

**Ю.И. Строев, Л.П. Чурилов**

# ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ПОДРОСТКОВ

**Под редакцией  
профессора А. Ш. Зайчика**



Ю.И. Строев, Л.П. Чурилов

# ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ПОДРОСТКОВ

Под редакцией профессора А.Ш. Зайчика

ЭЛБИ-СПБ  
Санкт-Петербург  
2004

УДК-616.43.-053.-6 ББК-

P733. 415

**ISBN 5-93979-105-0**

**Ю. И. Строев, Л. П. Чурилов.** Под ред. А. Ш. Зайчика. Эндокринология подростков. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2004 — 384 с: ил.

Настоящее руководство является плодом многолетнего творческого содружества клинициста-эндокринолога и патофизиолога. В нем в высоконаучной и одновременно доступной форме излагаются современные представления о нейроэндокринной регуляции функций человеческого организма, в частности, организма подростка.

В руководстве впервые сформулировано представление о подростковом возрасте как о сенситивно-критическом периоде онтогенеза эндокринной системы человеческого организма. В нем приведены современные воззрения на этиологию и патогенез различных эндокринных заболеваний, которые могут возникать у подростков, с подробным освещением их клиники, возможных осложнений, диагностики, лечения, профилактики, диспансеризации и экспертных вопросов. Материал изложен междисциплинарно и затрагивает смежные вопросы подростковой психологии, сексологии, гигиены, диететики и пр. Руководство богато иллюстрировано схемами, таблицами, рисунками и многочисленными клиническими примерами собственных наблюдений авторов, помогающими лучшему восприятию и запоминанию изложенного материала.

Руководство предназначается подростковым врачам, эндокринологам, врачам других специальностей, связанных с проблемами нейроэндокринной патологии, и может представлять интерес для студентов и аспирантов медицинских вузов и биологических факультетов университетов. Рисунков- 98, таблиц-17, библиография -496 названий.

Рецензент: профессор кафедры подростковой медицины и валеологии СПб МАЛО, доктор медицинских наук В. П. Медведев.

#### **RESUME**

*Stroyev Yu.L., Churilov L.P. "The Endocrinology of the Adolescents". - SPb: ELBI- SPbSU, 2004. - 380 pp.*

The manual is created in co-authorship of a clinician endocrinologist and pathophysiological and devoted to the neuroendocrine regulation of the adolescent organism and its disorders.

The adolescence is originally regarded by the authors as postnatal sensitive critical period in the ontogenesis of the endocrine system. The book contains a comprehensive review of modern views on etiology and pathogenesis of the endocrine disorders. The book covers the manifestation, differential diagnosis, complications, treatment, prevention as well as labor and conscription expertise in all endocrine disorders characteristic for adolescents or specific for this age group.

Due to interdisciplinary approach the text is not limited with Adolescent Medicine only. The book gives to the reader a possibility to penetrate into related areas of Adolescent Psychology, Sexology, Nutrition Science, Hygiene etc. Physiology and Biochemistry of hormonal regulation as regards to the adolescence are also briefly reminded. The monograph is illustrated with 98 figures including colored ones, contains 17 tables and numerous case history abstracts from the clinical practice of the authors. Bibliography consists of 495 references. The manual is addressed to adolescent physicians, pediatricians, family doctors, endocrinologists, neurologists, and conscription board medical experts. Book also is useful for medical and biological students and postgraduates.

**ISBN 5-93979-105-0**

Издательство ООО «ЭЛБИ-СПб».  
ИД № 01520 от 14.04.00.  
СПб., Лабораторный пр., 23.  
245-48-29  
322-92-57  
E-mail: [aas@elbi.spb.su](mailto:aas@elbi.spb.su)

Подписано в печать 10.08.2004. Отпечатано в ООО «Ресурс».  
Формат 60х90/8. СПб., Гапсальская ул., д. 1, лит.А.  
Печать офсетная.  
Гарнитура Times.  
Объем 48 пл.  
Тираж 2000 экз. Заказ № 475.

© Строев Ю. И.  
© Чурилов Л. П.  
© А Ш Зайчик  
© ЭЛБИ-СПб

# Содержание

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	7
ПРЕДИСЛОВИЕ .....	8

## Часть 1

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЮВЕНИЛЬНОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ .....	9
Гормоны — основные биорегуляторы развивающегося организма .....	9
Метаболизм гормонов .....	12
БИОСИНТЕЗ ГОРМОНОВ .....	12
Пептидные гормоны .....	12
Стероидные гормоны .....	14
Гормоны — производные тирозина .....	15
ХРАНЕНИЕ И ВЫДЕЛЕНИЕ ГОРМОНОВ .....	15
ТРАНСПОРТ ГОРМОНОВ .....	18
ИНАКТИВАЦИЯ ГОРМОНОВ .....	19
МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНОВ И ВАЖНЕЙШИЕ ПРИНЦИПЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ: ПЕРМИССИВНОСТЬ И СЕРВОКОНТРОЛЬ .....	20
Судьба гормонального сигнала в клетке .....	23
Типовые нарушения эндокринной регуляции .....	28
Подростковый возраст — сенситивно-критический период онтогенеза эндокринной системы ....	33

## Часть 2

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ У ПОДРОСТКОВ .....	37
Гипоталамо-гипофизарный нейросекреторный комплекс в норме и патологии .....	38
Заболевания гипоталамуса и гипофиза у подростков .....	54
НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ .....	54
Регуляция ростовых и анаболических процессов в различные периоды онтогенеза .....	60
ГИГАНТИЗМ И АКРОМЕГАЛИЯ .....	63
ГИПОФИЗАРНЫЙ ГИГАНТИЗМ .....	64
АКРОМЕГАЛИЯ .....	68
ГИПОФИЗАРНЫЙ НАНИЗМ .....	72
ГИПОТАЛАМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА (ОЖИРЕНИЕ С РОЗОВЫМИ СТРИЯМИ) .....	79
СИНДРОМ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ .....	87
НЕЙРОГЕННЫЕ АНОРЕКСИЯ И БУЛИМИЯ .....	97
Патофизиология надпочечных желез .....	105
Основные заболевания надпочечников в подростковом периоде .....	114
ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ .....	114



СИНДРОМ И БОЛЕЗНЬ ИЦЕНКО-КУШИНГА .....	118
ВРОЖДЕННЫЙ АДРЕНОГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ.....	128
РЕДКИЕ ФОРМЫ ПАРЦИАЛЬНОГО ГИПОКОРТИЦИЗМА У ПОДРОСТКОВ .....	134
ОСТРАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ .....	134
ХРОНИЧЕСКАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ.....	138
ФЕОХРОМОЦИТОМА.....	149
<b>Клиническая патофизиология щитовидной железы .....</b>	<b>160</b>
ЭУТИРОИДНЫЙ ЗОБ ПОДРОСТКОВ .....	169
ДИФфуЗНЫЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ .....	172
НОВООБРАЗОВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....	185
ТОКСИЧЕСКАЯ АДЕНОМА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....	185
РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	188
ТИРОИДИТЫ.....	193
ОСТРЫЙ ТИРОИДИТ .....	193
ПОДОСТРЫЙ ТИРОИДИТ .....	196
АУТОИММУННЫЙ ТИРОИДИТ .....	199
Гипотироз.....	210
ЭНДЕМИЧЕСКИЙ ЗОБ .....	219
<b>Заболевания, обусловленные нарушением кальций-фосфор-магниевого обмена у подростков .....</b>	<b>227</b>
<b>Типовые нарушения кальций-фосфат-магниевого обмена.....</b>	<b>236</b>
<b>Нарушения, сопровождаемые гипокальциемией — гиперфосфатемией.....</b>	<b>236</b>
ГИПОПАРАТИРОЗ.....	238
<b>Нарушения, сопровождаемые гиперкальциемией — гипофосфатемией.....</b>	<b>250</b>
ГИПЕРПАРАТИРОЗ.....	251
<b>Метаболические нарушения и костная ткань: остеопороз подростков .....</b>	<b>260</b>
<b>Регуляция синтеза и секреции гормонов островков Лангерганса.....</b>	<b>274</b>
ИНСУЛИНОМА.....	276
ГЛЮКАГОНОМА.....	281
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ .....	285
<b>Нарушения полового созревания.....</b>	<b>315</b>
МЕХАНИЗМЫ ПОЛОВОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ .....	315
ИСТИННЫЙ ГЕРМАФРОДИТИЗМ.....	318
ЛОЖНЫЙ ГЕРМАФРОДИТИЗМ .....	320
Мужской псевдогермафродитизм .....	320
Женский псевдогермафродитизм .....	323
<b>Нарушения регуляции функций половых желез.....</b>	<b>324</b>
МУЖСКОЙ ГИПОГОНАДИЗМ .....	336
МУЖСКОЙ ГИПЕРГОНАДИЗМ .....	339
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЯИЧНИКОВ .....	340
ЗАДЕРЖКА ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ .....	346
ЮНОШЕСКАЯ ГИНЕКОМАСТИЯ .....	354

<b>ПРИЛОЖЕНИЯ</b>	<b>358</b>
1. Нормальные концентрации гормонов, их метаболитов и некоторые биохимические показатели в крови и в моче здоровых лиц	358
2. Половая формула	359
3. Последовательность развития вторичных половых признаков у юношей	359
4. Стадии полового развития у девушек и юношей	360
5. Оценка вторичных половых признаков у девушек	360
6. Последовательность полового созревания у девушек	360
7. Динамика показателей гонадотропных и половых гормонов в сыворотке крови здоровых лиц мужского пола в процессе полового развития	361
8. Динамика показателей гонадотропных и половых гормонов в сыворотке крови здоровых лиц женского пола в процессе полового развития	361
9. Номограмма для вычисления площади поверхности тела по росту и весу	362
10. Сроки окостенения кисти у детей и подростков	363
11. Содержание соматомедина С в сыворотке крови в различные возрастные периоды	363
<b>Список литературы</b>	<b>364</b>

## Список сокращений

АДГ - антидиуретический гормон АКТГ -  
адренокортикотропный гормон АМФ -  
аденозинмонофосфорная кислота АПУД - захват  
и декарбоксилирование аминных  
предшественников ВИП - вазоактивный  
интестинальный полипептид ВМК -  
ванилилминдальная кислота ГАМК - гамма-  
аминомасляная кислота ГГНСК- гипоталамо-  
гипофизарный нейросекре-  
торный комплекс ГЗТ - гиперчувствительность  
замедленного типа ГКГС - главный комплекс  
гистосовместимости ГКГС-1 - белки первого  
класса главного комплекса гистосовместимости  
ГКГС-2 - белки второго класса главного комплек-  
са гистосовместимости ГНТ -  
гиперчувствительность немедленного типа ГТТ -  
глюкозо-толерантный тест (проба на толе-  
рантность к глюкозе) ДНЭС - диффузная  
(дисперсная) нейроэндокрин-  
ная система ЖИП - желудочный ингибирующий  
полипептид ИЗСД - инсулинзависимый сахарный  
диабет ИЛ - интерлейкины  
ИНСД - инсулиннезависимый сахарный диабет  
ИРФ - инсулиноподобный фактор роста ИФ -  
ингибитинг-фактор ИФА -  
иммунофлуоресцентный анализ ИФН -  
интерферон  
КРИА - коммуникативно-регуляторный интегри-  
рующий аппарат КРФ - кортикотропин-рилизинг  
фактор КС - кортикостероиды 17- КС - 17-  
кортикостероиды КТГ - компьютерная  
томография ЛГ - лютеинизирующий гормон ЛПГ  
- липотропный гормон

ЛПНП - липопротейды низкой плотности  
ЛПОНП - липопротейды очень низкой плотности  
МО - минутный объем  
МРТ - магнитно-резонансная томография  
МСГ - меланоцитостимулирующий гормон  
HbAl<sub>c</sub> -гликозилированный (пикированный) ге-  
моглобин  
НЭЖК- незатерифицированные жирные кислоты  
ОКС - оксикортикостероиды  
17-ОКС- 17-оксикортикостероиды  
ОПС - общее периферическое сосудистое сопро-  
тивление  
ОЦК - объем циркулирующей крови  
ПВЯ - паравентрикулярное ядро  
ПОМК - проопиомеланокортин  
ПРЛ - пролактин  
РИА - радиоиммунологический анализ  
РФ - рилизинг-фактор  
СД - сахарный диабет  
СКВ - системная красная волчанка  
СОЯ - супраоптическое ядро  
СТГ - соматотропный гормон (соматотропин,  
гормон роста)  
Т<sub>3</sub>-трийодтиронин (лиотиронин)  
Т<sub>4</sub>-тетрайодтиронин (тироксин)  
ТТГ - тиротропный гормон  
ТФР - тромбоцитарный фактор роста  
ФИО - фактор некроза опухолей  
ФСГ - фолликулостимулирующий гормон  
ХГ - хорионический гонадотропин  
ц-АМФ - циклический аденозинмонофосфат  
ЦИК - циркулирующие иммунные комплексы  
ЭДТА - этилендиаминтетраацетат  
ЭКГ - электрокардиограмма  
ЭЭГ - электроэнцефалограмма

# ОТ РЕДАКТОРА

Организация надлежащей медицинской помощи подросткам — это не только залог их гар-

Метаболические основы многих недугов, сокращающих продолжительность жизни и отрицательно влияющих на ее качество в пожилом возрасте, складываются именно в юности. Примерами могут служить атеросклероз, ожирение, артериальная гипертензия, остеопороз и многие другие. Зачастую именно подростковый врач, наблюдая пациента в период бурных гормонально-метаболических изменений, сталкивается с корнями патологических процессов, горькие плоды которых пожинают терапия и гериатрия.

Казалось бы, проблеме охраны здоровья подростков нужно уделять не меньше внимания, чем детскому населению страны. Однако в практической медицине существует своеобразная «подростковая брешь», которая является причиной несовершенства оказания лечебной и профилактической помощи подросткам.

Основатели подростковой медицины охарактеризовали подростков как «угнетённую касту человечества» (**Рутенбург Э. С.**, 1977). Ломка стереотипов детства, несоответствие темпов и сроков физического и социального созревания, формирование жизненных установок, обретение целей, а порой и страстей, встраивание нового активного индивида во взрослый мир провоцируют в подростковом периоде частые и сильные стрессы. Диктуемое этим своеобразие психосоциальных ситуаций, в которых живут подростки, может считаться дополнительным фактором риска многих эндокринопатий.

Эндокринология понимается в современной медицине широко — как наука о гормональной регуляции клеточных функций и её нарушениях, а не просто как учение о железах внутренней секреции и их болезнях. В связи с этим многие заболевания, относящиеся к сфере терапии, хирургии, педиатрии, неврологии и других клинических дисциплин у взрослых и особенно у подростков имеют эндокринную подоплёку.

По данным **С. В. Алексеева** с соавт. (1999), уровень распространенности эндокринной патологии среди подростков в 5 раз выше, чем среди всего населения России. Подростки, как никакая другая группа населения, нуждаются в специализированной эндокринологической службе, которая могла бы охватывать все аспекты эндокринопатий, включая проблемы гинекологического, андрологического и сексуального характера, а не только помощь при сахарном диабете и тиропатиях.

В медвузах России до сих пор нет не только специальных кафедр подростковых болезней, но даже учебников или пособий для студентов по подростковой патологии. С учетом последних достижений медицинской науки и практики, а также многолетнего личного опыта авторы подготовили первое руководство специально по эндокринологии подросткового периода.

Данное руководство состоит из двух разделов. В первом разделе подробно освещаются новейшие представления о теоретических основах эндокринологии подростков. Второй раздел посвящен частной подростковой эндокринологии, то есть тем эндокринным заболеваниям, которые характерны или могут возникать у подростков и по-особому протекают в этом возрастном периоде.

Книга будет представлять определенный интерес не только для организаторов подросткового здравоохранения, подростковых и семейных врачей, эндокринологов, терапевтов, врачей призывных комиссий, но и для студентов медицинских и биологических факультетов, а также для системы последипломного образования по эндокринологии, терапии и педиатрии.

# ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЮВЕНИЛЬНОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

## Гормоны — основные биорегуляторы развивающегося организма

Гормоны — это органические сигнальные молекулы *беспроводникового системного* действия. Они распознаются рецепторами и влияют на экспрессию генов и активность ферментов в клетках-мишенях на удалении от места своей продукции. Гормоны не являются ни катализаторами, как энзимы, ни коферментами, как витамины, ни пластико-энергетическим сырьем, как нутриенты.

Э. Г. Старлинг образно называл гормоны *вестниками*. Их роль — информационная, поскольку в зависимости от своего взаимодействия с рецепторами и от состояния клеток-мишеней в контексте других сигнальных эффектов они включают и выключают на генетическом уровне определенные клеточные программы или модулируют эпигенетически эффективность их осуществления. *Нейротрансмиттеры* (например, *ацетилхолин*) в отличие от гормонов действуют только в пределах синапсов, куда попадают по проводникам, а *аутокоиды* (например, производные арахидоновой кислоты) действуют зонально и инактивируются в очаге своей продукции (рис. 1).

Приведённые градации относительно, так как одна и та же молекула в разных ситуациях может выступать в любой из этих трёх ипостасей, примером чего служат катехоламины, в частности, норадреналин. Нередко гормоны распространяются лишь в пределах ограниченной циркуляторной сети. Так происходит с гипоталамическими либеринами и статинами, а также с многими гормонами желудочно-кишечного тракта, которые предохраняются от системного распространения, так как инкретируются в портальные системы, снабжённые собирающими сосудами между двумя капиллярными сетями. Такой гормон попадает в кровь в пределах первой капиллярной сети (например, в гипоталамусе, клубочках почек или непарных органах брюшной полости) и с высоким сродством связывается рецепторами клеток, снабжаемых вторичной капиллярной сетью (например, в гипофизе, в районе петли Генле в почках или в печени).

В отношении обмена веществ, клеточной пролиферации, роста тканей, их дифференцировки, созревания и долговременных адаптивных реакций гормоны служат основными регуляторами, определяющими направленность и эффективность этих процессов. Нейротрансмиттеры в своих воздействиях на эти стороны жизнедеятельности или зависят от регулирующих эффектов гормонов, или даже опосредуют свои влияния через гормоносекретирующие клетки. Ценными особенностями гормональной регуляции являются ее беспороговый принцип и большое разнообразие пермисивных взаимодействий гормонов, исключаяющее господство стереотипии.

В то же время проводниковая нервная регуляция, осуществляемая на основе пороговых стереотипных отве-

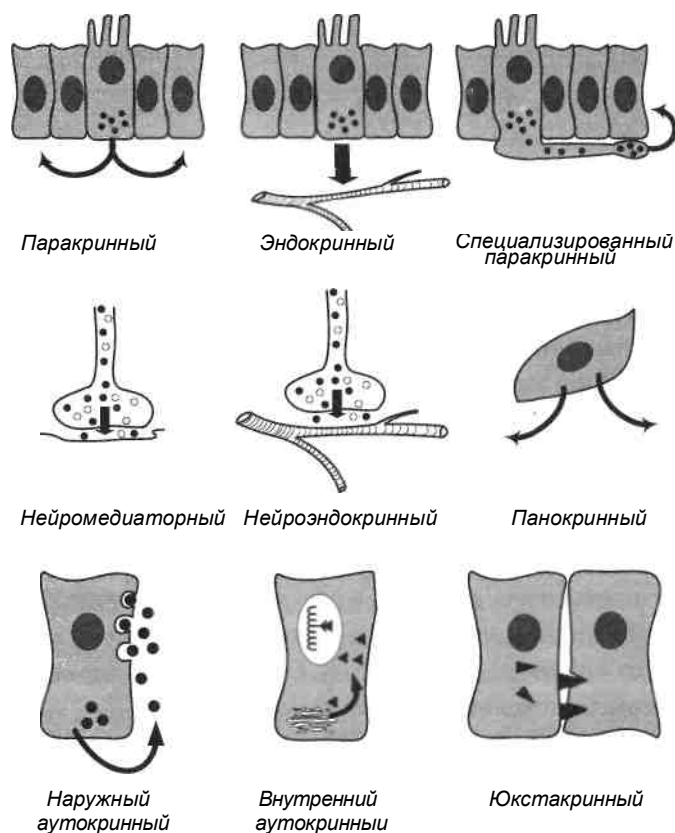


Рис. 1. Различные типы химических регуляторных взаимодействий между клетками (по Дж. Докрею, К. Р. Хопкинсу, 1982)

тов, играет приоритетную роль в управлении движением, в сборе афферентной информации, а также в регуляции быстрых типовых реакций на различные стимулы.

