и старческой инволюции.

Характерны резчайшая общая слабость, апатия, адинамия вплоть до полной обездвиженности, гипотермия, ортостатический коллапс и коматозное состояние, которые без специфической терапии приводят к гибели больного.

Уменьшение продукции тиреотропного гормона ведет к быстрому или постепенному развитию гипотиреоза. Возникают зябкость, сонливость, вялость, адинамия, снижается умственная и физическая активность. Урежается число сердечных сокращений, тоны сердца становятся глухими, артериальное давление снижается. Развиваются атония желудочно-кишечного тракта и запор.

Задержка жидкости, характерная для гипотиреоза, у больных с гипопитуитаризмом проявляется по-разному. При выраженном истощении отеков обычно нет, а у больных с преобладанием симптомов гипогонадизма и гипотиреоза при отсутствии дефицита АКТГ большой потери массы тела, как правило, не бывает.

Одно из ведущих мест в клинической симптоматике занимают расстройства половой сферы, вызываемые снижением или пол-

ным выпадением гонадотропной регуляции половых желез. Половые нарушения нередко предшествуют появлению всех других симптомов. Утрачивается половое влечение, снижается потенция. Наружные и внутренние половые органы постепенно атрофируются. В вагинальных мазках отсутствуют признаки эстрогенной активности. У женщин прекращается менструация, грудные железы уменьшаются в объеме. При развитии заболевания после родов характерны алактация и аменорея (менструации не возобновляются). В редких случаях затяжного и стертого течения болезни менструальный цикл хотя и нарушается, но сохраняется и даже возможна беременность. У мужчин исчезают вторичные половые признаки (лобковое, подмышечное оволосение, усы, борода), атрофируются яички, предстательная железа, семенные пузырьки, половой член. В результате канальцевой и интерстициальной недостаточности яичек возникает олигозооспермия и снижается уровень тестостерона.

Острая аденогипофизарная недостаточность (гипофизарная кома) представляет собой сочетание острой надпочечниковой недостаточности и гипотиреоидной комы.

Диагностика

В типичных случаях диагностика пангипопитуитаризма не представляет затруднений. Появление после осложненных родов или в связи с другой причиной комплекса симптомов недостаточности коры надпочечников, щитовидной и половых желез свидетельствует в пользу гипоталамо-гипофизарной недостаточности. При тяжелых формах (при болезни Симмондса) доминируют потеря массы тела, атрофия мышц, кожи, подкожной клетчатки, выпадение волос, гипотермия, гипотензия, остеопороз, апатия, психический маразм.

При болезни Шиена клиническая картина развивается постепенно, в ряде случаев достигая манифестной стадии спустя многие годы после родов, проявляясь выпадением не всех, а отдельных аденогипофизарных функций.

В типичном случае обнаруживается синдром «7 А» (аменорея, алактация, потеря аксиллярного оволосения, депигментация ареол, бледность и гипотрофия кожи, апатия, адинамия).

У больных с вялотекущим заболеванием диагноз ставится поздно, хотя отсутствие лактации после родов, осложненных геморра-

гией, длительное снижение трудоспособности и нарушения менструальной функции должны наводить на мысль о гипопитуитаризме.

Частыми лабораторными находками при гипопитуитаризме являются гипохромная и нормохромная анемия, особенно при выраженном гипотиреозе, иногда лейкопения с эозинофилией и лимфоцитозом. Уровень глюкозы в крови низкий, гликемическая кривая с нагрузкой глюкозой уплощена. Содержание холестерина в крови повышено.

При гормональном исследовании определяется сочетание низких уровней гормонов периферических эндокринных желез (T_4 , тестостерона, эстрадиола, суточной экскреции свободного кортизола с мочой) со сниженными или низкими уровнями тропных гормонов и гормона роста.

Для уточнения резервов гипофизарных гормонов показаны стимулирующие тесты с релизинг-гормонами (тиролиберин, гонадотропин-релизинг-гормон). При вторичном (в отличие от первичного) гипокортицизме (аддисонова болезнь) выпадения секреции минералокортикоидов не происходит, поскольку секреция последних регулируется преимущественно независимо от влияния АКТГ. Однако при длительном дефиците АКТГ, который, кроме секреторного, оказывает на кору надпочечника и трофическое действие, помимо пучковой и сетчатой зоны, атрофия может подвергнуться и клубочковая зона коры надпочечников, чему будут соответствовать снижение плазменного уровня альдостерона и увеличение активности ренина в плазме крови. Для диагностики вторичного гипокортицизма используется проба с АКТГ в сочетании с определением уровня АКТГ в плазме, а также пробы с метирапоном и с инсулиновой гипогликемией.