Классическим примером ключевой роли гормонов как регуляторов онтогенеза служит наступление метаморфоза у головастика под влиянием *тироксина* и *трийодтиронина*.

Гормональная, нервная, а также иммунная регуляции клеточных функций неразрывно связаны между собой (**Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П.**, 1999, 2001). Примерами могут служить необратимое нарушение развития центральной нервной системы при врождённом гипотирозе\* (*болезнь Фэггё*), а также наличие секреторной иннервации у многих эндокринных желёз (эпифиза, мозгового вещества надпочечников, щитовидной железы, островков Лангерганса). В XVIII столетии далеко опередивший своё время французский врач **Теофиль де Бордю** (1775) высказал гениальную догадку о том, что *все органы посылают в кровь свои специфические химические сигналы, управляя жизнедеятельностью тела. Он писал: «Каждый орган служит фабрикой и лабораторией специфического гуморального агента, который по приготовлении и приобретении индивидуально присущих ему свойств возвращается в кровь. Кровь обладает специфическими свойствами, приобретёнными в органах, через которые она проходит. Каждый орган посылает в нее свою эманацию... Таким образом, кровь несет в своем потоке экстракты всех органов, необходимые для жизни целостного организма...».*

К 1844 году развитие анатомии обеспечило **И. Мюллера** достаточным количеством фактов, чтобы сделать обобщение о делении желез на органы, занятые внешней и внутренней секрецией. Последние, по мнению этого немецкого учёного, всегда лишены выводных протоков и посылают секрет в кровь и/или в лимфу. В разряд их, по **Й. Мюллеру**, попали не только щитовидная железа или надпочечники, но и селезёнка, лимфоузлы, печень и т.д. Характерно, что классики той эпохи не выделяли какие-то особые молекулы исключительно как сигналы, а рассматривали любое химическое вещество, которым «железа» обогащает кровь, как «инкрет». Например, **К. Бернар** (1857) характеризовал глюкозу как инкрет печени.

Первым химически идентифицированным гормоном был *адреналин* мозгового вещества надпочечников (**Такаминэ Ж.**, 1901). Само понятие «*гормон*» не-

многим позже ввел первооткрыватель *секретина* **Э.Г. Старлинг** (1905), определив его как «*вещество, вырабатываемое в одной части организма и переносимое кровью или лимфой к какой-либо другой части, функция которой вследствие этого изменяется*».

Чуть позже **Н. Ленде** (1909) ввел термины «*эндокринология*» и «*эндокринные железы*», и концепция гормональной регуляции после более чем 230-летнего существования добилась, наконец, полноправного положения в клинической и экспериментальной медицине.

Строго говоря, генетические программы гормонообразования имеются в каждой клетке. Развитие в XX веке точных и чувствительных иммуноконкурентных методов определения содержания гормонов (радиоиммунологического, а позже — иммуноферментного) позволило доказать, что гормоны не обязательно являются продуктами анатомически обособленных эндокринных желёз. Эндокринная железа может представлять собой отдельный орган (например, щитовидная железа) или часть более сложного органа (например, островки Лангерганса поджелудочной железы).

Более того, хотя выделение гормонов системного или дистантного действия в кровь и лимфу (эндокринная сигнализация) присуще не каждой клетке, но оно и не сосредоточено только лишь в особых образованиях, как полагал **Й. Мюллер**. Гормон может быть продуктом расположенных в разных органах и тканях групп клеток и отдельных клеток так называемой *диффузной (дисперсной) эндокринной системы*.

Ещё в 1938 г. гистолог **Ф. Фейртер** сформулировал понятие о *диффузных эндокринных клетках* желудочно-кишечного тракта. Подобные клетки были обнаружены позже и во многих других органах.

Обобщая подобные данные, **А. Дж. Э. Пирс** (1968) выдвинул концепцию *АПУД-системы* и назвал подобные диффузные эндокриноциты «апудоцитами» (от англ. *APUD — amine precursor uptake and decarboxylation* — захват и декарбоксилирование аминных предшественников). Он имел в виду, что эти клетки способны к синтезу гормонов — производных аминокислот. Большая часть клеток *АПУД-системы* \* \* \* происходит из нервного гребня. Многие клетки энтодермального и мезенхимального происхождения могут под влиянием внешних стимулов приобретать свойства *АПУД-клеток*. Все эти клетки способны накапливать триптофан, гистидин и тирозин и превращать их путем декарбоксилирования в медиаторы (*серотонин, дофамин и гистамин*). Впослед-

\* Современный, более широкий по значению термин — диффузная нейроэндокринная система (ДНЭС — DNES).

\* С 1985 г. Международным конгрессом эндокринологов рекомендовано применять медицинские термины с корнем «*тиро*» вместо ранее употреблявшегося «*тирео*».



ствии оказалось, что им присуща и продукция аминов, и выработка регуляторных пептидов, причём часто (вопреки догме «одна клетка — один гормон») — в пределах одного клеточного типа. Так, В-клетки островков Лангерганса выделяют и инсулин, и ГАМК. Все эти клетки, имеющие черты как эндокриноцитов, так и паранейронов, обладают маркерами последних: хромогранином А, ферментами декарбоксилазой и нейрон-специфической енолазой и, по существу, являются нейроэндокринными (Малашхия Ю.А. с соавт., 1990). Первоначально А. Дж. Э. Пирс постулировал, что все они расселяются по организму из нейроэктодермы нервного гребешка, но позже А. Эндрю (1981) доказала, что диффузные эндокриноциты могут иметь также и энтодермальное, и мезодермальное происхождение.

Еще в 1928 г. М. Шеррер открыл явление нейросекреции и описал гормональную активность нейронов гипоталамуса. Таким образом, им были заложены представления о нейросекреции. Принципиальное значение имело неожиданное наблюдение, что практически все пептидные гормоны, первоначально найденные в желудочно-кишечном тракте (*гастрин, вещество Р, холецистокинин, вазоактивный интестинальный полипептид, инсулин, глюкагон* и другие) содержатся также и в центральной нервной системе. И, напротив, некоторые, первично открытые в ней нейропептиды (*соматостатин, нейротензин, эндогенные опиаты* и пр.), позже были найдены как инкреторные продукты диффузных эндокриноцитов кишечника и островков Лангерганса. Более того, выяснилось, что эти пептиды, будучи гормонами в желудочно-кишечном тракте, служат нейротрансмиттерами в пептидэргических системах мозга или выделяются в безимпульсном режиме после антидромного распространения по афферентным нервным проводникам теми же нейронами, которые оперируют и аминными нейромедиаторами (Докрей Г. Дж., 1978; Поляк Дж. 1978, Блум С. М., 1977).

В настоящее время считают, что одни и те же сигнальные молекулы служат в мозге глобальным средством химического кодирования тех форм нейронной активности, которые связаны с отдельными древнейшими функциями (половым и пищевым поведением, поддержанием водно-электролитного баланса, позитивным и негативным подкреплением, памятью), а в других органах (например, в желудочно-кишечном тракте) используются локально как паракринные аутокоиды или гормоны. Более того, по У. Кэннону и А. Розенблюту (1951), антидромное распространение и секреция афферентными нервами таких нейропептидных гормонов служит реальной основой явления «нервной трофики». В насто-

ящее время развитие учения о нейропептидах привело к демистификации понятия «нервная трофика», которое трактуется, по существу, как эндокринная функция нейроцитов. А. Дж. Э. Пирс (1977) прямо заключил, что «аудоциты продуцируют пептиды, действующие и как гормоны, и как нейромедиаторы. Они действуют как эффекторы третьего звена, поддерживая или модулируя функции соматических и вегетативных нейронов, служа фактически трофическими субстанциями как для нейронов, так и для соматических клеток». Вышеизложенные факты привели к освоению эндокринологами концепции о *нейроэндокринном взаимодействии*.

С открытием дисперсной эндокринной системы предметными стали вопросы эндокринной функции жировой ткани (*лептин*), сердца (*атриопептины*), почек (*ренин, эритропоэтин*, производные кальциферола), печени (*ангиотензиноген*, производные кальциферола) и других органов. Оказалось, что многие диффузные эндокриноциты выделяют *прогормоны-предшественники*, а активные гормоны совсем не обязательно должны вырабатываться в конкретной железе, но могут даже формироваться вне клеток — в крови. Примером служат ангиотензины II и III, предшественник которых (*ангиотензин I*) возникает в печени и в диффузных эндокриноцитах разной локализации, а активные гормоны образуются прямо в плазме за счёт протеолитического эффекта почечного ренина и лёгочной ангиотензин-конвертазы.

Наконец-то, можно сказать, разрушилась та искусственная «берлинская стена», которая делила непримиримых представителей лагеря нервистов и лагеря гуморалистов, сломавших немало копий в попытке выяснить «кто главнее в организме?». Мозг фактически оказался крупнейшей эндокринной железой, а обе формы регуляции — двумя сторонами нейроэндокринной сети, в которой их функции не конкурируют, но разумно делят сферы преимущественной применимости и постоянно взаимодействуют.

Дальнейшее развитие эндокринологии поставило вопрос о том, что и иммунная система, функции которой также основаны на комплементарном взаимодействии химических сигналов и рецепторов, не остаётся в стороне от нейроэндокринного аппарата. Более того, в настоящее время в эндокринологии принято исходить из существования *иммунонейроэндокринных взаимодействий* и триединого *коммуникативно-регуляторного интегрирующего аппарата (КРИА)*, включающего не только нейроэндокринную, но и иммунную системы.

Еще в 60-е годы XX столетия была раскрыта эндокринная роль тимуса. Эта уникальная эндокрин-

ная железа не только посылает в системный кровоток типичные гормоны (*тимозин и тимулин*), но и служит местом паломничества лимфоидных клеток-мишеней, которые, проходя через нее, подвергаются воздействию множества местных паракринных и юкстакринных (действующих в пределах межклеточного контакта) *гуморальных регуляторов-цитокинов*, определяющих пути их дифференцировки (Миллер Дж., 1961). Затем стало ясно, что цитокины лимфоидных и макрофагальных клеток способны изменять функции гипоталамуса и гипофиза, а также обладают гормоноподобным действием на периферические эндокринные железы. Более того, оказалось, что гормоны (особенно пептидные), а также и их рецепторы часто служат объектом физиологического аутоиммунного ответа, а при патологии — мишенью аутоаллергии. Из-за химического сходства (гомологии) многих биорегуляторов и рецепторов бактерий и высших организмов подобная аутоаллергия, имеющая мишенью эндокринную систему, бывает частой причиной первичных и вторичных, железистых и внежелезистых эндокринопатий. Аутоаллергия оказалась одним из самых частых и важных патогенетических механизмов эндокринных болезней. Так, например, рецептор микроорганизма *Yersinia enterocolytica*, подобный тиротропиновому рецептору фолликулярных клеток щитовидной железы, вызывает у индивидов, предрасположенных к аутоаллергии, перекрёстный аутоиммунный ответ, поражающий тироциты и приводящий, по современным представлениям, к *диффузному токсическому зобу* — болезни Базедова (Харрис-сон Л., 1985).

Было показано существование в норме, при патологии и в экспериментальных условиях антиидиотипических антител, полностью или частично имитирующих либо блокирующих действие пептидных и аминокислотных гормонов на клетки-мишени. Все эти факты убедили современных эндокринологов в том, что иммунная система, биорегуляторными сигналами которой служат цитокины и антитела, в норме и при патологии включается в нейроэндокринные взаимодействия, вследствие чего и сложилась концепция *иммунонейроэндокринного коммуникативно-регуляторного интегрирующего аппарата* — КРИА (Корнева Е.А., 1987; Зайчик А.Ш. с соавт., 1982, 1988, 2002; Беседовский Х., 1989). Появилась даже оригинальная точка зрения, что некоторые лимфоциты представляют собой своего рода циркулирующую разновидность апудоцитов — *теория нейроиммунного дифферона* (Абрамов В.В., 1986). Аксиомой физиологии стало учение о влиянии центральной не-

рвной системы, в частности, гипоталамуса на иммунный ответ через вегетативные нервы и гормоны (Корнева Е.А., 1962, 2003). Подробнее эти и другие вопросы *иммунонейроэндокринологии* освещены в ряде недавно изданных книг и обзоров (Зайчик А.Ш. с соавт., 1988; Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 1999, 2001, 2002; Корнева Е.А., 2003).

Для целей данного руководства важно подчеркнуть, что *современная эндокринология — это наука об эндокринной регуляции и ее нарушениях (а не только о функциях и болезнях эндокринных желез)*.

## Метаболизм гормонов

В настоящее время открыто около 100 гормонов. Химически они подразделяются на три группы:

- *пептиды и гликопротеиды*;
- *производные аминокислот*;
- *дериваты холестерина*.

Важно отметить, что одна и та же клетка может вырабатывать одновременно или на разных стадиях своего онтогенеза разные гормоны одной химической группы, а иногда — даже гормоны разных химических групп. Например, адренокортикоциты в онтогенезе мигрируют от капсулы внутрь надпочечников, последовательно выделяя *минералокортикоиды, глюкокортикоиды и андрогены*, а некоторые из них, вероятно, способны трансформироваться впоследствии в смешанные клетки, секретирующие и *катехоламины*.

## БИОСИНТЕЗ ГОРМОНОВ

По современным данным, биосинтез гормонов протекает по-разному в зависимости от их химической природы и характеризуется следующими особенностями.

### Пептидные гормоны

*Пептидные гормоны* образуются по схеме «*препрогормон — прогормон — активный гормон*», иллюстрируемой на рис. 2.

Вначале формируется гетерогенная ядерная рибонуклеиновая кислота, содержащая транскрипты экзонов и интронов, затем при сплайсинге интроновые копии удаляются, а из экзональных формируется м-РНК *препрогормона*, снабжённая полиадениловым хвостом, длина которого определяет срок ее жизни в клетке. На её основе путём трансляции возникает *препрогормон*, имеющий сигнальную универсальную последовательность на N-конце, необходимую для переноса молекулы

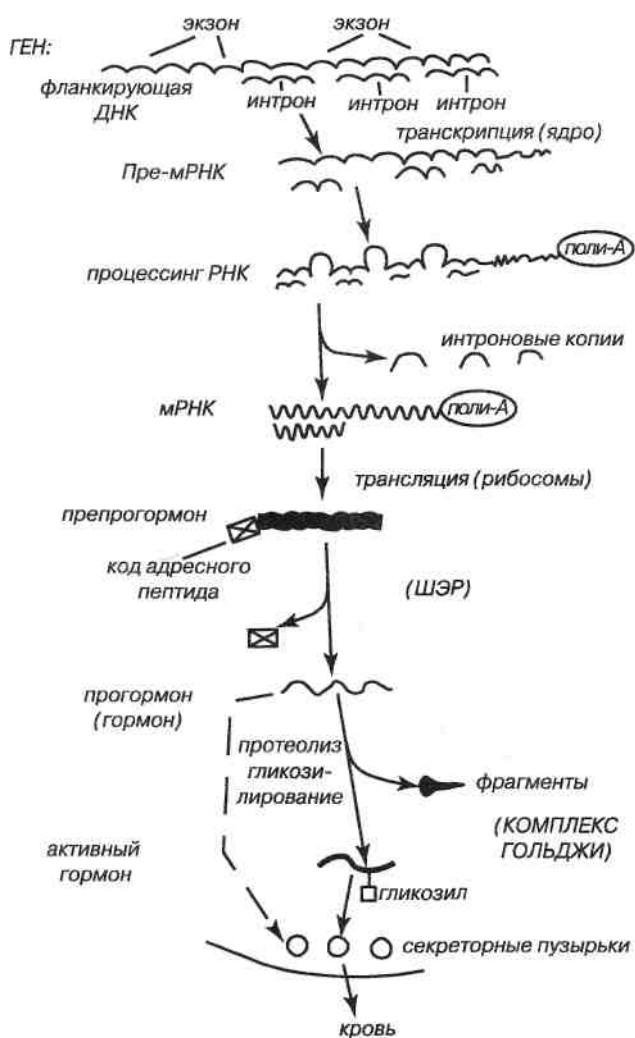


Рис. 2. Общая схема образования полипептидных гормонов

внутри шероховатого эндоплазматического ретикулума (ШЭР).

Далее в комплексе Гольджи эндокриноцита происходит протеолитическое удаление (вырезывание) этого сигнального пептида, как правило, по связям между аргининовыми или аргининовым и лизиновым остатками. Образуется прогормон (например, проинсулин или прокальцитонин), а иногда — сразу гормон (например, пролактин или гормон роста). Прогормон упаковывается в секреторные пузырьки и затем непосредственно в них или в пределах эндоплазматического ретикулума происходит дальнейший протеолиз с образованием активного гормона.

Так осуществляется, например, вырезывание С-пептида с формированием инсулина. Впрочем, часто прогормон секретируется как таковой вместе с готовым гормоном, а протеолиз и вычленение активного гормона (гормонов) идёт частично на перифе-

рии, причем — по-разному в различных тканях или на разных стадиях гормонального ответа. Примером может служить процессинг гипофизарного проопиомеланокортина (ПОМК) в надпочечниках при стрессе. В начале стресса ПОМК членится клетками гипофиза и надпочечников до АКТГ, а в конце начинает преобладать его протеолиз до опиатных пептидов. На разных стадиях онтогенеза один и тот же предшественник может процессироваться по-разному. Это относится, в частности, к ПОМК, который у плода и у взрослого образует по преимуществу различные варианты МСГ.

Некоторые пептидные гормоны (ТТГ и все гонадотропины) перед секрецией гликозилируются в аппарате Гольджи, что способствует удлинению времени их жизни в крови.

Пептидные гормоны, как содержащие одну, так и имеющие две субъединицы, могут кодироваться одним геном (инсулин, паратгормон) или двумя генами (хорионический гонадотропин, лютеинизирующий гормон). Иногда один гормон в разных органах может получаться из различных предшественников, закодированных неидентичными генами (соматостатин). Часто, наоборот, один прогормон служит предшественником нескольких гормонов, получаемых из него путем посттрансляционного протеолиза. Например, проопиомеланокортин аденогипофиза служит сырьем для продукции АКТГ, в-липотропина, α-МСГ, в-МСГ, α-в-у-эндорфинов, энкефалина и кортикотропиноподобного промежуточного полипептида.

После транскрипции в разных эндокриноцитах одних и тех же генов гормонов возможен альтернативный сплайсинг гетерогенной ядерной РНК с образованием различных м-РНК, которые в дальнейшем приводят к трансляции неидентичных гормонов в различных тканях. Так, в С-клетках щитовидной железы формируется преимущественно кальцитонин, а в центральной нервной системе — пептид, связанный с геном кальцитонина, причём в обоих случаях — на основе общего транскрипта препрокальцитонина.

Важной особенностью характеризуется синтез пептидных либеринов гипоталамуса. Показано, что образование многих из них (тиролиберина, гонадолиберина, соматолиберина и пролактин-рилизинг фактора) идёт в цитозоле нейросекреторных клеток не рибосомальным путём. Оно не чувствительно к пурамицину и РНК-азе и напоминает механизм формирования глутатиона и антибиотических пептидов у микроорганизмов. Для осуществления этих процессов служит набор АТФ-зависимых цитоплазматических

либерин-синтез (Гэррин Л. с соавт., 1971). Это ускоряет синтез либеринов и делает ответ ней-роэндокринных клеток очень лабильным и пластичным.

### Стероидные гормоны

Стероидные гормоны синтезируются по совершенно иному пути. Сырьём служит либо холестерин (в коре надпочечников и гонадах — при образовании минера-лостероидов, глюкокортикоидов, прогестинов, андрогенов и эстрогенов), либо 1-дегидрохолесте-

рин (в коже, а затем — в печени, в стимулированных макрофагах и в почках) при образовании кальциферола.

Превращения стероидов состоят в отщеплении алифатической боковой цепи, гидроксировании и дегидрировании, либо ароматизации А-кольца. Читатель может обратиться к схеме этих процессов, представленной на рис. 3.

Находящийся в составе липосом холестерин и его дериваты претерпевают многократный перенос в митохондрии и эндоплазматический ретикулум, причём наблю-

#### МИНЕРАЛОКОРТИКОИДЫ

#### ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

#### АНДРОГЕНЫ

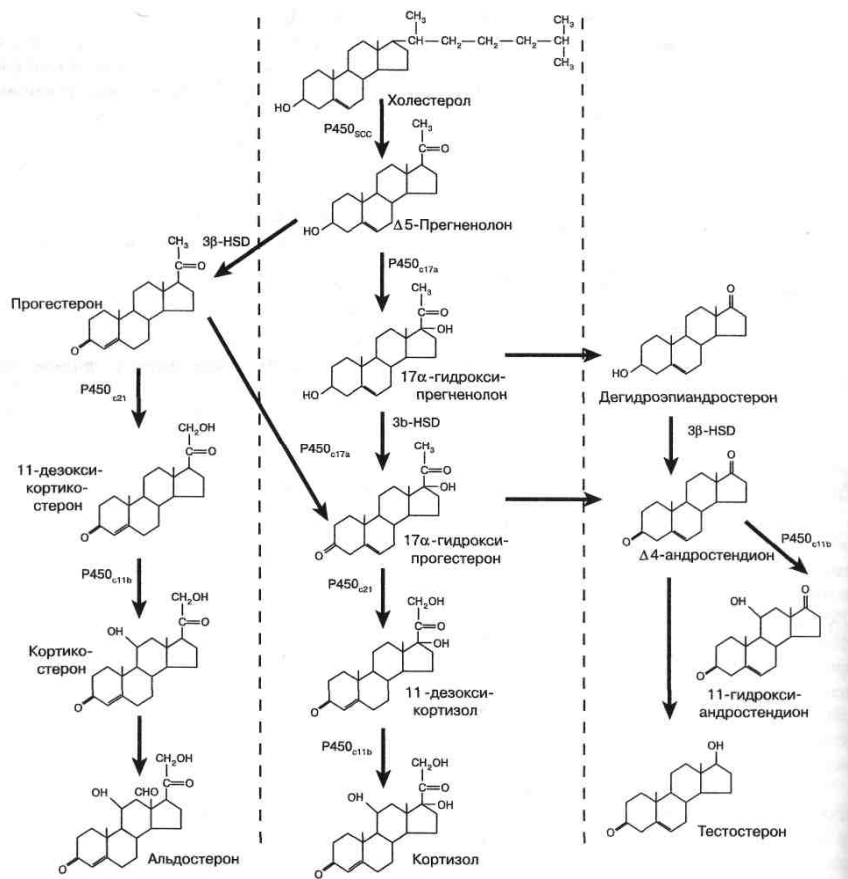


Рис. 3. Пути стероидогенеза в коре надпочечников

дается характерный контакт и «мультипликация» мембранных структур, участвующих в биосинтезе органических веществ и липидов.

Так как пути стероидогенеза предусматривают участие множества ферментов (например, при продукции эстрогенов — не менее шести), биосинтез стероидов зависит от многих генов, включая как те, которые кодируют ферменты, так и те, которые кодируют внутриклеточные посредники действия стимуляторов стероидогенеза — ключевые белки (Дазо А., 1983). Поэтому существует много наследственных дефектов стероидогенеза, чрезвычайно часто встречающихся в подростковой практике, тогда как число наследственных дефектов продукции пептидных гормонов невелико.

Вместе с тем биосинтез пептидных гормонов нередко происходит эктопически, в опухолевых клетках, так как требует растормаживания всего лишь одной-двух генетических программ. Однако биосинтез стероидов в эктопических опухолях и неэндокринных тканях не типичен.

Стероиды чаще секретируются в готовом виде. Однако возможна и периферическая трансформация прогормонов стероидного происхождения в гормоны. Именно так складывается судьба *витамина D* в организме. Прогормон, полученный при ультрафиолетовом облучении в клетках кожи или поступивший с пищей, превращается в активную *дигидроксиформу гормона* (как уже сказано выше) с участием печени, почек, а иногда — и активных макрофагов.

Почки могут превращать половой гормон прогестерон в минералокортикоид — дезоксикортикостерон, что имеет значение при развитии отеков у беременных. Плацента переводит дегидроэпиандростерон фетальной зоны коры надпочечников плода в эстриол, который позволяет матери избежать вирилизации при беременности мальчиком и участвует в координации сложных процессов формирования эндокринного пола плода. Способность трансформировать некоторые андрогены в эстрогены присуща и трофобластическим опухолям. Липоциты превращают в эстриол андрогены, что имеет большое значение в патогенезе гинекоидной формы ожирения (Строев Ю. И. с соавт., 2003). Соответственно как истощение, так и ожирение юношей и девушек могут по-разному сказываться на ходе полового созревания.

### Гормоны — производные тирозина

Производные тирозина претерпевают при биосинтезе катехоламинов и дофамина (в мозговом веществе надпочечников, парааортальных ганглиях пло-

да и новорожденного, апудоцитах) гидроксилирование и декарбоксилирование в свободном состоянии и также пакуются в специальные секреторные гранулы.

В щитовидной железе основные этапы превращений тирозина на пути к тиреоидным гормонам, наоборот, протекают при связывании тирозиновых остатков в составе особого белка — тироглобулина.

Эти предшественники сначала йодируются в двух положениях, образуя монойодтирозин (МИТ) и ди-йодтирозин (ДИТ), затем окисляются и конденсируются между собой, формируя йодтиронины — тетрайодтиронин (тироксин) и трийодтиронин (лиотиронин).

Йодтиронины отщепляются от тироглобулина, который фолликулярные тироциты захватывают из коллоида щитовидной железы, и секретируются в кровь в виде тироксина ( $T_4$ ) и трийодтиронина ( $T_3$ ).  $T_3$  возникает из  $T_4$  путём отщепления йода от наружного фенольного кольца (дейодирование).  $T_3$  намного более активен, чем  $T_4$ , и для него  $T_4$ , фактически служит прогормоном.

Дейодирование идёт в клетках-мишенях и представляет дополнительный уровень регуляции эффективности тироидной функции, так как может сильно влиять на общую активность тироидных гормонов в разных ситуациях (стресс, голодание, адаптация к переохлаждению и перегреванию и т.п.).

### ХРАНЕНИЕ И ВЫДЕЛЕНИЕ ГОРМОНОВ

Хранение и выделение гормонов в биологические среды организма — это важный этап их обмена, объект многочисленных расстройств при патологии. Гормоны выделяются в организме периодически, по потребности в них, и, следовательно, в той или иной мере хранятся в запасе.

Дольше всего хранится неполярный стероид кальциферол. Прекращение поступления и биосинтеза его предшественника у взрослого человека даёт эффект в виде остеопороза лишь спустя несколько месяцев, но у ребенка и подростка сказывается значительно быстрее.

Тироглобулин щитовидной железы удерживает двухнедельный запас тироидных гормонов. Его лизис в ходе подострого тироидита Де Кервена может вызывать выбросы в кровь порций гормонов и эпизоды гипертироза на фоне общей, свойственной этому заболеванию тенденции к ограничению функциональных возможностей железы — к гипотирозу.

В-клетки островков Лангерганса имеют инсулина не более чем на 5 дней секреции, причём его правильная

упаковка у ряда млекопитающих нарушается блокаторами цинка, что позволило создать так называемую дитизиновую модель сахарного диабета на животных. Другие пептидные гормоны запасаются в еще меньших количествах.

Кроме кальциферола, другие стероидные гормоны практически не запасаются в силу полярного характера их молекул. Семенники содержат *тестостерона* не более чем 15-17 % от суточной потребности, поэтому стероидогенез в них характеризуется высокой постоянной интенсивностью и легко нарушается при острых поражениях яичек, например, при орхите.

Стероидные гормоны освобождаются в кровь постоянно на основе разницы в концентрациях и связываются с липопротеидами и стероидпереносщими белками.

В отличие от них, белковые гормоны и производные тирозина, как правило, поступают в кровь неравномерно. Секретция катехоламинов мозговым веществом надпочечников происходит активно в ответ на симпатический нервный сигнал.

Тиреоидные гормоны секретируются путем пиноцитоза и протеолиза тироглобулина, которые стимулируются как симпатическими нервами, так и (в основном) гуморальными сигналами — *ТТГ* и *тиростимулирующими иммуноглобулинами*. Если печень и другие неэндокринные клетки освобождают свои белки в кровь тонически, мало реагируя на специальные стимулы, то для секретции пептидных гормонов требуется, как правило, активный экзоцитоз секреторных пузырьков. Этот процесс предусматривает пусковой эффект со стороны нервной системы, метаболитов или, чаще всего, других гормонов. Требуется обеспечить работу цитоскелета — нужна затрата макроэргов. И здесь важна роль кальция. Именно так секретируются гормон роста, глюкагон, инсулин. Рис. 4 на примере секретции инсулина дает представление сложности этого процесса.

Секретция инсулина В-клетками островков Лангерганса стимулируется глюкозой, некоторыми аминокислотами (аргинин, лейцин), глюкагоноподобным полипептидом I и, другими энтеринальными гормонами, особенно желудочным ингибирующим полипептидом (ЖИП).

Секретция инсулина стимулируется также холинергическими вагальными и Р-адренергическими симпатическими нервными окончаниями,

паракринным глюкагоном, *АКТГ* и *СТГ*. В то же время она тормозится *соматостатином*,  $\alpha$ -адренергическими влияниями, избытком самого *инсулина*, *амилином*, *галапином*, *лептином* и многими цитокинами {например, *ИЛ-1* и *ФНО $\alpha$* ). До воздействия секреторных стимулов выход катионов калия поляризует мембрану В-клеток и препятствует входному току ионов кальция через потенциал-зависимые кальциевые каналы. Цитоплазматический уровень ионизированного кальция остаётся низким.

При действии секреторного триггера, например, при захвате глюкозы В-клеткой ситуация меняется. Глюкоза метаболизируется, что ведет к генерации АТФ, усилению работы калий-натрий-зависимой АТФ-азы плазматической мембраны, снижению выходного калиевого тока и захвату калия клеткой. Деполяризация приводит к открытию потенциалозависимых входных кальциевых каналов. Катион кальция входит в цитоплазму извне и из внутриклеточных компартментов, где его судьба определяется ц-АМФ-зависимыми механизмами, активированными стимулятором инсулиновой секреции. Кальций влияет на микротрубочки и миозиновые филаменты, способствуя движению цитоскелета и перемещению секреторных гранул с *инсулином*, который подвергается экзоцитозу с участием белков-кальмодулинов, помогающих слиянию плазматической мембраны и мембран секреторных пузырьков (*фьюзогенный эффект*).

Секретция других пептидных гормонов происходит не менее сложно и, как правило, тесно сопряжена с их биосинтезом, который она активирует. Например, прием глюкозы вызывает быстрый (через 10-15 минут) пик выброса *инсулина* в кровь, связанный в основном с процессами, описанными выше, но затем этот пик переходит

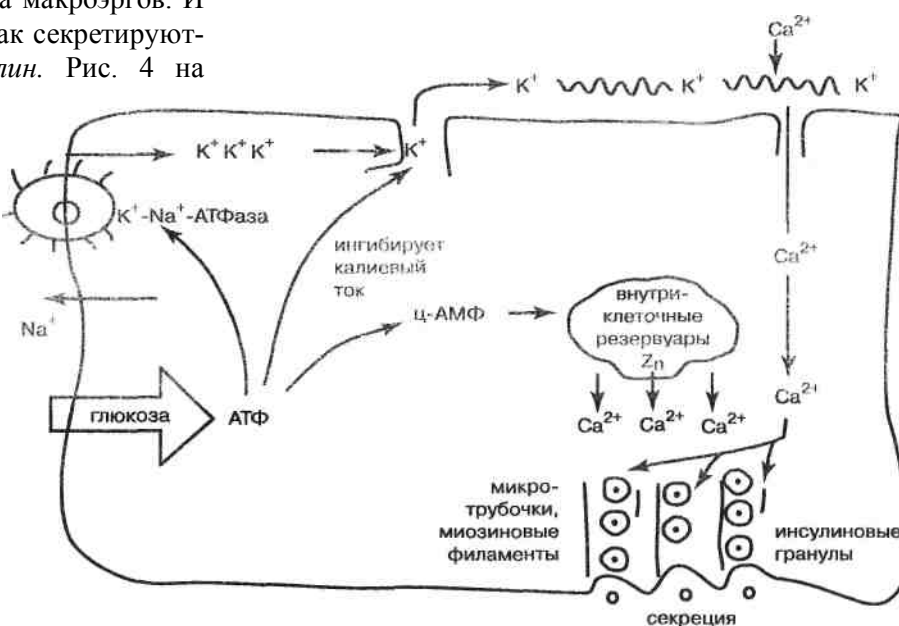


Рис. 4. Секретция инсулина В-клетками



дит в длительное повышение секреции гормона, которое достигает плато примерно через час и вызвано активацией его биосинтеза *de novo*.

По этим же причинам *тройные гормоны* активируют как выброс, так и синтез гормонов клеток-мишеней. Например, *АКТГ* уже через 3-12 минут вызывает выброс в кровь *кортикостероидов*, а в более отдалённые сроки (1-3 часа) под его влиянием развёртывается картина активации стероидогенеза.

Некоторые гормоны освобождаются в кровь постоянным, меняющимся по интенсивности потоком (*паратгормон, пролактин, тиреоидные гормоны*). Но для большинства характерен импульсный режим секреции, когда гормон поступает в кровоток дискретными порциями-толчками. *Инсулин* сочетает и пульсовый, и постоянный режимы освобождения. Но многие другие гормоны — *АКТГ, СТГ, гонадотропины, стероиды* — *секретируются только импульсно*.

В последнее время обнаружилось, что толчковый дискретный ритм секреции сам по себе несёт сигнальную информацию и важен для действия гормона, а его нарушения свойственны некоторым формам патологии, в том числе — типичным для подростков. Так, *люлиберин* при пульсовом введении стимулирует продукцию *лютеинизирующего гормона (ЛГ)* в аденогипофизе, но те же дозы этого гипоталамического рилизинг-фактора тормозят продукцию *ЛГ*, если вводятся в непрерывном режиме. Утрата импульсного характера секреции *люлиберина* при сохранении его продукции закономерно наблюдается у подростков, страдающих *психогенной анорексией-булимией*.

Клинический опыт показал, что микроимпульсное введение *инсулина* (метод «малых доз») более эффективно для контроля уровня глюкозы в крови, чем одномоментная инъекция той же общей дозы. Микроимпульсы поступления *СТГ* в кровь совпадают с периодами быстрого сна, что наиболее четко выражено у подростков (см. ниже).

В более долговременном плане освобождение гормонов в кровь подчиняется определённым *биоритмам* (Дедов И.И., Дедов В.И., 1992).

У большинства, хотя и не у всех гормонов, их секреция повышена в ранние утренние часы. Максимальная секреция *пролактина* осуществляется во время сна. Резкий подъем уровня *СТГ* у здоровых подростков и молодых людей наступает практически в первый час сна, особенно в период засыпания (дрёмы), что сопровождается знакомым каждому из нас возникающим при засыпании вздрагиванием всего тела (чувство «проваливания»). Зимой многих гормонов (особенно *гормонов щитовидной железы*) вырабатывается зна-

чительно больше. *Тиреоидных* и *половых гормонов* гораздо больше секретируется в полнолуние, что объясняет романтику лунных ночей.

Под контролем супрахиазматического ядра гипоталамуса, *серотонина* и *мелатонина* эпифиза и в зависимости от уровня общей освещённости в видимом диапазоне спектра формируется *циркадный (околосуточный) ритм* секреции *кортиколиберина*, а следовательно — *АКТГ* и *глюкокортикоидов*. По А. Шафарчику с соавт. (1983), у человека и дневных млекопитающих акрофаза секреции гипоталамо-гипофизарных стимуляторов кортикостероидогенеза приходится на 7-8 часов утра, а минимум — на поздний вечер (20 часов). Установлено, что данный ритм накладывает отпечаток не только на стероидогенез, но и на суточный ход пролиферативных процессов в коре надпочечников (Чурилов Л. П., 1986). Существуют гормональные ритмы с периодом, превышающим сутки (*инфраниантные*), и более коротким, чем циркадные (*ультраниантные*). Широко известны колебания продукции *гонадотропинов* и *'половых гормонов*, связанные с *околомесячным периодом*. Они имеют особое значение при установлении месячных у девушек в периоде полового созревания. Не менее важна и *околомесячная периодизация эндокринной регуляции у мужчин и юношей*.

Инфраниантной периодизации подвержена активность секреции *тиреоидных гормонов*. Суммарный результат биоритмологических особенностей продукции гормонов определяет периодические околомесячные и сезонные изменения физической, психоэмоциональной и интеллектуально-поведенческой активности индивидов любого пола, что впервые описано концепциями Г. Свободы-В. Флейса (1898) и А. Л. Чижевского (1924).

Социально-поведенческая дизритмия является фактором риска многих нейроэндокринных заболеваний. Описаны «*болезнь акклиматизации*», вызванная быстрой сменой часовых поясов, и учащение артериальной гипертензии у субъектов, занятых ночной работой. В обоих случаях отмечаются аномалии продукции гипоталамических, гипофизарных и надпочечниковых гормонов, гиперфункция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

В подростковом периоде, когда только лишь устанавливаются регуляторные взаимоотношения центрального и периферических звеньев нейроэндокринной системы, такие факторы, как акклиматизация, ночное бодрствование, резкая смена режима дня, перемена часовых поясов — могут быть весьма патогенными. Известен факт, что студенты-подростки чаще страдают гипертонической болезнью при совме-

щении учебы с ночной работой. Существующие наблюдения за здоровьем членов юношеских спортивных сборных команд, совершающих международные поездки, это наглядно демонстрируют (**Левина Л. И.** с соавт, 1999). При болезни смены часовых поясов отмечено лечебно-профилактическое действие эпифизарного *гормона мелатонина* и его лекарственных форм — *меланекса, мелатонекса*. Исчезновение нормального циркадного ритма продукции *АКТГ* отмечается, например, при *болезни Иценко-Кушинга*.