Лечение

При пангипопитуитаризме лечение должно быть направлено на возмещение гормональной недостаточности и, если возможно, на устранение причины заболевания. Опухоль или киста, обуславливающая деструктивные процессы в гипофизе или гипоталамусе, подлежит радикальному лечению (хирургическому, лучевому).

Заместительную гормональную терапию начинают с компенсации вторичного гипокортицизма препаратами кортикостероидов. Назначение тиреоидных гормонов до компенсации гипокортицизма может привести к развитию острой надпочечниковой

недостаточности. Недостаточность половых желез компенсируется с помощью эстрогенов и прогестинов у женщин, препаратов андрогенного действия у мужчин.

После предварительного лечения половыми гормонами и уменьшения атрофических процессов в половых органах в том случае, если желательна восстановление фертильности, назначают гонадотропины.

Тиреоидная недостаточность ликвидируется препаратами тиреоидных гормонов. Лечение начинают с L-тироксина в суточной дозе 12,5—25 мкг с последующим увеличением. В связи с нарушением соматотропной функции больным с гипоталамо-гипофизарной недостаточностью показано назначение гормона роста. Лечение при гипопитуитарной коме аналогично таковому при острой надпочечниковой недостаточности.

ЛЕКЦИЯ № 21. Соматотропная недостаточность

Этиология

Соматотропная недостаточность (недостаточность гормона роста) встречается при большом числе заболеваний и синдромов. По этиологии выделяют врожденный и приобретенный, а также органический и идиопатический дефицит гормона роста.

В наиболее распространенной форме соматотропная недостаточность проявляется синдромом нанизма. Нанизм — клинический синдром, характеризующийся резким отставанием в росте и физическом развитии, связанный с абсолютным или относительным дефицитом гормона роста.

У большинства больных возникает патология регуляции и секреции других гипофизарных гормонов, как правило, имеются нарушения секреции ФСГ, ЛГ, ТТГ, что сопровождается различными сочетаниями эндокринных и обменных нарушений (пангипопитуитарный нанизм).

К людям карликового роста относят мужчин, имеющих рост ниже 130 см, и женщин — ниже 120 см. Наименьший описанный рост карлика составил 38 см.

Большинство форм соматотропной недостаточности являются генетическими, при этом чаще имеется первичная патология гипоталамического характера, а недостаточность гормонов передней доли гипофиза — это вторичное явление.

Выделены генетические формы нанизма с изолированным дефектом гормона роста при делеции гена гормона роста и с биологической неактивностью гормона роста в связи с мутацией этого гена. Нанизм, обусловленный периферической тканевой нечувствительностью к гормону роста, связан с дефицитом соматомединов или дефектом рецепторов к гормону роста.

Причинами гипофизарного нанизма могут быть недоразвитие или аплазия гипофиза, его дистопия, кистозная дегенерация, атрофия или сдавление опухолью (краниофарингиомой, хромо-

фобной аденомой, менингиомой, глиомой), травма центральной нервной системы внутриутробного, родового или постнатального периода.

К недостаточности продукции гормона роста ведут опухоли аденогипофиза, гипоталамуса, интраселлярные кисты и краниофарингиомы.

При этом происходит сдавление гипофизарной ткани со сморщиванием, дегенерацией и инволюцией железистых клеток, в том числе соматотрофов со снижением уровня секреции гормона роста.

Имеют значение инфекционные и токсические повреждения ЦНС в раннем детском возрасте. Внутриутробные поражения плода могут привести к «нанизму с рождения», так называемому церебральному примордиальному нанизму.

Этим термином объединяется группа заболеваний, куда входят нанизм Сильвера с гемиасимметрией тела и высоким уровнем гонадотропинов, врожденный нанизм Расселла.

Тяжелые хронические соматические заболевания нередко сопровождаются выраженной низкорослостью, например гломерулонефрит, при котором азотемия прямо влияет на печеночные клетки, снижая синтез соматомединов; цирроз печени.

Изменения внутренних органов при карликовости сводятся к истончению костей, задержке дифференцировки и окостенения скелета.

Внутренние органы гипопластичны, мышцы и подкожная жировая клетчатка развиты слабо. При изолированной недостаточности гормона роста морфологические изменения в гипофизе обнаруживаются редко.

В течение длительного периода времени абсолютный или относительный дефицит гормона роста расценивался как проблема исключительно детской эндокринологии, а основной целью назначения заместительной терапии являлось достижение социально приемлемого роста.

Дефицит гормона роста, впервые возникший во взрослом возрасте, встречается с частотой 1 : 10 000. Наиболее частыми причинами его являются аденомы гипофиза либо другие опухоли sellarной области, последствия лечебных мероприятий по поводу указанных новообразований (операций, лучевой терапии).

Клиника

Основными признаками нанизма являются резкое отставание в росте и физическом развитии. Пренатальная задержка роста характерна для детей с внутриутробной задержкой роста с генетическими синдромами, хромосомной патологией, наследственным дефицитом гормона роста вследствие делеции гена гормона роста.