Нет сомнений, что биоритмологические подходы, яркое и развёрнутое описание которых можно почерпнуть в учебнике «Патологическая физиология» **В. А. Фролова** с соавт. (1999) и в монографии **И. И. Дедова и В. И. Дедова** «Биоритмы гормонов» (1992), в будущем значительно скажутся на развитии эндокринологии, особенно — ювенильной.

Околосуточный (циркадный) и околomesячный ритмы секреции гормонов должны учитываться при трактовке результатов их исследования. Например, уже сейчас признано, что трактовка данных о содержании *тироидных* (а *половых гормонов* — тем более) должна проводиться с учетом того, на какой день месячного цикла брали пробу для анализа у девушек и женщин. Недопустимо, назначив стандартную дозу гормона, игнорировать сезонные и климатические перемены в жизни пациента и связанные с этим колебания потребности в гормонах. Современный эндокринолог, патронируя своих больных на протяжении длительного времени, обязательно должен вносить в дозировку назначенных гормонов коррекции, связанные с биоритмами.

## ТРАНСПОРТ ГОРМОНОВ

Транспорт гормонов осуществляется с током крови, лимфы и межклеточной жидкости. После секреции гормоны попадают в равновесную систему, где концентрации связанного и свободного биорегулятора в крови соотносятся между собой и зависят от баланса скорости поступления и скорости удаления гормона из крови, а также от количества и аффинности белка-переносчика. Гормоны быстро разрушаются, однако, постоянно синтезируясь, находятся у здоровых в количествах, потребных для сохранения гомеостаза.

Дегградация гормонов происходит в тканях-эффекторах, а также в печени и почках, продукты их распада выделяются в основном с мочой и желчью. О скорости использования гормонов судят по их клиренсу ( $T_{1/2}$ ). В клинике о продукции гормонов можно сделать заключения по их концентрации в биологических жидкостях, оп-

ределяемой иммуноферментными, иммунохемилюминесцентными или радиоиммунологическими (реже — биохимическими или биологическими) методами. Однако надо помнить, что концентрации (содержание, уровень) гормонов в крови — это параметры динамические, равновесные. В связи с этим очевиден архаизм традиционно неточных терминов — «гормональный статус (фон, зеркало)», которые авторы настоящего руководства никак не могут рекомендовать к употреблению.

У *пептидных гормонов* время их полужизни в крови — порядка 3-7 минут, а у *гликопротеидных* оно может быть более часа, но остается для всех этих гормонов принципиально весьма коротким, что позволяет эндокринной системе оперативно менять гормональный уровень.

*Пептидные гормоны* распространяются в свободном виде, но *тироидные* и *стероидные гормоны* в силу их гидрофобности требуют солиubilизаторов-переносчиков. Наиболее известные транспортёры гормонов — *транстиретин (преальбумин)*, переносящий *тироидные гормоны* и *ретинол*, а также такие белки, как: *ти-роксин-связывающий глобулин, тестостерон-связывающий глобулин, кортикостероид-связывающий глобулин, альбумин*, который неспецифически фиксирует *тироидные* и многие *стероидные гормоны*. *Стероиды* и *тироидные гормоны* могут также переноситься липопротеидами, особенно липопротеидами высокой плотности. *Тироидные гормоны* за счет своих антиоксидантных свойств препятствуют атерогенным окислительным изменениям липопротеидов. Под их влиянием снижается экспрессия высокоатерогенных липопротеидов (Дантес Л. Г., 2002).

Многие эндокринологические руководства к важным причинам эндокринопатий традиционно причисляют нарушения транспорта гормонов (по аналогии с фармакологическими данными о том, что связывание с белками крови очень существенно для определения биодоступности лекарств). Однако **Дж. Уилсон** (1994) справедливо указывает, что при интактной обратной связи в системе «*гипоталамус — гипофиз — периферические железы*» сдвиги концентраций свободного активного гормона, наступающие от изменения связывания с плазменными белками, не будут иметь стабильного характера. Ведь у здорового индивида они эффективно нейтрализуются компенсаторным изменением секреции гормона.

Так, *эстрогены* увеличивают содержание *тироксин-связывающего глобулина* и посему делают биодоступность *тироксина* меньшей. В ответ на это у женщин в эстральную фазу месячного цикла гипота-

ламо-гипофизарный нейросекреторный аппарат по принципу обратной связи увеличивает продукцию *тиролиберина* и *ТТГ*, а щитовидная железа добавляет в кровь *тироидные гормоны* — и эффективная биодоступная концентрация этих регуляторов остается нормальной. В плазме наступает кажущееся увеличение концентрации общего  $T_4$ , не означающее наступления функционально-метаболического гипертириоза. Однако у женщин это небезразлично при истолковании данных о концентрациях *тироидных гормонов* в их крови. То же имеет место при беременности и при пользовании гормональными контрацептивами.

Иное дело, когда имеются отклонения от нормы во взаимоотношениях центрального и периферического звеньев нейроэндокринной системы. При нарушении нормальных механизмов сервоконтроля гормональных концентраций колебания степени связывания гормонов в крови становятся существенным патогенетическим фактором эндокринопатий. Так, даже небольшие дозы *глюкокортикоидов*, вводимых с лечебной целью, способны вызывать *синдром Кушинга* у подростков с гипопротеинемическими состояниями и со снижением продукции кортикостероид-связывающего белка (при недоедании, печеночной недостаточности, нефротическим синдроме, микседеме).

### ИНАКТИВАЦИЯ ГОРМОНОВ

*Инаktivация гормонов* — важный этап их метаболизма. Каждый, кому случалось иметь дело с запавшей кнопкой дверного звонка, помнит, как надоедливо звучит его непрекращающийся сигнал. Химический сигнал-гормон, как и любой другой, для эффективного использования должен своевременно прекращать своё действие — инаktivироваться.

Выше уже упоминалось, что гормоны инаktivируются как в клетках-мишенях после их проникновения во внутриклеточное пространство, так и в нетаргетных органах, главным образом, в печени и в почках. Иммуные комплексы с участием гормонов подвергаются клиренсу в фагоцитах.

Основной путь инаktivации *пептидных гормонов* — протеолиз. Хотя исторически сложились представления о существовании для некоторых гормонов специальных протеаз, на деле эти процессы осуществляются в основном неспецифическими протеолитическими ферментами клеток-мишеней. Так, до сих пор еще не обнаружено специальной «*инсулиназы*», хотя условно этим понятием оперируют многие эндокринологические руководства. Вместе с тем для многих *пептидных гормонов* — например, интерлейкинов,

кининов, ангиотензинов — *имеются* специальные конвертазы (например, интерлейкин-конвертаза ICE, ангиотензин-конвертаза ACE, калликреин).

*Гормоны тирозинового происхождения* инаktivируются специальными ферментами. *Катехоламины* разрушаются моноаминоксидазой (MAO) и катехол-ортометилтрансферазой (КОМТ) тканей-мишеней и печени. Окислительное дезаминирование и орто-метилирование этих гормонов ведет к образованию и к экскреции с мочой таких продуктов, как *ванилил-миндальная кислота*, *норметанефрин* и *метанефрин*, концентрации которых определяют в диагностических целях в моче. Блокада ферментов катаболизма *катехоламинов*, например, с помощью лекарств приводит к значительному увеличению чувствительности тканей к катехоламиновым сигналам.

*Тироидные гормоны* дейодируются в тканях-мишенях и печени, дезаминируются и деконденсируются в печени, а затем окисляются, выводятся в кишечник с желчью и оттуда в небольших количествах — рециркулируют.

*Стероиды* подвергаются в печени восстановлению (для чего имеются специальные энзимы), затем — неспецифическому гидроксильрованию. Наконец, они образуют гидрофильные парные соединения с активными формами серной или глюкуроновой кислоты и поступают в желчь и мочу. Из желудочно-кишечного тракта их дериваты могут реабсорбироваться, а содержание продуктов распада стероидов в моче (например, *17-KC*, *17-OKC*) измеряют в диагностических целях.

Как указывалось выше, в связи с закономерностями гормонального транспорта сами по себе колебания скорости деградации гормонов напрямую не приводят к эндокринной патологии, если только функционирует сервостатический механизм гипоталамо-гипофизарного контроля над их эффективными концентрациями. Может быть, единственным примером такого рода патологии служит резистентность к экзогенному *инсулину* из-за его аномально быстрого расщепления при подкожных инъекциях.

Вместе с тем надо помнить, что при патологии обратные связи в системе могут быть нарушены, и клиренс гормонов становится важной детерминантой их эффективной концентрации. Так, гипертириоз ускоряет катаболизм *стероидов*, делая подростков с *базедовой болезнью* относительно «резистентными» к *глюкокортикоидам*. Печеночная недостаточность замедляет клиренс *альдостерона*, *серотонина*, *эстрогенов*, *кортизола* и других гормонов, что на-

кладывает отпечаток на симптомы, наблюдаемые у больных. Скажем, такие клинические проявления циррозов печени у мужчин, как импотенция, гинекомастия, отёки, эритема ладоней и сосудистые «звёздочки» объясняют избытком соответствующих гормонов, недоразрушенных плохо функционирующими гепатоцитами.

### МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНОВ И ВАЖНЕЙШИЕ ПРИНЦИПЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ: ПЕРМИССИВНОСТЬ И СЕРВОКОНТРОЛЬ

Механизмы действия гормонов обладают некоторыми общими чертами. Гормоны действуют *целенаправленно, специфично и высокоэффективно*. Эффективность — свойство гормонов, в отличие от рефлексов, действовать, по сути, без порогов, то есть даже в ничтожно малых концентрациях.

*Целенаправленность* — это воздействие на конкретные, снабжённые комплементарными приёмниками гормонального сигнала—рецепторами — таргетные клетки или органы («мишени»). Специфичность действия гормонов может быть анатомически относительно избирательной (так, *глюкагон* действует прежде всего на печень) или очень многоцелевой (*тироидные гормоны* располагают рецепторами во всех клетках).

*Специфичность* не означает абсолютной уникальности и независимости действия разных гормонов на процессы обмена. Отдельные гормоны в разных концентрациях и на различном контекстном фоне дополняют и даже взаимозамещают друг друга. На последнем обстоятельстве основано получение синтетических аналогов гормонов (*преднизолон, дексаметазон, контрацептивы* и др.), а также антигормонов (*спиронолактоны, альдактон, верошпирон*).

Наиболее важный принцип, на котором основано современное понимание механизмов влияния гормонов на клетки, — *принцип пермиссивного взаимодействия гормонов*. Образ гормона как пальца, нажимающего на клавишу пишущей машинки, устарел. Еще в первой половине XX века бытовало представление о том, что роль гормонов сводится к независимому запуску определенного стандартного набора клеточных ответов через чувствительный к данному гормону рецептор.

Однако ряд авторов и, прежде всего, первооткрыватель липидной природы гормонов коры надпочечников **А.А. Богомолец** (1908) справедливо указывали на теоретическую недостаточность таких построений, подчёркивая, что близость или противоположность

того или иного конкретного эффекта двух гормонов еще не равнозначна синергизму либо антагонизму взаимных влияний соответствующих желёз. **А.А. Богомолец** прозорливо указывал на множественность и неоднозначность эффектов гормонов.

Особое значение он придавал полученным его учеником **Л.Р. Перельманом** данным о *пермиссивном действии гормонов*. Будучи еще очень молодым учеником, помощник прозектора из г. Саратова **Л.Р. Перельман** (1924) показал, что предварительная кастрация у котом и самцов собак снимает судорожный синдром, вызванный удалением паразитовидных желёз, несмотря на то, что уровень кальция в крови кастрированных паратиропривных животных остаётся низким. Таким образом, *«конечный результат опыта определяется физиологическим состоянием периферического органа... Состояние периферии оказывается решающим моментом в реакции её на гормональные и нервные влияния»* (**А.А. Богомолец**, 1937). Ныне представление о *пермиссивном действии одного гормона (биорегулятора) на эффекты другого* — один из краеугольных камней *эндокринологии*. Эффект одного биорегулятора может меняться под действием другого на пострецепторном уровне, на эффекторном уровне или путём влияния одних гормонов на экспрессию рецепторов других. Нарушения *пермиссивного действия гормонов* способны приводить к патологии. Так, *глюкокортикоиды* контролируют экспрессию *катехоламинового рецептора* и пермиссивно влияют на концентрации ц-АМФ в клетках, облегчая действие *катехоламинов* и на пострецепторном уровне. Поэтому в условиях гипокортицизма *адреналин* не оказывает должного гликогенолитического действия, и *болезнь Аддисона* протекает с тенденцией к гипогликемии. В то же время *гиперкортицизм* усиливает гипертензивное действие *катехоламинов*, что имеет значение в патогенезе многих форм повышения артериального давления. Это особенно актуально для подростков, у которых даже относительно повышенная активность коры надпочечников может способствовать дебюту артериальной гипертензии (например, при гипоталамическом синдроме пубертатного периода или ожирении с розовыми стриями).

*Пермиссивность* означает, что в общей эндокринной оркестровке, кроме суммации, прямого антагонизма или синергизма, имеет место важнейшее явление, когда гормон действует не просто в качестве *комплементарного рецептору сигнала-триггера*, но и вы-

полняет роль *символа*, включающего пакет плеiotропных эффектов, создающих сцену или контекст для интерпретации других сигналов.

*Один и тот же гормональный сигнал имеет для одной и той же клетки разное значение и вызывает неодинаковые последствия в зависимости от того, каково метаболическое состояние организма и данной клетки, каков контекстный фон, какие действуют иные регуляторы и каков этап онтогенеза.*

Именно данное объективное обстоятельство, помимо прочего, вызывает необходимость в создании специального руководства по эндокринологии подросткового периода.

Логика нервного регулятора бинарна и дискретна, но «химический компьютер» эндокринной системы оперирует более многозначными символами, чем просто «ноль и единица» — то есть сигнал и его отсутствие! В области доминирования нервной регуляции «работают» усредняющие формы контроля и применимы широкие, ступенчатые регуляторные характеристики типа «симпатический тонус» и «парасимпатический тонус». Но эндокринная регуляция индивидуализирует своё воздействие на конкретную мишень в определенный момент ее онтогенеза и достигает поэтому большой многогранности.

Наряду с *пермиссивностью* второй важнейшей предпосылкой эндокринологической логики служит *принцип сервоконтроля* или *теория обратных и прямых связей* в эндокринной системе.

Еще **М.М. Завадовский** (1933) выдвигал концепцию «*плюс-минус взаимодействий*», то есть отрицательных обратных связей как основы взаимоотношений эндокринных желёз. Развивая эти поиски, **А. Минз** (1943) создал представления о «*гипофизарно-тироидной оси*», объединяющей эти железы. Однако явственно теория *обратных связей* как форма взаимодействия гипоталамо-гипофизарного нейросекреторного аппарата и периферических эндокринных желез, подконтрольных гипофизу, оформилась только после создания и популяризации основ кибернетики (**Винер Н.**, 1948). Практически немедленно после выхода в свет винеровской книги «Кибернетика: наука об управлении в животном и машине» **Р. Хоскинз** (1949) объединил идеи *обратной связи* и «*гипофизарно-тироидной оси*» в своей концепции «*тиростата*», а позже **Г. фон Эйлер** и **Б. Хольмгрен** (1957) экспериментально доказали реальность *тироксिन*ового *игибирования* секреции *аденогипофизарного ТТГ*.

В дальнейшем представления о сервоконтроле гормональных функций стали одной из аксиом эндокринологии. В настоящее время твёрдо установлено, что *принцип обратной связи*, когда регулируемый параметр оказывает обратное влияние на продукцию гормонального регулирующего сигнала, служит повсеместной основой самоуправления в эндокринной системе.

Регулируемым параметром может быть концентрация гормона в крови. Повышение уровня гормона периферической эндокринной железы может понижать секрецию тропного гормона аденогипофиза или его гипоталамического либерина (*длинная петля обратной связи*). Возможны подобные соотношения между концентрациями тропного гормона и рилизинг-фактора (*короткая петля обратной связи*). Наконец, сам тропный гормон или его либерин понижают собственную продукцию (*ультракороткая петля обратной связи*).

В роли регулируемого показателя может выступать и содержание какого-либо метаболита, подавляющее по принципу сервомеханизма продукцию гормона, повышающего такой показатель. Пример — взаимоотношения концентрации *кальция* и секреции *паратгормона*, уровня *глюкозы* и *гормонов островков Лангерганса*, *калий-натриевого соотношения* в плазме и секреции *альдостерона*, *осмолярности внеклеточной жидкости* и продукции *вазопрессина*. Наряду с отрицательными обратными связями в отдельных случаях во взаимоотношениях центральных и периферических эндокринных образований были обнаружены проявления положительной обратной связи. Так, при овуляции *эстрогены*, синтезируемые под влиянием гонадотропинов, способствуют пиковому повышению концентрации *ЛГ* и *ФСГ*.

Представления об обратных связях в ауторегуляции эндокринной системы имеют большое значение для диагностики и лечения эндокринопатий. В соответствии с ними эндокринные заболевания можно разделить на *первичные эндокринопатий* и *вторичные эндокринопатий*.

При *первичных эндокринопатиях* патологический процесс, вызвавший нарушения гормональной регуляции (аутоиммунное повреждение, воспаление, опухоль, генетический дефект), локализован в самой эндокринной железе. При *вторичных эндокринопатиях* начальное поражение (которое также может принадлежать к одной из перечисленных выше категорий) находится в пределах гипоталамо-гипофизарного нейросекреторного аппарата, а дисфункция перифери-

ческой эндокринной железы является следствием этого процесса.

*Принцип обратной связи* накладывает отпечаток и на основные подходы к лечению эндокринных болезней, и на их диагностику. В области лечения приходится считаться с тем, что более или менее длительное назначение экзогенного гормона периферической железы подавляет продукцию гипофизарных и гипоталамических стимуляторов её деятельности. Поэтому резкое прекращение заместительной терапии всегда провоцирует *синдром отмены* (например, отмена *кортикостероидов* при *гипокортицизме*). Более того, назначение гормонального регулятора вызывает ответ, понижающий в той или иной мере чувствительность к нему организма (пример — *вторичная инсулинорезистентность* в практике диабетологии). Первым сформулировал это в виде «*принципа обратной чувствительности*» **Дж. Б. Коллип** (1934) — «*индивидуальная чувствительность к вводимым гормональным препаратам обратно пропорциональна содержанию или продукции гормона в собственной железе*».

Еще более важные последствия диктует *феномен обратной связи* в дифференциальной диагностике эндокринопатий. Очевидно, что *первичные* и *вторичные* эндокринопатии очень часто могут быть разграничены по противоположным изменениям концентраций тропных гормонов (или иногда — гипоталамических факторов) в крови. Так, при *первичном гипотирозе*, вызванном йодной недостаточностью, гипоталамо-гипофизарный аппарат, повинаясь принципу обратной связи отвечает на низкое содержание

*тироксина* и *трийодтиронина* в крови повышением продукции *ТТГ*. В то же время *вторичный гипотироз*, вызванный *гипопитуитаризмом*, протекает при низкой концентрации как *тироидных*, так и *тиротропного гормона*.

При *базедовой болезни* (первичный гипертироз и гиперплазия щитовидной железы аутоиммунного происхождения) содержание *ТТГ* в крови понижено, в то время как при *вторичном базедовизме*, спровоцированном опухолями гипоталамо-гипофизарной локализации, которые вырабатывают стимуляторы тироидной функции, повышены и уровень *ТТГ*, и уровень *тироидных гормонов*. Классическая *болезнь Аддисона* — первичная хроническая недостаточность коры надпочечников — вызвана инфекционным (чаще — туберкулез), либо аутоиммунным адrenaлитом, а изредка — атрофией коры надпочечников аутоиммунного генеза. Поэтому продукция *проопиомеланокортина* — прогормона, содержащего центральный стимулятор адренкортикоцитов, *АКТГ*, — компенсаторно возрастает. Так как продуктом протеолиза *проопиомеланокортина* является и *меланоцитостимулирующий гормон {МСГ}*, кожа больных приобретает бронзовый оттенок и наблюдается характерный «*симптом грязных локтей*».

Если гипокортицизм имеет центральное происхождение и относится к вторичным эндокринопатиям, то в силу первичного гипопитуитаризма продукция *проопиомеланокортина* и его дериватов, наоборот, понижается, и гиперпигментации кожи не наблюдается. Напротив, возможен даже обратный процесс («*белый аддисонизм*»). Легко заметить, что это создает возможность для

точной дифференциальной диагностики, если эндокринолог располагает прецизионными данными о концентрациях гормонов в крови (рис. 5).

Как впервые было экспериментально доказано **У. Э. Ноксом** (1951), гормоны опосредуют действие на физиологические процессы через активность энзимов. Позднее из работ **Б. О'Мэлли** и **Р. Т. Шимке** с соавт. (1965, 1972) стало ясно, что под влиянием гормонального сигнала ме-

няется не только активность, но и количество молекул ферментов.

Но как гормональный сигнал доходит до эффекторов?

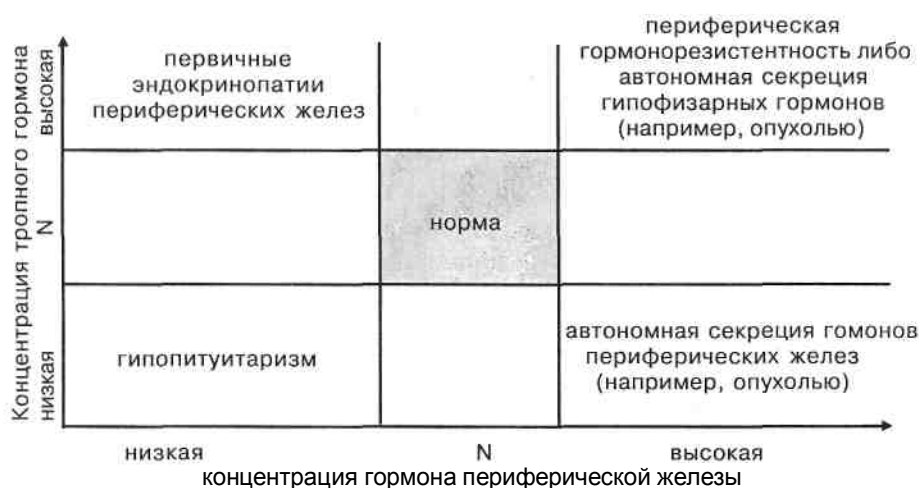


Рис. 5. Роль принципа обратной связи в распознавании первичных и вторичных эндокринопатий



## Судьба гормонального сигнала в клетке

*Гормонорецепторные взаимодействия — ключевое звено метаболизма гормонов и эндокринной регуляции.* Достигая клеток-мишеней, гормоны связываются с распознающими молекулами. Основные процессы, определяющие биоэффекты гормонов, представляются в настоящее время следующим образом.

Первым этапом служит комплементарное взаимодействие гормона с внутриклеточным или мембранным поверхностным гормональным рецептором. Специфичность этих рецепторов высока, но не абсолютна. Так, *кортизол* взаимодействует не только с глюкокортикоидным, но и с минералокортикоидным рецептором, и, наоборот, *альдостерон* способен действовать на рецепторы глюкокортикоидов.

*Инсулин* часть своих эффектов опосредует не через инсулиновый рецептор, а через рецепторы инсулиноподобных ростовых факторов.

До последней четверти XX столетия казалось устойчивым представление о том, что белковые и катехоламиновые биорегуляторы действуют на клетки-мишени исключительно с поверхности клеток — не проникая внутрь их, а стероидные и тироидные — только через внутриклеточные рецепторы (**Юдаев А.Н.** с соавт., 1976).

Хотя подобное разграничение и имеет известный смысл, оно не должно более восприниматься как абсолютное или как диктуемое исключительно гидрофильным или гидрофобным характером молекул биорегуляторов.

Еще в 80-х годах прошлого века было твердо установлено, что белковым регуляторам не может приписываться только дистантный механизм действия. Доказано, что многие белковые гормоны (и даже такие биорегуляторы, как антитела!) после их рецепции на плазматической мембране таргетных клеток подвергаются адсорбтивному эндоцитозу и таким путём оказываются внутри клеток, а далее могут транспортироваться в органеллы, включая ядро (**Зайчик А.Ш.**, 1973; **Аларкон-Сеговия Д.**, 1973; **Расмуссен Г.**, 1982; **Чурилов Л.П.**, 1986; **Зайчик А.Ш.** с соавт., 1988). Схема процесса показана на рис. 6.

Это позволяет гормонам иметь «раннюю волну» эффектов, наблюдаемых на протяжении первых минут после взаимодействия с клеткой, опосредованную мембранным рецептором и пострецепторными посредниками, а также «позднюю волну», наступающую в сроки 2-4 часа и позже, связанную с внутриклеточным и внутриядерным переносом белковых регуляторов и адресованную непосредственно генам. Доказан, напри-

мер, внутриядерный перенос *инсулина* (**Голдфайн А.** с соавт., 1982), *хорионического гонадотропина* (**Яскеляйнен К.** с соавт., 1983), *люлиберина* (**Шлессингер Ю.** с соавт., 1983), многих других пептидных гормонов, а также антител (**Зайчик А.Ш.**, 1973; **Аларкон-Сеговия Д.**, 1973).

В «позднюю волну» эффектов белковых гормонов входят, в частности, такие результаты их действия, как морфогенетическое влияние гормонов, регуляция пролиферации клеток-мишеней, индукция синтеза ключевых белков, контролирующих каскады внутриклеточных событий, например, ключевых протеинов стероидогенеза (**Дазо А.**, 1983).

У *стероидных* и *тироидных* гормонов тоже имеется не только внутриклеточный набор отсроченных эффектов, но и определенные эпигенетические ранние эффекты, связанные с их действием на мембраны и с мобилизацией внутриклеточных посредников того же типа, что и у белковых гормонов (**Фауси А.**, 1982).

Так, например, *тироидные* гормоны именно через поверхностные рецепторы опосредуют свой усиливающий эффект на захват клетками аминокислот и глюкозы, а также прямо активируют мембранную АТФ-азу плазмалеммы (**Катцунг Б.Г.**, 1998).

Таким образом, дистантный и внутриклеточный механизмы — не альтернативные виды действия белковых, либо тироидных и стероидных гормонов, а сотрудничающие способы передачи соответственно

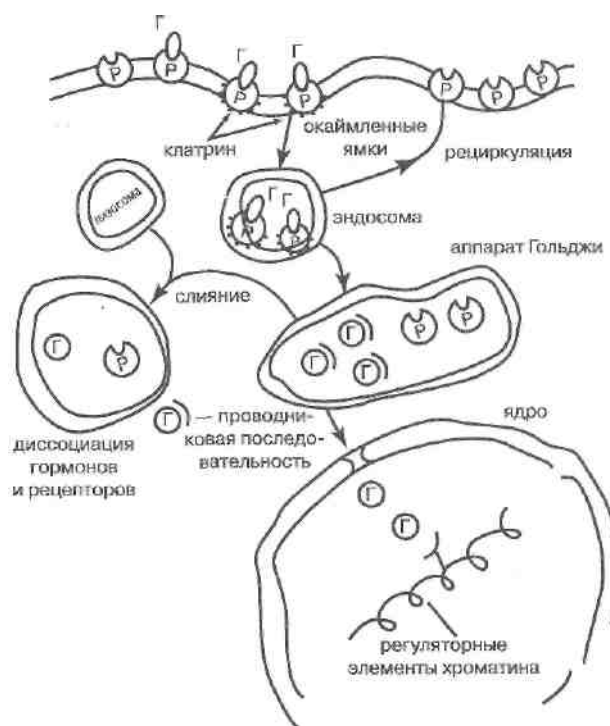


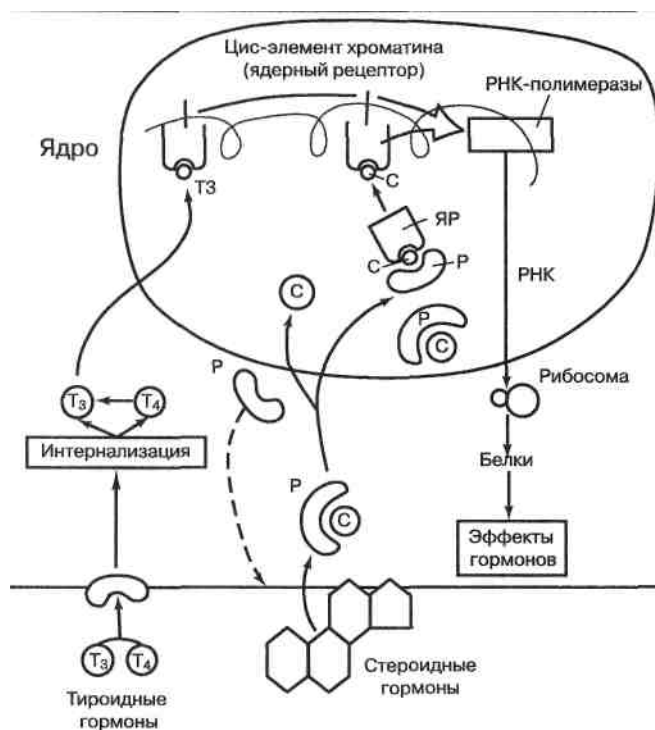
Рис. 6. Перенос гормонов в клетку и в ядро посредством рецепторного эндоцитоза (Г - гормон, Р - рецептор)

раннего и отсроченного гормональных эффектов (Бэкстер Дж., 1987). Учение о внутриклеточном действии гормональных сигналов получило название «эндокринологии».

Механизмы внутриклеточного опосредования эффекта гормонов на поверхностные рецепторы разнообразны и представлены на рис. 6-9. В качестве комментария заметим, что различные, обнаруженные за последние 35 лет внутриклеточные посредники действия гормонов (циклонуклеотиды ц-АМФ и ц-ГМФ, кальций и связывающие его белки, фосфатидилинозит и его производные, эйкозаноиды, пептиды) — это в большинстве случаев не альтернативные мессенджеры, как полагали изначально, а взаимодействующие части целостной системы. Тот или иной гормон, оперируя с разными типами рецепторов, может в разной степени затрагивать различные части этой системы. Но целостный ансамбль эффектов, вызываемых гормоном, всегда требует участия нескольких интрацеллюлярных посредников.

Механизмы действия гормонов на внутриклеточные рецепторы представлены на рис. 7. Гормон связывается с цитоплазматическим рецепторным белком, чтобы попасть в ядро. До прихода гормона цитоплазматический рецептор блокирован белком-инактиватором. Для глюкокортикоидных рецепторов таким инактиватором служит белок теплового шока (БТШ-90). Белки теплового шока используются в этом качестве

Рис. 7. Механизмы действия стероидных (С) и тироидных (Т) гормонов. Р — рецептор, ЯР — ядерный рецептор



и другими цитоплазматическими гормональными рецепторами.

В клеточном ядре гормон взаимодействует с цис-регуляторными элементами хроматина, формируемыми комплексами ДНК и негистоновых белков, которые условно и называют «ядерными рецепторами». Тироидные гормоны располагают и митохондриальными рецепторами, поскольку митохондрии также содержат ДНК и ассоциированные с ней протеины. Изменения конформации цис-регуляторного элемента хроматина способствуют ассоциации гена с ДНК-зависимой РНК-полимеразой, а также его экспрессии. Как сказано выше, и тироидные, и стероидные гормоны имеют, кроме этого, эпигенетические механизмы действия, опосредованные через звенья, аналогичные мессенджерам белковых гормонов. Внутриклеточные рецепторы тироидных и стероидных гормонов вместе с рецепторами витамина А принадлежат к классу белков-регуляторов транскрипции и гомологичны онкобелку—продукту онкогена *erbA*. Один гормон может иметь несколько разновидностей *erbA*-подобных рецепторов (например, тироксин).

Минералокортикоиды, глюкокортикоиды, эстрогены, андрогены, кальциферол и прогестины имеют разные подтипы подобных рецепторов. Лиганды (сигнальные молекулы) некоторых аналогичных рецепторов всё еще не найдены, что вселяет надежду на обнаружение новых стероидных гормонов. По некоторым данным (Уайт А. с соавт, 1981; Шрай-бер В., 1982), неохарактеризованные гипотетические гормоны-стероиды вырабатывают тимус (тимостерин), а также, возможно, субкапсулярный слой минералокортикоидной зоны коры надпочечников (кардиотропные или натрийуретические стероиды — антиминералокортикоидного действия, возможно, аналоги убаина или сердечных гликозидов).

Клонирование и секвенирование новых рецепторов стероидного типа может привести в дальнейшем к повтору ситуации с эндогенными опиатами, когда рецепторы в организме животных были открыты ранее своих естественных лигандов.

Рецепторы гормонов на плазматической мембране характеризуются известным разнообразием (рис. 8, 9). Они принадлежат по меньшей мере к пяти типам, использующим посредниковые механизмы по-разному.

Крупнейшая группа поверхностных гормональных рецепторов принадлежит к семейству ассоциированных с G-белками (ГТФ-связывающими белками). Прояснение механизмов их функциониро-

вания было начато первооткрывателем циклонуклеотидных вторичных посредников лауреатом Нобелевской премии по медицине 1971 г. **Э.У. Сазерлендом** (младшим). Современная концепция функционирования *G*-белков сложилась благодаря работам **А. Г. Гилмэна** и **М. Родбелла**, также удостоенных Нобелевской премии за 1994 г. Подробная характеристика системы *G*-белков и нарушений, связанных с ними, содержится в ряде руководств (**Катцунг Б.Г.**, 1998; **Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П.**, 2001). Рецепторы рассматриваемой группы имеют внеклеточный домен, связывающий гормон или иной биорегулятор, а также внутримембранную часть, пронизывающую плазмалемму несколько раз (откуда второе название группы — серпантинные рецепторы), и, наконец, внутриклеточный домен, способный связывать клеточный адаптер — *G*-белок. Ассоциация лиганда и рецептора ведёт к связыванию и гидролизу *G*-белком ГТФ, что позволяет запустить цепи из нескольких внутриклеточных посредников, параллельно обеспечивающих ансамбль ранних метаболических изменений, диктуемых гормоном.

Одновременно активируется *аденилатциклаза*, причём образованная *ц-АМФ* обеспечивает активацию ряда протеинкиназ класса А, фосфорилирующих энзимы и распознающие белки клетки (рис. 8). Данный циклонуклеотид также напрямую способствует открытию натриевых ионных каналов мембраны.

Другая, параллельно развивающаяся линия эффектов, запускаемая *G*-белком, включает активацию ферментов *инозитол-фосфатаз*, известных под условным именем «*фосфолипаза С*». Эти энзимы прямо из инозитол-фосфатидов мембраны изготовляют *фосфатидил-инозитол-4,5-дифосфат*, переходящий в *трифосфоинозит* (ИТФ) и *диацил глицерин* (ДАГ). ДАГ активирует протеинкиназы класса С, фосфорилирующие в свою очередь ряд функциональных белков клетки (рис. 9).

Третья линия событий, спровоцированных активацией рецептора из данного семейства, заключается в генерации из материала мембраны *арахидоновой кислоты* и *эйкозаноидов* (в чём участвуют *фосфолипазы С* и *A<sub>2</sub>* и *ДАГ-липаза*). *Эйкозаноиды* дополняют веер гормонозависимых эффектов, опосредованных *G*-белками.

Наконец, под влиянием ИТФ из внутриклеточных резервуаров освобождается еще один важный участник ансамбля посредников гормонального эффекта — *кальций*. Кальций входит в стимулированную гормоном клетку и извне, чему способствует открытие (при участии *аденилатциклазных механизмов*) ионных каналов.

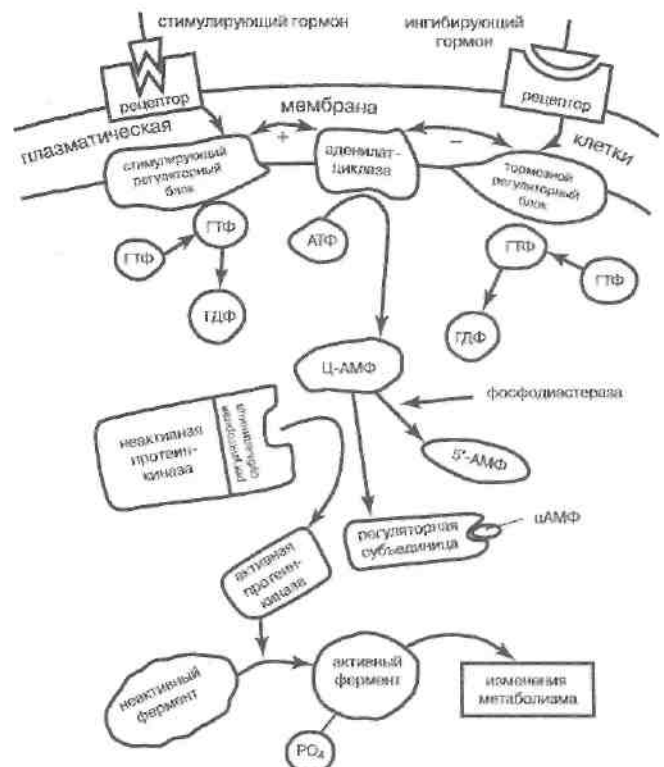


Рис. 8. Циклонуклеотид — протеинкиназная часть опосредующего механизма гормонального сигнала

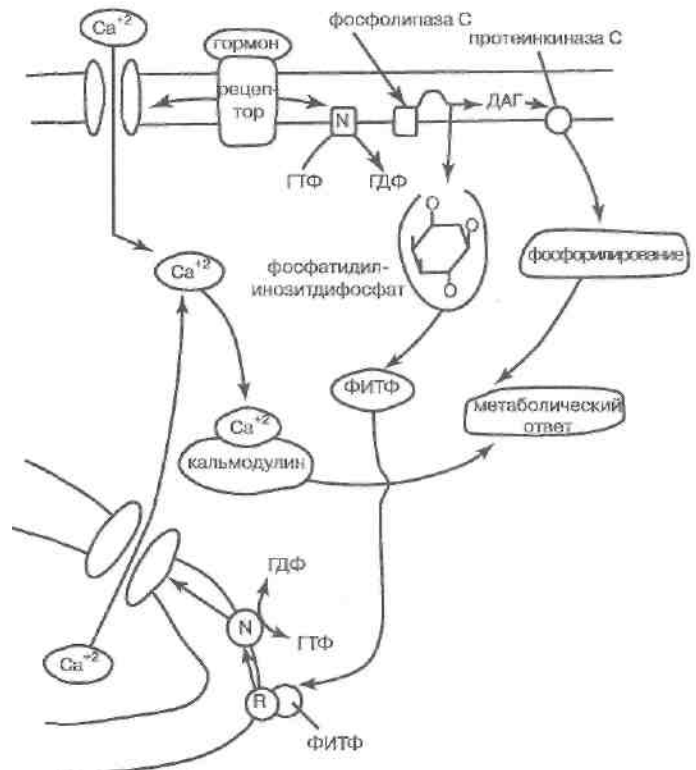


Рис. 9. Роль кальция и инозитфосфатидов в опосредовании гормонального сигнала. N — гуанилатсвязывающий белок, ДАГ — диацилглицерин, ФИТФ — фосфатидилинозиттрифосфат, ГДФ — гуанозинтрифосфат, R — рецепторная единица