Дети с классической соматотропной недостаточностью рождаются с нормальной массой и длиной тела и начинают отставать в развитии с 2—4-летнего возраста. Для объяснения этого феномена допускают, что до 2—4-х лет пролактин может давать у детей эффект, подобный гормону роста.

Ряд работ опровергает эти представления, указывая на то, что некоторое отставание в росте отмечается уже после рождения.

Для детей с органическим генезом дефицита гормона роста (при краниофарингиоме, черепно-мозговой травме) характерны более поздние сроки проявления дефицита роста, после 5—6-летнего возраста.

При идиопатическом дефиците гормона роста выявляется высокая частота перинатальной патологии: асфиксия, респираторный дистресс-синдром, гипогликемические состояния.

В семейном анамнезе детей с конституциональной задержкой роста и пубертата, с которой необходимо дифференцировать соматотропную недостаточность, в большинстве случаев удается выявить аналогичные случаи низкорослости у одного из родителей.

При идиопатическом гипофизарном нанизме на фоне отставания в росте отмечаются нормальные пропорции тела ребенка.

У нелеченых взрослых отмечаются детские пропорции тела. Черты лица мелкие («кукольное лицо»), переносица западает. Кожа бледная, с желтоватым оттенком, сухая, иногда наблюдается цианоз, мраморность кожи.

У нелеченых больных рано появляются «старообразность», истончение и морщинистость кожи (геродерма), что связано с недостаточностью анаболического действия гормона роста и замедленной сменой клеточных генераций.

Распределение подкожной жировой клетчатки колеблется от истощения до ожирения. Вторичное оволосение чаще отсутствует. Мышечная система развита слабо. У мальчиков, как правило, имеется микропенис.

Половое развитие задержано и наступает в сроки, когда костный возраст ребенка достигает пубертатного уровня. Значительная доля детей с дефицитом гормона роста имеет сопутствующий дефицит гонадотропинов.

Диагностика

Основными методами клинической диагностики задержки роста являются антропометрия и сопоставление ее результатов с перцентильными таблицами.

На основании динамического наблюдения строятся кривые роста. У детей с дефицитом гормона роста скорость роста не превышает 4 см в год. Для исключения различных скелетных дисплазий (ахондроплазии, гипохондроплазии) целесообразно оценивать пропорции тела.

При оценке рентгенограммы кистей и лучезапястных суставов определяется так называемый костный возраст, при этом для гипофизарного нанизма характерна значительная задержка окостенения. Кроме того, у отдельных больных отмечается деструкция наиболее травмируемых при статической нагрузке участков скелета — головок бедренных костей с развитием асептического остеохондроза.

При рентгенографии черепа при гипофизарном нанизме, как правило, выявляют неизменные размеры турецкого седла, но оно часто сохраняет детскую форму «стоячего овала», имеет широкую («ювенильную») спинку.

МРТ-исследование головного мозга показано при любом подозрении на внутрочерепную патологию. Для диагностики гипофизарного нанизма ведущим является изучение соматотропной функции.

Однократное определение уровня гормона роста в крови для диагностики соматотропной недостаточности значения не имеет вследствие эпизодического характера секреции гормона роста и возможности получения низких, а в ряде случаев и нулевых базальных значений гормона роста даже у здоровых детей. Для скринингового исследования приемлемо определение экскреции гормона роста с мочой.

В клинической практике наиболее широко используются стимулирующие тесты с инсулином, клонидином, аргинином и ряд других.

Дефицит гормона роста у взрослых сопровождается нарушением всех видов обмена веществ и обширной клинической симптоматикой. Отмечается увеличение содержания триглицеридов, общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, снижение липолиза.

Развивается ожирение преимущественно по висцеральному типу. Нарушение синтеза белка приводит к уменьшению массы и силы скелетной мускулатуры, отмечается миокардиодистрофия со снижением фракции сердечного выброса. Наблюдается нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность. Нередки гипогликемические состояния. Одним из наиболее ярких проявлений заболевания являются изменения психики. Отмечаются склонность к депрессиям, тревожные состояния, повышенная утомляемость, плохое общее самочувствие, нарушение эмоциональных реакций, тенденция к социальной изоляции.

Снижение фибринолитической активности крови, нарушения липидного спектра, приводящие к развитию атеросклероза, а также изменение структуры и функции сердечной мышцы являются причинами двукратного повышения уровня смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с пангипопитуитаризмом, получающих заместительную терапию, не предусматривающую назначение гормона роста.

На фоне дефицита соматотропина развивается снижение костной массы за счет ускорения костной резорбции, что приводит к увеличению частоты переломов. Одним из наиболее ценных исследований в диагностике соматотропной недостаточности является определение уровня ИРФ-1 и ИРФ-2, а также соматомединсвязывающего протеина.