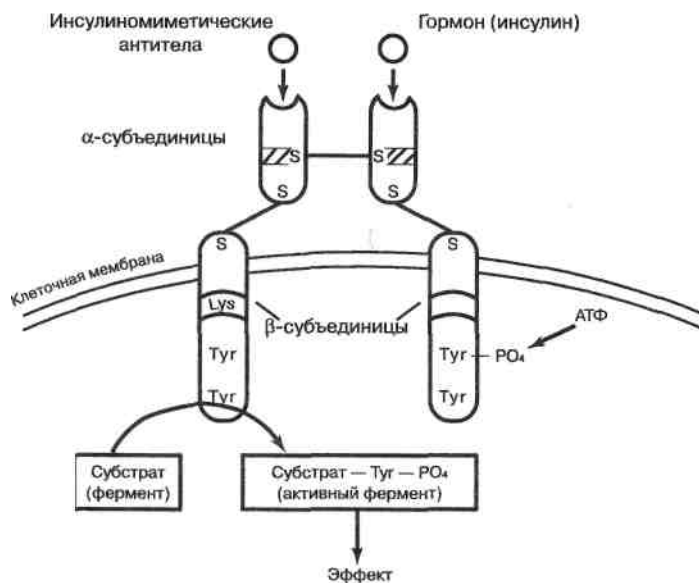


Рис. 10. Рецептор инсулина — пример гормонального рецептора тирозинкиназного типа

Кальций (см. стр. 227) не представляет собой альтернативного независимого посредника гормонального действия в клетке, но взаимодействует с вышеуказанными мессенджерами. Он распознаётся внутриклеточным рецепторным белком *кальмодулином* и некоторыми протеинами цитоскелета. *Цитоскелет* под влиянием *кальция* обеспечивает движение органоидов или клетки, что вносит вклад в ансамбль гормонально-зависимых эффектов. *Кальмодулин* в одних системах включает фосфодиэстеразу и снижает эффективность аденилатциклазной передачи (например, именно так катехоламины вызывают расслабление гладких мышц, сокращающихся под влиянием ацетилхолина). Но в других системах и, что особенно важно, при действии *тройных гормонов на периферические железы внутренней секреции* кальмодулиновый и аденилатциклазный механизмы выступают синергистами. К данной группе гормональных рецепторов принадлежат рецепторы *ЛГ, ФСГ, ТТГ, АКТГ, вазопрессина, глюкагона, катехоламинов, паратгормона, соматостатина, кальцитонина, бомбезина, опиатных пептидов, серотонина, мускариновый рецептор ацетилхолина* и рецепторы многих других биорегуляторов. Здесь же — обонятельные и зрительные рецепторы. При этом *АКТГ, адреналин, кальцитонин, ФСГ, глюкагон, ЛГ, паратгормон* повышают уровень ц-АМФ в клетках-мишенях, так же как и ускоряют кругооборот инозит-фосфатидов. *АКТГ, вазопрессин, ТТГ и ЛГ* к тому же заметно повышают

цитоплазматическую концентрацию *ионизированного кальция*. В то же время *соматостатин*, оперируя через *G-белки*, снижает уровень ц-АМФ в таргетной клетке. Это свидетельствует о том, что разные биорегуляторы в различных клетках используют вышеописанный комплекс посредников неодинаково. Зарегистрированы при патологии и получены в эксперименте антитела к рецепторам этого класса, имитирующие и блокирующие действие соответствующих гормонов (*ТТГ, АКТГ, гонадотропинов*).

Другая группа гормональных рецепторов представляет собой *тирозиновые протеинкиназы*. Эти рецепторы не оперируют с *G-белками*, как бы сокращая вышеописанную посредниковую цепь событий (рис. 10). Каждый такой рецептор — мембранный гликопротеин из пары α-субъединиц снаружи и двух β-субъединиц, пронизывающих мембрану. Наружные субъединицы связывают гормон, а внутренние — гидролизуют АТФ и фосфорилируют себя и внутриклеточные функциональные белки, вызывающие гормонозависимый ответ клетки. Показанный на рис. 10 рецептор — *инсулиновый*. Помимо важнейшего гормона *инсулина*, к этой группе принадлежат рецепторы *инсулиноподобных ростовых факторов I и II, фактора роста эпидермиса, тромбоцитарных ростовых факторов* и, возможно, *фактора роста нервов*. Как видно из этого перечня, данный тип рецепции очень важен в эндокринной регуляции ростовых и анаболических процессов. По некоторым данным, подобные двухвалентные рецепторы при активации должны попарно сшиваться гормоном или антителом. При действии *инсулина* и *ростовых факторов* уровень ц-АМФ снижается. Вместе с тем подобная рецепция не исключает участия компонентов посредниковой системы, на которой основывается адаптерная роль *G-белков*. Так, *эпидермальный ростовой фактор* сочетает тирозин-протеинкиназный механизм активации клетки-мишени с повышением уровня цитоплазматического кальция и с активацией инозит-фосфатидов, как и гормоны, влияющие через *G-белки*. Тирозиновые протеинкиназы кодируются многими онкогенами. Получены в эксперименте и зарегистрированы при патологии антитела к рецепторам данного класса как имитирующие действие гормона, так и блокирующие его (в частности, к инсулиновому рецептору и к рецептору эпидермального ростового фактора).

Меньше известно о механизмах опосредования внутриклеточных эффектов *пролактина, плацентарного лактогена и гормона роста*. Эти гормоны (а с ними — ряд цитокинов и фактор роста нервов) имеют рецепторы в виде трансмембранной молекулы из од-

ной субъединицы гомологичного строения, которая не является протеинкиназой и не использует *G*-белки.

Имеются данные Л. М. Удебин (1982) о том, что эти рецепторы опосредуют своё действие в цитоплазме через *пептидные мессенджеры*. По данным Д. Тёркингтона с соавт. (1973), эти посредники приводят в ядре к увеличению экспрессии генов протеинкиназ. Известно, что ряд эффектов *СТГ* опосредован вторичной продукцией в тканях инсулиноподобных ростовых факторов, рецептируемых тирозиновыми протеинкиназами. В пренатальном периоде тканевым посредником действия *СТГ* служит *ИФР-II (соматомедин А)*, а после года в большинстве тканей (кроме зубных зачатков) — *ИФР-I (соматомедин С)*. Вероятно, их можно рассматривать как внутриклеточные и паракринные тканевые вторичные посредники, зависящие от действия *СТГ* на его рецептор. Мутации рецептора *СТГ* нарушают продукцию *соматомединов* (дефицит ответа на *соматомедин С* при синдроме карликовости Ларона). Есть сведения, что рецепторы этого класса мобилизуют внутри клетки также *эйкозаноиды*. Получены антитела к рецепторам *пролактина*, имитирующие его эффекты, и зарегистрированы аутоантитела к рецептору *СТГ*, тормозящие рост подростков (Миракян Д. с соавт., 1983).

Уникальный характер носят рецепторы *атриопептинов* (натрийуретических факторов). Эти гормональные рецепторы сами являются трансмембранно расположенными гуанилатциклазами. Взаимодействие *атриопептина* с рецептором ведёт к накоплению ц-ГМФ в клетке-мишени. Ц-ГМФ способствует активации внутриклеточных сериновых и треониновых протеинкиназ, фосфорилирующих ансамбль белков-эффекторов. Не известны антитела, которые бы влияли на данный рецептор стимулирующим, либо блокирующим образом. Однако при застойной сердечной недостаточности отмечена резистентность атриопептиновых рецепторов к действию данного сердечного гормона, не дающая возможности облегчить отёчный синдром с помощью *атриопептина*. В последнее время обнаружено, что *NO* — липофильный газообразный медиатор — также активирует гуанилатциклазу в клетках-мишенях (Катцунг Б.Г., 1998).

Взаимодействие биорегулятора с рецептором может приводить непосредственно к открытию ионных каналов в мембране: хлоридных (*ГАМК*, *глицин* и другие возбуждающие аминокислоты), натриевых и калиевых (*ацетилхолин* при действии на никотин-холинергический рецептор). Так как агонисты рецепторов канального типа формально не относятся к гормонам, в данной книге этот вид рецепции не рассматривается.

И в рецепторной, и в гормональной эндокринологии сохраняют свою актуальность единые основные принципы: *обратной связи* и *пермиссивного эффекта*, так как гормоно-рецепторное взаимодействие — двустороннее. В течение первой половины XX столетия внимание эндокринологов было приковано к изменениям количества гормонов как причине заболеваний. Но уже в 1942 г. Ф. Олбрайт описал *псевдогипопаратироз*, связанный с неответчаемостью тканей на *паратгормон*, вырабатываемый в более чем достаточных количествах. Таким образом, был заложен первый камень в основание «*эндоэндокринологии*» или учения о цитофизиологических закономерностях рецепции гормонов и патологических последствиях рецепторных и пострецепторных дефектов клеток-мишеней.

Впоследствии были открыты рецепторные и пострецепторные формы тканевой резистентности практически ко всем известным гормонам. Развитие представлений о рецепторах гормонов позволило распространить принцип сервоконтроля и на гормоно-рецепторные взаимоотношения. Так, при *гиперинсулинизме*, вызванном перекармливанием, по механизму сервоконтроля подавляется экспрессия инсулиновых рецепторов, и могут формироваться *инсулинорезистентность* и *сахарный диабет тучных лиц*.

Количество большинства гормональных рецепторов на клеточной поверхности и в цитозоле понижается при избытке гомологичного гормона. Сродство многих рецепторов, особенно тирозин-протеокиназного типа, к их гормонам уменьшается после связывания гормона. Одни гормоны гетерологично влияют на экспрессию и аффинность рецепторов других гормонов. Так, *эстрогены* повышают экспрессию прогестиновых рецепторов.

Распределение гормональных рецепторов в организме неравномерно. Выше уже говорилось, что тиреоидными рецепторами располагает каждая клетка. *Глюкокортикоиды* и *катехоламины* действуют также на очень широкий круг органов и тканей. Но рецепторы *глюкагона*, повторим, сосредоточены исключительно в печени. *Альдостерон* также имеет очень узкий круг мишеней (почки, желудочно-кишечный тракт, слюнные и потовые железы). Проникновение глюкозы во многие жизненно важные органы (центральная нервная система, диафрагмальная мышца, сердце, ткани глаза, почка, надпочечник, гонады) — не зависит от *инсулина* и т.д.

Спектр эффектов гормонов может ограничиваться не только распространенностью его рецепторов, но и анатомо-гистологическими особенностями эффектов, а также нюансами транспорта гормонов. Из-за существования порталных циркуляторных систем

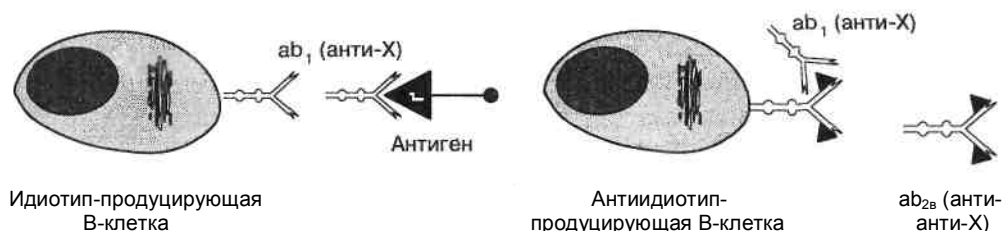


Рис. 11. Антиидиотипические антитела как внутренние иммунологические отображения структуры антигенных эпитопов

многие гормоны практически не попадают за пределы определённых зон. Некоторые биорегуляторы действуют только паракринно (например, *мюллеров ингибирующий полипептид*).

В организме ответ нейроэндокринной системы всегда бывает плюригландулярным и вызывает разные влияния нескольких гормонов на разные клетки. Примером может служить интегральный ответ на гипогликемию: *глюкагон* и *адреналин* побуждают печень к гликогенолизу и тормозят гликогеногенез, а также (вместе с *кортизолом*) усиливают в этом органе глюконеогенез. Параллельно в липоцитах *СТГ*, *кортизол* и *адреналин* стимулируют липолиз, причём печень будет превращать глицерин в глюкозу, а жирные кислоты послужат альтернативным источником энергии. Однако захват глюкозы липоцитами эти гормоны останавливают. *Адреналин* способствует распаду мышечного гликогена. *Кортизол* ингибирует потребление глюкозы в инсулинозависимых тканях, а в ряде органов (например, в лимфоидных

сдвигает

баланс распада и синтеза белка в катаболическую сторону, поставляя субстраты для глюконеогенеза.

Данная реакция известна как *метаболический компонент стрессорного ответа* и *ответа острой фазы*, причем в последнем случае она координируется с действием *цитокинов острой фазы*, не позволяющим упомянутым гормональным воздействиям метаболически «обокрасть» иммунную систему и кроветворные органы.

Приведенные примеры свидетельствуют о большой пластичности и об интегрированном ансамблевом характере деятельности эндокринной системы. Концепция гормональных рецепторов имеет важное общемедицинское значение. С одной стороны, по **П. Эрлиху** (1901), «*антитела есть оторвавшиеся от клеточной поверхности рецепторы*». Это вводит иммунную систему и физиологический аутоиммунитет в круг участников эндокринной регуляции (**Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 2002**).

Генерируя антитела к гормональным рецепторам, а затем — *аутоантиидиотипические антитела* против антирецепторных иммуноглобулинов (рис. 11), иммунная система в принципе способна изготавливать более или менее точные иммунологические копии (об-

разы) различных гормонов, которые взаимодействуют с гормональными рецепторами, блокируют их либо стимулируют (Блэчер М. 1984; **Линденманн Ж.**, 1979; **Зайчик А.Ш.** с соавт., 1988; **Фарид Н., Линтикам Д.**, 1988). Для многих, причем не только *белковых*, но и *аминокислотных гормонов* такая возможность и реальное существование этого явления уже доказаны. Более того, наличие в организме рецепторов к лекарствам растительного или синтетического происхождения ставит вопрос о существовании еще не найденных, но действующих в нашем теле эндогенных гормонов, для которых природа эти рецепторы предназначила. **В. Шрайбер** (1987) приводит данные о наличии пока не идентифицированных эндогенных гормонов с противотревожным бензодиазепиновым действием, антиминералокортикоидным эффектом, антидепрессивным влиянием и пр.

## Типовые нарушения эндокринной регуляции

Патология эндокринной системы затрагивает все виды метаболизма, а также рост, размножение, регенерацию, индивидуальное развитие организма, его онтогенетическое становление. Классические представления о патогенности недостатка или избытка того или иного гормона сложились уже на заре эндокринологии. В XX веке к ним добавилось понимание того, что тканевая резистентность или гиперчувствительность к действию гормона могут вызвать картину болезни даже при его адекватной продукции. Современные представления о том, чем и как могут быть вызваны эндокринопатии, отражены на рис. 12.

Эндокринопатии всегда сопровождаются избыточным или недостаточным эффектом какого-либо гормона на те или иные мишени, что и порождает клиническую картину. Известны, правда, и исключения. Так, дефицит *тирокальцитонина* у человека бессимптомен, так как кальций-фосфатный гомеостаз при этом эффективно поддерживается компенсаторными изменениями, связанными с его антагонистами *паратгормоном* и *кальциферолом*. Избыток *тестостерона* у



мужчин, а *прогестерона* у лиц обоего пола также не дает клинических симптомов.

**Недостаточное действие гормона** может быть следствием нескольких типовых причин, так или иначе затрагивающих железу, где он производится.

- *Нарушение выделения гормона в кровь* эндокринной железой происходит либо при деструкции, либо при информационной блокаде гормонообразующих клеток. Причиной *деструкции* могут быть различные процессы.

S Негормонообразующие опухоли, как это происходит, например, при хромофобных (нуль-клеточных) опухолях гипофиза, вызывающих *гипопитуитаризм*. К этой же этиологической группе может быть отнесена гиподисфункция железы при метастазах в нее неэндокринных опухолей и инфильтрации лейкозными бластами (например, *аддисонова болезнь* в результате метастазов опухоли в надпочечники).

S Инфекция и последующее воспаление с альтерацией железы (примером служит *острый тиреоидит*, туберкулёз надпочечников как причина *болезни Аддисона* и т.д.).

S Неинфекционное воспаление, главным образом — аутоаллергической природы (например, *аутоиммунный тиреоидит Хасимото\**, *аутоиммунный гипопаратироз*, *аутоиммунный гипопитуитаризм*). Известны случаи деструкции эндокринных органов при их воспалении, вызванном травмой. В *Мариинской больнице Санкт-Петербурга в 1995 г.* авторы наблюдали случай *вторичного сахарного диабета*, развившегося после боевого (в Афганистане) огнестрельного ранения в брюшную полость, сопровождавшегося обширной травмой поджелудочной железы.

S Острое нарушение кровообращения, приводящее к ишемическому некрозу или тромбоэмболической апоплексии эндокринного органа (примером служит *синдром Уотерхауза-Фридериксена* — острая надпочечниковая недостаточность при двусторонней тромбоэмболической апоплексии мозгового вещества надпочечников, возникающей на фоне диссеминированного внут-

рисосудистого свёртывания крови в результате менингококкового сепсиса).

S Генетически обусловленный дефект синтеза гормона, приводящий к его недостатку или ненормальной структуре (как при наследственных формах *гипотироза* и в экзотических случаях *инсулиннезависимого сахарного диабета*).

S Дефицит компонентов, из которых производится гормон (*гипотироз* при геохимической недостаточности йода; *иммунодефицит* при нехватке цинка, входящего в состав *тимулина*; *гипофункция щитовидной железы* и *мозгового вещества надпочечников* при наследственном нарушении окисления тирозина, из которого синтезируются их гормоны).

S Интоксикации, избирательно нарушающие продукцию гормонов. Сюда относятся как случаи ятрогенного подавления продукции гормонов при лечении и самолечении (например, индукция *гипокортицизма* метирапоном, *гипотироза* — мерказолилом), так и случаи влияния пищевых факторов. *Роданиды* и *цианиды* репы, редьки, кабачковых, краснокочанной капусты, маниоки и тапиоки

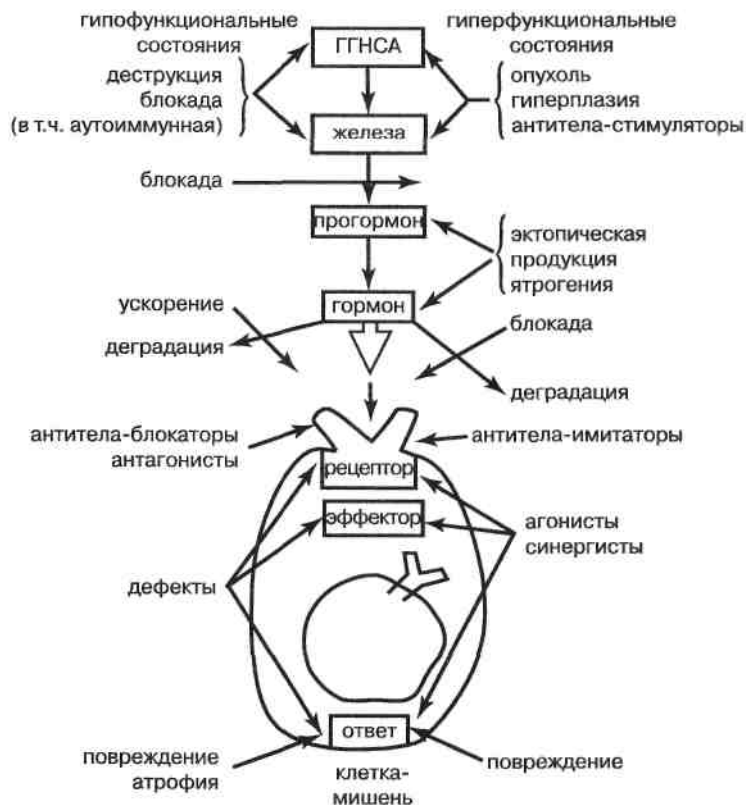


Рис. 12. Возможные механизмы эндокринопатий. ГГНСА — гипоталамо-гипофизарный нейросекреторный аппарат

\* В русскоязычной литературе и в устной речи эта фамилия пишется и произносится как «Хашимото», что не совсем правильно, так как в японском языке звука «ш» вообще не существует. Таким искажением фамилия **H. Hashimoto** обязана английскому произношению. Поэтому правильнее писать и говорить — **Хасимото**.

в больших дозах могут вызывать понижение продукции *тироидных гормонов*. Так, подсчитано, что килограмм репы по антитироид-ному действию приближается к половине таблетки мерказолила. *S* Важно отметить, что в некоторых случаях *блокада рецепторов* тропных гормонов на эндокриноцитах антирецепторными аутоан-тителами ведет к неэффективности стимуляции железы ее физиологическими регуляторами и к отсутствию продукции гормона интактными в других отношениях эндокри-ноцитами, несмотря на метаболическую в нем потребность. Так как многие тропные гормоны (гормоны-стимуляторы гормонообразования) служат для своих мишеней и секреторными, и митогенными сигналами (**Павликовски М.**, 1982), то такой информационный блок ведет не просто к недостаточности гормонов регулируемой железы, но и к ее атрофии, без признаков воспалительного или иного деструктивного процесса. Примерами могут служить атрофия коры надпочечников при наличии блокирующих аутоантител к рецепторам *АКТГ* (**Давидай М.** с соавт., 1984), *гипергонадотропный гипогонадизм* из-за аутоаллергии против рецепторов *ФСГ* (**Диас Х.** с соавт., 1982) и *аутоиммунный атрофический гипотироз*, вызванный иммуноглобулинами, блокирующими рецептор *ТТГ* (**Де Сент Ж.П., Вемо Ж. Л.**, 1982). Во многих случаях недостаточное действие того или иного гормона имеет *внежелезистое происхождение*.

*S Недостаточный переход* прогормона в гормон вызывает симптомы дефицита его активности, даже при не нарушенном синтезе. Примерами могут служить подавление перехода *проренина* в *ренин* при *сахарном диабете*, связанное с механизмами диабетической нефропатии, а также *витамин D-резистентные формы рахита*, рассматриваемые ниже в разделе, посвященном нарушениям функций паращитовидных желез. При дефекте фермента 5 $\alpha$ -редуктазы ткани-мишени не превращают *тестостерон* в *дигидротестостерон*, что ведет к частичному гипогонадизму, ибо собственная андрогенная активность предшественника намного ниже, чем дигидроформы этого стероида.

*S Циркулирующие антагонисты* гормона могут снизить его эффективные концентрации. В роли таких антагонистов нередко выступают *антитела к гормону (вазопресси-ну — при неопухолевых формах несахарного диабета, инсулину — при вторичной инсулинорезистентности)*. Неиммунологическими циркулирующими антагонистами, вызывающими понижение эффективности действия гормона, могут быть и *другие гормоны* (симптоматический вторичный сахарный диабет при гиперкортизолизме, феохромоцитоме, глюкагономе), а также ятрогенно введенные *лекарства* (гипогонадизм и импотенции под влиянием противоязвенного гистамино-вого блокатора циметидина и его аналогов, гипотироз при передозировке мерказолила) ИЛИ *метаболиты* (избыток свободных жирных кислот снижает эффективность действия инсулина). *S* Как уже отмечалось выше, при нормальном функционировании *сервомеханизмов обратной связи* одно только *усиление связывания гормона с белком-переносчиком*, как и *изоли-рованное ускорение деградации гормона*, не могут вызвать стабильного дефицита действия гормона. Преходящие изменения будут компенсироваться. Но в условиях нарушенного механизма обратной связи как увеличение степени связывания, так и скорости разрушения гормона способны отразиться на его эффективной концентрации. Это хорошо проясняют следующие примеры. Повышение содержания тестостерон-связывающего глобулина способно вызвать снижение действия *тестостерона* у женщин, поскольку у них нет механизма обратной связи, контролирующего уровень этого стероида. Высокий уровень *транстирети* на и *тиросвязывающего глобулина* плазмы не ведет к гипотирозу у здоровых людей, но важен для больных, находящихся на экзогенном *тироксине*. Поскольку *тироидные гормоны* ускоряют катаболизм *глюкокортикоидов*, гипотироз способен вызвать переход скрытого гипокортицизма в явный или обусловить резистентность к лечению *кортикостероидами*, хотя сам по себе не ведет к гипокортицизму, если только резервы коры надпочечников и гипопиза адекватны. *Периферическая резистентность* к гормонам - важная внежелезистая причина понижения эффек-

тивности их действия. Такая резистентность часто связана с рецепторными механизмами. Это может подразумевать:

*S* наследственный дефект внутриклеточных рецепторов по типу одиночных аминокислотных замен или отсутствия их экспрессии (как это наблюдается в отношении рецепторов ан-дрогенов при тестикулярной феминизации— синдроме Морриса, псевдогипоальдостеронизме, наследственной резистентности к кортизолу); *S* наследственный дефект мембранных поверхностных рецепторов {почечный пирессин-резистентный, несахарный диабет, синдром карликовости Ларона, некоторые формы тяжелого наследственного инсулинорезистентного сахарного диабета); *S* блокаду рецепторов аутоантителами (как это отмечено при *myasthenia gravis* — в отношении Н-холинергических, а при *acanthosis nigricans*—в отношении инсулиновых рецепторов); *S* подавление экспрессии генов рецепторов эпигенетическими воздействиями (считается, что подобным образом переедание и ожирение могут способствовать развитию гиперинсулинемических форм сахарного диабета). Не менее важен пострецепторный механизм гормонорезистентности. При псевдогипопаратирозе имеет место дефект сопряжения рецептора паратгормона и рецепторов ряда других регуляторов с адени-латциклазами за счет наследственного дефекта гуа-нилнуклеотид-связывающего регуляторного белка. Многие формы инсулинонезависимого сахарного диабета зависят от наличия пострецепторных дефектов в опосредовании действия инсулина на его мишени.

Иногда рецепторная нечувствительность к гормону связана с неспособностью ткани выработать под его влиянием тканевой белковый гормон-посредник. Так, при карликовости Ларона продукция СТГ адекватна, но ткани из-за дефекта рецептора СТГ не образуют под действием гормона роста нужного количества одного из соматомединов — инсулиноподобного фактора роста I (соматомедина C). Важно подчеркнуть, что тканевая резистентность бывает не только к пептидным или тирозиновым гормонам, но и к стероидам. Так, А. Вингерхёдс с соавт. (1976) описали пациента с выраженным гиперкортицизмом, но без признаков синдрома Иценко-Кушинга.

- Наконец, если сами клетки-мишени атрофированы или повреждены, они могут не отвечать

даже на сильный гормональный сигнал. Так, глюкокагон перестает вызывать гипергликемию при тяжелой печёночной недостаточности. В условиях истощения адипоциты прекращают отвечать выработкой лептина на инсулин и глюкокогонподобный пептид — и перестает тормозиться аппетит. Вазопрессин, например, не эффективен при выраженном нефросклерозе. Избыточное действие гормона также может иметь несколько типовых причин.

- Недостаточность физиологического сервомеханизма, контролирующего продукцию гормона по типу обратной связи (например, снижение чувствительности В-клеток островков Лангерганса к глюкозе при некоторых формах инсулинонезависимого сахарного диабета или клеток гипоталамуса, вырабатывающих кортиколиберин, к глюкокортикоидам и АКТГ— при болезни Иценко-Кушинга).
- Обход физиологического механизма обратной связи из-за появления избытка стимуляторов гормонообразующих клеток, не включённых в сервомеханизм. Данная группа гиперфункциональных эндокринопатий имеет почти исключительно аутоиммунную природу и вызвана иммуноглобулинами-агонистами рецепторов тропных гормонов. Типичным примером служит базедова болезнь, при которой гиперплазия и гиперфункция щитовидной железы вызываются, в обход гипоталамо-гипофизарной регуляции, аутоантителами к ганглиозидной и белковой частям рецепторов ТТГ. Подобные аутоантитела могут вызывать изолированную гиперфункцию железы, но чаще обуславливают ее гиперплазию и гиперфункцию. Хронические неэндокринные заболевания могут создавать неиммунологические сигналы, стимулирующие продукцию того или иного гормона с развитием вторичной гиперпродукции последнего. Примером служит вторичный гиперальдостеронизм, закрепляющий механизм системных отёков при сердечной недостаточности. В роли сигнала, побуждающего в конечном итоге к гиперфункции «ренин-ангиотензин-альдостероновой системы», выступает снижение объема сердечного выброса.
- Утечка гормона из железы вследствие ее деструкции (примером служат эпизоды гипертириоза при развитии аутоиммунного подострого тиреоидита Де Кервена).
- Нерегулируемая гиперпродукция гормона относительно высокодифференцированной доброкачественной эндокринной опухолью в пределах той

железы, которая служит его основным источником (таков гипертироз при *токсической аденоме щитовидной железы*, персистирующая галакторея-аменорея при *пролактиноме* аденогипофиза). Изредка гормонообразующими являются злокачественные опухоли эндокринных желез.

- *Метаболический блок во взаимопревращениях гормонов* может вызвать не только недостаток гормона, являющегося конечным звеном цепи превращений, но и избыток промежуточного гормонально-активного продукта. Характерным примером служит *врождённая гиперплазия коры надпочечников*, вызванная дефицитом 21-гидроксилазы. При дефиците этого фермента страдает биосинтез *минералокортикоидов*, а избыток предшественников превращается в *андрогены*. Поэтому *гипоальдостеронизм* и *сольтеряющий синдром* может сочетаться с *гиперандрогенизмом* и *вирилизацией девочек*, либо с *макрогениотомией* и с *преждевременным половым созреванием мальчиков*.

*Синдром избыточной эффективности действия гормона* может иметь также *внежелезистое происхождение*. Основные формы этого явления следующие.

- *Эктопическая, автономная от сервоконтроля, продукция* избытка гормонов вне основных эндокринных желез. Этот вариант эндокринной гиперфункции связан, как правило, с образованием гормонов, кодируемых одним-двумя генами, в опухолевых, чаще злокачественных, клетках апудоцитарной природы (синтез *АКТГ* и *паратгормона* овсяноклеточными карциномами бронхов, а также *серотонина* и *энтеринных пептидов* — карциноидами желудочно-кишечного тракта, *гормонообразование* в тимоме). Изредка опухоли неапудоцитарной природы могут осуществлять подобный эктопический синтез (продукция *тироидных гормонов* в опухолях яичника).
- *Продукция избытка активного гормона из прогормонов* в неопухолевых периферических тканях. Примером служат *гиперэстрогенизм* при ожирении и при печеночной патологии из-за избыточной конверсии *андростендиона* в *эстрогены* адипоцитами или гепатоцитами, а также эндогенный *гипервитаминоз D* при саркоидозе из-за образования макрофагами гранулём избытка высокоактивной формы *кальциферола*.
- *Ятрогенный избыток гормона* или его аналога может быть результатом лечения или самолечения. Часто это относится к избыточному приему *адrenomиметиков*, *тироидных гормонов*, *анд-*

*рогенов и кортикостероидов*. Интересно, что некоторые растительные пищевые продукты содержат действенные аналоги животных гормонов. Такова *солодка*, имеющая в своём составе аналоги *альдостерона* (глицерризиниевую кислоту). Злоупотребление лакричными конфетами и усиленное траволечение солодкой вызывает картину, сходную с *первичным гиперальдостеронизмом*, провоцируя артериальную гипертензию.

- *Аутоантитела к гормональным рецепторам* периферических тканей-мишеней могут имитировать избыточное действие соответствующих гормонов. Как правило, они образуются по *идиотип-антиидиотипическому механизму* в ответ на антитела к гормону. Инсулиномиметические аутоантитела обнаружены у подростков, больных «*криптогенной*» *гипогликемией* и *лабильным инсулинзависимым сахарным диабетом*, а также получены экспериментально. Связываясь с инсулиновым рецептором, они временно воспроизводят часть эффектов гормона, нарушая соотношение между уровнем глюкозы и активностью В-клеток (Ди Марио В. с соавт. 1977; Шехтер Й. с соавт., 1982).
- *Тканевая гиперчувствительность к гормонам* встречается реже, чем резистентность. Однако описаны почечная гиперчувствительность к *минералокортикоидам* (*псевдогиперальдостеронизм* с низким уровнем ренина и альдостерона и задержкой натрия), а также *глюкокортикоидная глаукома* у больных, которые особенно чувствительны к влиянию *кортикостероидов* на внутриглазное давление. Широко известна индукция *тироидными гормонами* экспрессии рецепторов *катехоламинов* в сердце и сосудах, участвующая в патогенезе артериальной гипертензии и миокардиодистрофии при *гипертирозе*.
- *Изолированные понижение связывания гормона в крови и ускорение его деградации*, как правило, недостаточны для индукции его избыточного действия в силу нивелирующего эффекта нормальных механизмов обратного контроля. Но эндокринологи традиционно не оставляют без внимания возможность появления стабильного внежелезного избытка гормона, связанного с особенностями его транспорта и катаболизма. Дело в том что при нарушениях нормальных взаимоотношений тропных и периферических гормонов или в сочетании с действием других факторов данный механизм приобретает известное значение. Так при голодании, печеночной недостаточности и не-

фронтальном синдроме дефицит альдостеронасвязывающих белков плазмы и недостаточный распад *альдостерона* в печени вносят свой вклад в развитие *вторичного гиперальдостеронизма* и отеков, которые обусловлены прежде всего другим фактором — понижением онкотического давления плазмы. Эндокринопатии бывают *моногланулярными*, то есть поражающими одну эндокринную железу. Но встречаются и *плюригланулярные* поражения. В случае вовлечения в дисфункцию многих желез необходимо учесть возможность системных причин такого поражения. *Плюригланулярные синдромы* бывают гипоталамо-гипо-физарными, аутоиммунными, рецепторными и наследственными.

При *центральной* этиологии плюригланулярное поражение является вторичным по отношению к *пангипопитуитаризму* (*тироидная, надпочечниковая недостаточность* и *гипогонадизм*).

При аутоиммунном плюригланулярном синдроме аутоантитела поражают несколько желёз внутренней секреции, имеющих общие или сходные антигены. Известен аутоиммунный синдром Шмидта (*инсулин-зависимый сахарный диабет, аутоиммунный тиреоидит, гипопаратироз и гонадо-надпочечниковая недостаточность*).

При наличии аутоантител к 17-α-гидроксилазе аутоаллергия поражает стероидопродуцирующие клетки в коре надпочечника и в гонадах. Аутоиммунные плюригланулярные синдромы часто сопровождаются неэндокринными аутоиммунными расстройствами (*артрит, бронхиальная астма, витилиго, атрофический гастрит с В<sub>12</sub>-дефицитной анемией*), а также другими признаками нарушенного иммунитета (например, кандидоз).

*Рецепторная* плюригланулярная аномалия развивается при дефекте гуанидин-связывающей части гормональных рецепторов семейства G-белков. Наблюдается неэффективность действия многих гормонов на их мишени (*псевдогипопаратироз, гипергонадотропный гипогонадизм, первичный гипотироз*).

Описаны три различных плюригланулярных наследственных синдрома, характеризующихся аномалией экспрессии онкогенов и неопластическими процессами в разных гормонообразующих клетках (*MEN-I, 11a, 11b* — от англ. *Multiple Endocrine Neoplasiae*).

Это аутосомно-доминантные расстройства с варьирующей пенетрантностью. Носитель синдрома *MEN* наследует один из двух аллельных генов дефектным, а во втором на протяжении онтогенеза имеет место соматическая мутация. Если она предоставляет клеткам-

мутантам селективные преимущества, формируется доброкачественная или злокачественная опухоль.

При синдроме *MEN I* имеется дефект гена под аналогичным названием из 11-й хромосомы, который служит антионкогеном. При других типах *MEN-синдрома* генетический дефект, вероятно, связан с протоонкогеном RET из 10-й хромосомы, онкобелок которого является мембранной тирозин-протеинкиназой со свойствами ростового рецептора (Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 2002).

*Синдром MEN-I* (он же *множественный эндокринный аденоматоз* или *синдром Вермера*) включает доброкачественную аденому паращитовидной железы, а также доброкачественную либо злокачественную гормонообразующую опухоль островковых клеток поджелудочной железы (это, в порядке убывания частоты, может быть *гастроиннома, инсулинома*, значительно реже — *глюкагонома* или *ВИПома*). *Гастроинномы* обуславливают у таких больных тяжёлые язвы желудка (*синдром Цоллингера-Эллисона*). Для синдрома *MEN I* характерны также гипофизарные аденомы (*соматотропинома, пролактинома*, реже — *кортикотропинома*). Бывают карциноиды из диффузных эндокриноцитов желудочно-кишечного тракта, *липомы* и *аденомы коры надпочечников*. Клиника некоторых гормонально-активных опухолей у подростков подробно описывается ниже.

*Синдром MEN II* отличается присутствием медуллярной карциномы C-клеток щитовидной железы и доброкачественной либо злокачественной *феохромоцитомы*.

Он имеет две разновидности. При синдроме *MEN 11a* (синдроме *Сиппла*) добавляется *гиперпаратироз*, а при синдроме *MEN 11b* (он же — *MEN III*) — гиперпаратироз не типичен, зато бывают *невриномы* кожи и слизистых, *ганглионевромы*, а внешний вид пациентов может напоминать *синдром Марфана* (*арахнодактилия, высокий рост, длинные конечности*).

## Подростковый возраст — сенситивно-критический период онтогенеза эндокринной системы

Завершив рассмотрение типовых нарушений эндокринной регуляции, мы должны присоединиться к мнению А.Т. Камерона (1948), что «*взаимодействие различных эндокринных желёз является примером изумительной корреляции функций животного организма*».

Однако эта, восхитившая классика эндокринологии корреляция, не дана природой в готовом, неизменном виде. Сложность в том, что она создается на ходу, по

мере развёртывания онтогенетических программ организма и в динамике самого его формирования, которое, в свою очередь, подконтрольно гормонам.

Онтогенез — процесс временного развёртывания генетических программ, поэтому тот факт, что индивиды разного возраста обладают различной реактивностью, является производным от наследственной детерминации реактивности. Реактивность индивидов различных возрастов неодинакова прежде всего из-за асинхронии в экспрессии и репрессии различных генетических программ. Таким образом, кажущаяся зависимость реактивности от времени есть, по сути, ее зависимость от генов.