Эти исследования лежат в основе диагностики карликовости и других состояний, относящихся к группе периферической резистентности к действию гормона роста. Наиболее информативным и простым исследованием является определение плазменного уровня ИРФ-1. При его снижении проводят стимулирующие пробы с инсулином, клофелином, аргинином, соматолиберином.

Лечение

В основе патогенетической терапии гипофизарного нанизма лежит заместительная терапия препаратами гормона роста. Препаратом выбора является генно-инженерный человеческий гормон роста. Реко-

мендуемая стандартная доза гормона роста при лечении классического дефицита гормона роста — 0,07—0,1 ЕД/кг массы тела на инъекцию ежедневно подкожно в 20:00—22:00 ч.

Перспективным направлением терапии периферической резистентности к гормону роста является лечение рекомбинантным ИФР-1.

Если дефицит гормона роста развился в рамках пангипопитуитаризма, кроме того, назначается заместительная терапия гипотиреоза, гипокортицизма, гипогонадизма, несахарного диабета.

Для лечения соматотропной недостаточности у взрослых рекомендуемые дозы генно-инженерного человеческого гормона роста составляют от 0,125 ЕД/кг (начальная доза) до 0,25 ЕД/кг (максимальная доза).

Оптимальная поддерживающая доза подбирается индивидуально на основании исследования динамики ИФР-1. Вопрос об общей продолжительности терапии гормона роста в настоящее время остается открытым.

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИЯ № 1. Болезни щитовидной железы.

Диффузный токсический зоб 3

ЛЕКЦИЯ № 2. Болезни щитовидной железы.

Осложнения диффузного токсического зоба 11

1. Тиреотоксический криз 11

2. Эндокринная офтальмопатия 12

3. Претибиальная микседема 14

ЛЕКЦИЯ № 3. Болезни щитовидной железы. Гипотиреоз 15

1. Гипотиреоз 15

2. Врожденный гипотиреоз 21

ЛЕКЦИЯ № 4. Болезни щитовидной железы.

Тиреоидиты 24

1. Острый гнойный тиреоидит 24

2. Острый негнойный тиреоидит 25

3. Подострый тиреоидит 25

4. Аутоиммунный (лимфоцитарный) тиреоидит 27

5. Послеродовой тиреоидит	28
6. Хронический фиброзный инвазивный тиреоидит Риделя	29
7. Хронические специфические тиреоидиты	30
ЛЕКЦИЯ № 5. Сахарный диабет	31
ЛЕКЦИЯ № 6. Лечение сахарного диабета	47
1. Инсулинотерапия	49
2. Таблетированные сахаропонижающие препараты ...	56
ЛЕКЦИЯ № 7. Осложнения сахарного диабета.	
Кетоацидоз	64
ЛЕКЦИЯ № 8. Гиперосмолярная кома	72
ЛЕКЦИЯ № 9. Лактацидоз	
и гиперлактацидемическая кома	77
ЛЕКЦИЯ № 10. Гипогликемия	
и гипогликемическая кома	81
ЛЕКЦИЯ № 11. Поздние осложнения сахарного диабета	87
1. Диабетическая нефропатия	87
2. Диабетическая ретинопатия	91
3. Диабетическая невропатия	93

4. Синдром диабетической стопы	97
ЛЕКЦИЯ № 12. Синдром Иценко—Кушинга	102
ЛЕКЦИЯ № 13. Несахарный диабет	105
ЛЕКЦИЯ № 14. Патология фосфорно-кальциевого обмена, паращитовидных желез и костного метаболизма. Гиперпаратиреоз	108
1. Первичный гиперпаратиреоз	110
2. Вторичный и третичный гиперпаратиреоз	117
ЛЕКЦИЯ № 15. Гипопаратиреоз	120
ЛЕКЦИЯ № 16. Псевдогипопаратиреоз и псевдопсевдогипопаратиреоз	126
ЛЕКЦИЯ № 17. Остеопороз	128
ЛЕКЦИЯ № 18. Гипоталамо-гипофизарные заболевания. Краниофарингиома	135
1. Краниофарингиома	135
2. Другие гипоталамо-гипофизарные заболевания	136
ЛЕКЦИЯ № 19. Акромегалия и гигантизм	139
ЛЕКЦИЯ № 20. Пангипопитуитаризм	145
ЛЕКЦИЯ № 21. Соматотропная недостаточность	151

Дроздов А. А., Дроздова М. В.

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
КОНСПЕКТ ЛЕКЦИЙ

Завредакцией медицинской литературы: *О. С. Рослякова*

Корректор: *Г. А. Серикова*

Выпускающий редактор: *М. Ю. Алферова*

Формат: 84 × 108/32

Гарнитура: «Ньютон»