В связи с этим индивид в определенном возрасте может иметь более высокую резистентность по отношению к одним факторам и меньшую устойчивость — по отношению к другим (Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 1999). Эндокринная система и ее резистентность к эндокринопатиям также не является исключением. Можно, например, говорить о большей толерантности инсулярного аппарата подростков к глюкозной нагрузке, но устойчивость гипоталамо-гипофизарного нейросекреторного комплекса и надпочечников к хроническому стрессу у подростков ниже, чем у зрелых индивидов.

*Развитие желез внутренней секреции идет неравномерно (Потапова И.Н., 1971).* По образному выражению В.Н. Никитина (1975), «каждая из них имеет свой «почерк» возрастного развития».

Эпифиз, тимус, глюкокортикоидная зона коры надпочечников, инсулярный аппарат достигают высшего развития уже в раннем возрасте, а половые железы и щитовидная железа наиболее развиты в пубертатном периоде и в поздней молодости.

В раннем детском возрасте имеются существенные отличия в строении и функции многих эндокринных желез, по сравнению с взрослыми. Так, при рождении в коре надпочечников доминирует особая фетальная зона, мозговое их вещество секретирует в основном не *адреналин*, а *норадреналин*. В гипофизе до 5-6 лет имеется промежуточная доля и т.д. Но к 15-16 годам строение подавляющего большинства эндокринных органов практически становится идентичным таковому в зрелом возрасте. *Следовательно, до подросткового периода формообразовательные процессы в эндокринных органах нельзя считать завершенными, ведь именно на подростковый период приходится ряд ключевых изменений.*

В онтогенезе снижение функции одних желез усиливает работу других. Еще Н. Пенде (1937) систематизировал данные о «растормаживании» гонад и надпочечников по мере снижения функций тимуса и

шишковидной железы. В пубертате происходит своеобразная проверка слаженности взаимодействия нейрогормональных механизмов регуляции и зрелости их целевых тканевых структур (Старкова Н.Т., 1989).

По аналогии с представлениями Ц. Стоккарда (1921), П.Г. Светлова (1969) и других авторов о критических сенситивных и терминационных тератогенных периодах, связанных с ранним онтогенезом, мы считаем возможным расценивать подростковый возраст как *постнатальный критический сенситивный «надерганный» период в формировании эндокринной системы.*

Подростковый период с его социопсихологической адаптацией предъявляет к эндокринным железам, особенно — к гипоталамо-гипофизарному нейросекреторному комплексу (ГГНСК) и надпочечникам резко повышенные требования.

Согласно Р. Рахе, И. Флостаду с соавт. (1974), интенсивность и патогенная значимость хронического стресса находится в зависимости от скорости и характера жизненных изменений, отклоняющих существование индивида от повседневной стереотипии и установки. По выработанной ими шкале жизнеизменяющих единиц (ЖИЕ), многие события, обязательные для подросткового возраста (смена рода занятий и места жительства, связанная с устройством на работу, учёбой, отделением от родителей, появление и смена половых партнеров, конфликты, связанные с встраиванием в иерархию подростковых групп) — расцениваются как весьма стрессогенные. Так, например, поступление на учёбу или переезд в другой город приравниваются к смене работы и по шкале Р. Рахе с соавт. соответствует 36 ЖИЕ (для сравнения — смерть супруга или родителя соответствует 100 ЖИЕ). А между тем при превышении предела в 75 ЖИЕ за полгода вероятность болезней нарушенной адаптации существенно возрастает!

Состояние центрального звена нейроэндокринной регуляции — ГГНСК — у подростков может быть охарактеризовано как перестройка на ходу. В подростковом возрасте в деятельности гипоталамуса происходят выраженные функциональные изменения. По данным Л.И. Ставицкой с соавт. (1972), полученным у крыс периода пубертата, в этой фазе онтогенеза резко нарастают *кортиколибериновая и люлибериновая* активность гипоталамуса. В то же время *фоллибериновая* активность остаётся существенно ниже, нежели у взрослых животных, а продукция *соматостатина* понижается. *Вазопрессиногенез*, максимальный в раннем детстве, несколько уменьшается, а производство *окситоцина*, напротив, растёт (Никитин В.Н. с соавт., 1960).

Эпифиз человека, достигающий максимума активности в 5-7 лет, в подростковом периоде снижает продукцию мелатонина и начинает инволюционировать (Пархон К., 1959; Салийчук Л.И., 1964). В подростковом возрасте происходит бурное развитие аденогипофиза, растет его масса — в 15 раз на протяжении 10 лет (Скельская Ю.В., 1966). Возрастает количество и активность гонадотропцитов, почти в 3 раза увеличивается удельная адренотропная активность питуитарной ткани, в то же время вазопрессинная активность нейрогипофиза на протяжении подросткового периода несколько снижается (Никитин В.Н., 1975).

По данным О.В. Волковой (1983), в подростковом возрасте развитию гипофиза присуща стадийность. Если в позднем детстве и начале подросткового периода, в 7-12 лет, происходит значительное увеличение количества и активности ацидофилов и прогрессирование соматомаммотропной функции, то позже у подростков формируются гипертрофия и гиперплазия базофильных элементов гипофиза, отражающая активацию гонадотропцитов и кортиколипотропцитов. *Только у подростков отмечается выраженная стимуляция секреции гонадотропинов по ночам*, не присущая аденогипофизарной функции других возрастных периодов (Арки Р.А., Кеттайл В.М., 2001).

СТГ секретируется аденогипофизом с нарастающей силой на протяжении детства, его продукция резко усилена у подростков, снижается после 20 лет, остается стабильной до 40, а затем еще более уменьшается.

В надпочечниках подростков происходят перемены, диктуемые онтогенетической программой. Нарастает выраженность сетчатой зоны, увеличивается клубочковая зона, достигает максимума своего развития мозговое вещество (Волкова О.В., 1983), окончательно перешедшее к адреналовому типу секреции, полностью исчезает к началу подросткового периода (11 годам) фетальная зона. В подобных напряженных условиях сложные регуляторные взаимоотношения подбугорья, нижнего мозгового придатка и надпочечных желез зачастую могут *обратно нарушаться*. Это ведет к расстройствам регуляции балансовых констант организма.

При отсутствии надлежащей коррекции и профилактики обратимые стадии гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковых нарушений прогрессируют, приводя к формированию необратимой нейроэндокринной патологии. В практике подростковой кардиологии эта закономерность иллюстрируется, например, существованием нейроциркуляторной дистонии, пограничной гипертензии с возможным последующим развитием явной артериальной гипертензии соответственно у

детей, подростков и молодых взрослых (Левина Л.И. с соавт., 1999).

В отношении эндокринных заболеваний, в том числе — расстройств регуляции массы тела (Строев Ю. И. с соавт., 2003), подобную важнейшую переходную роль играет такое специфическое для подростковой эндокринологии нейроэндокринное нарушение, как *гипоталамический синдром пубертатного периода*, освещаемый ниже.

Не остаются в стороне от кардинальных изменений периода пубертата и другие эндокринные железы.

Инкреция йодсодержащих гормонов щитовидной железы с началом подросткового периода увеличивается вплоть до 20-21 года. В паращитовидных железах, напротив, именно в начале подросткового периода выявляются первые признаки регресса, а способность тканей к инактивации *паратгормона (паратироксина)* на протяжении всего постнатального онтогенеза медленно, но неуклонно снижается (Никитин В.Н., 1975).

Для вилочковой железы подростковый период расценивался классиком тимологии Й. Гаммаром (1905) как раннеинволютивный. Но вопрос о возрастной инволюции тимуса не так прост, как казалось 100 лет назад. Тимус при рождении весит 15 г, а к пубертатному периоду достигает максимальной массы порядка 50 г (Кемилева З., 1984). Однако, если измерять массу паренхимы без учёта жировой ткани, то максимум в 38 г достигается уже в раннем детстве (1-5 лет), а далее идет прогрессивное уменьшение ее веса (Кендалл М., 1981).

В настоящее время известно, что атрофия тимуса идет наиболее быстро после достижения половой зрелости — в период 25-40 лет (убывает до 5% чистой паренхиматозной массы в год). В старости инволюция замедляется, но расчеты показывают, что экстраполированный возраст предполагаемой полной атрофии с заменой тимуса на соединительную и жировую ткани приходится на 120 лет. Механизмы возрастной атрофии тимуса генетически запрограммированы, опосредованы апоптозом и управляются паракринными цитокинами, оказывая возможное влияние на развитие старческого иммунодефицита (Новиков В.С. с соавт., 1995; Сри Рам Дж., 1967; Зайратьянц О.В., Берщанская А.М., 1998).

Тот же Й. Гаммар (1923) открыл, что инволюция тимуса ускоряется в эксперименте экстрактами надпочечников. При *болезни Аддисона* инволюция тимуса сильно тормозится. *Тиреоидные гормоны*, вероятно, снижая биодоступность свободных *глюкокортикоидов*, тормозят инволюцию тимуса.

Затем оказалось, что самые разные воздействия достаточной силы провоцируют инволютивные изменения в тимусе. **Й. Гаммар** назвал это явление «*акцидентальной инволюцией тимуса*», имея в виду не случайный характер феномена, а случайность разнообразных стимулов, вызывающих закономерный инволютивный ответ вилочковой железы. Так как открытие произошло до создания *концепции стресса* (**Селье Г.**, 1936), феномен не был увязан с действием гормонов надпочечников на лимфоидные органы.

По современным данным, акцидентальная инволюция — это нарастающий по времени, динамический процесс гипофункции и атрофии *лимфоидных* элементов тимуса сначала в корковой, а затем — и в медуллярной его зонах. *Вместе с тем эпителиальные и макрофагальные клетки микроокружения тимоцитов по ходу акцидентальной инволюции не апоптозируют, а могут даже активизироваться.* Не случайно данные количественного определения гормона тимуса *тимозина* свидетельствуют, что его удельное содержание в ткани вилочковой железы с возрастом не снижается, а растет (**Голдстейн А.Л.** с соавт., 1970). Акцидентальную инволюцию расценивают как явление, зависящее не только от апоптоза, но и от эмиграции лимфоцитов и связанное с кумулируемым действием стрессов, опосредованным прежде всего *глюкокортикоидами* (**Харченко В.П.** с соавт., 1998). *В любом случае в течение всего подросткового периода тимус активно функционирует, а дебютные инволютивные изменения зависят от стрессогенности данного периода, возрастной активации надпочечников и щитовидной железы и касаются, по-видимому, только лимфоидной части вилочковой железы.*

Классические данные **К. Клотцбюхера** (1944) доказали удивительно высокую толерантность к глюкозе у детей и подростков, по сравнению со всеми более старшими возрастными группами. В детстве и юности наблюдаются максимальный функциональный резерв В-клеток поджелудочной железы и оптимальная чувствительность тканей-мишеней к *инсулину* (**Никитин В.Н.**, 1975). Так как В-клетки не обладают существенным регенераторным потенциалом, их количество в течение последующей жизни может только понижаться. Способность к столь выраженной продукции *инсулина* у здоровых подростков не случайна. Этот гормон — важнейший ростовой и анаболический фактор, один из посредников соматотропных эффектов, столь важных для юного организма.

Наиболее заметные изменения в предпубертальном и подростковом периодах происходят в инкреторной активности гонад. Продукция *половых стероидов* резко возрастает, что во многом определяет в организме формообразовательные процессы, а также метаболические и поведенческие особенности подростков, в частности, приоритет анаболических процессов обмена и конкурентно-окрашенные поведенческие стереотипы. Подробное изложение физиологии и патологии гонад у подростков можно найти в работах Ю.А. Гуркина с соавт. (1988, 1993).

Итак, генетические и внешние факторы — в частности, идущие в организме бурные формообразовательные процессы и социальное встраивание нового активного индивида во взрослый мир — представляют в ювенильном периоде серьезное испытание для нейроэндокринной системы. Это может считаться дополнительным фактором риска многих эндокринопатий.



## ЗАБОЛЕВАНИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ У ПОДРОСТКОВ

В подростковый период на формирующуюся эндокринную систему влияют многие факторы риска.

Эндокринная патология может развиваться в результате как повышенной, так и пониженной продукции какого-либо гормона, а также при нарушениях транспорта гормона к тканям-мишеням, инактивации гормона, при несовершенном взаимодействии гормона с рецепторами клеток, при дефектах пострецепторных меха-

низмов. Все это следует учитывать в диагностике эндокринных заболеваний подростков, а также при их лечении и профилактике (Балаболкин М.И., 1993,1998; Дильман В.М., 1983; Старкова Н.Т., 1989; Шрайбер В., 1987, Шабалов Н.П. с соавт., 2003).

Следующие разделы книги посвящены обсуждению заболеваний желез внутренней секреции в подростковом периоде.

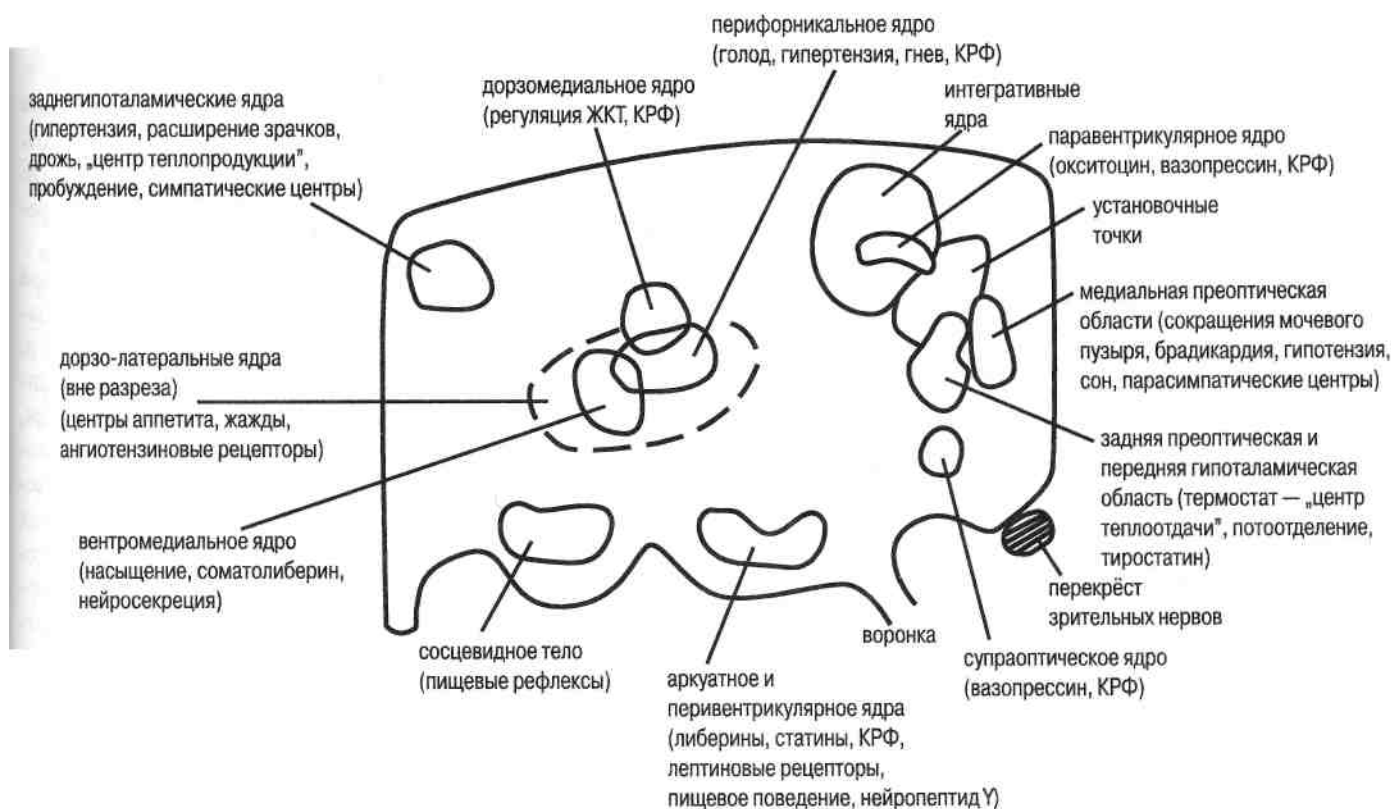


Рис. 13. Блок-схема функциональных зон и ядер гипоталамуса (по А. Гайгону. 1989). КРФ — кортиколиберин, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

## Гипоталамо-гипофизарный нейросекреторный комплекс в норме и патологии

*Гипоталамо-гипофизарный нейросекреторный комплекс (ГГНСК)* представляет собой высший нейроэндокринный трансмиссивер организма, координирующий эндокринную регуляцию обмена веществ с работой вегетативной нервной системы и интегральными эмоционально-поведенческими реакциями лимбической системы (Ледерис К., Вил У., 1978).

Он состоит из нескольких важных отделов:

- *гипоталамуса*, рассматриваемого как отдел промежуточного мозга и центральное звено лимбической системы (рис. 13, 15);
- *нейрогипофиза*: передняя часть — срединное возвышение, задняя часть — собственно задняя доля гипофиза (рис. 14);
- *аденогипофиза* (передняя доля, существующая у всех индивидов, и промежуточная доля, сливающаяся у человека с передней, и как обособленное образование представленная только у плода, детей в возрасте до 1 года и при беременности).

Архетипы поведения человека, связанные с пищевыми, половыми, произвольными двигательными формами активности, эмоциями, положительным и отрицательным подкреплением действий и поддержанием температурного и метаболического гомеостаза контролируются лимбической системой (рис. 15). Лимбичес-



Рис. 14. Гипоталамо-гипофизарный нейросекреторный аппарат, его портальная система кровообращения (по В. Линганпе с соавт., 1997)

кая система включает древнейшую часть коры — палеокортекс (фронтальноорбитальная кора, подмозолистая извилина, поясная извилина, парагиппокамповая извилина и крючок). Связанный двусторонней коммуникацией с неокортексом, палеокортекс поясом охватывает субкортикальные лимбические структуры — перегородку, параolfакторную область, эпителиамус, передние ядра чертога, часть базальных ганглиев, морской конёк, миндалину. В сердцевине этого лимба и находится *гипоталамус* — главный выходной информационный канал лимбической системы. Он связан с чертогом, куда стекается и где переключается сенсорная информация, касающаяся всех видов чувствительности. Медиальный пучок переднего мозга, пронизывающий его от палеокортекса через подбугорье к ретикулярной формации, позволяет гипоталамусу иметь двустороннюю нервную связь с центрами вегетативной нервной системы в стволе мозга. Книзу гипоталамус переходит в воронку и соединяется ножкой с гипофизом через нервные проводники и порталную систему сосудов.

*Гипофиз служит главным «интерфейсом» гипоталамуса* во взаимодействии с периферическими железами внутренней секреции. В области подбугорья гематоэнцефалический барьер разрешает (через сосудистый орган концевой пластинки) доступ регуляторов и метаболитов к центральной нервной системе чтобы обеспечить канал обратной связи между мозгом и метаболизмом тела. Хотя гипоталамус обменивается сигналами с вышележащими отделами центральной нервной системы, его регуляторные образования продолжают функционировать даже после отделения от них, что говорит о решающей роли гуморальных сигналов, переносимых кровью, для работы его сервомеханизмов.

Гипоталамус вовлекается в реакции лимбической системой головного мозга и обеспечивает эмоциональный и поведенческий ответ лимбических структур адекватный рефлекторной и эндокринной гомеостазии регулирующей реакции. Поэтому его можно считать центром обеспечивающим вегетативную основу эмоционально поведенческих реакций, что крайне важно для обучения и даже для специфически человеческих социальных форм адаптации. Гипоталамус может быть охарактеризован как орган биосоциальной интеграции или аффективный дирижёр поведения. Гипоталамус находится под контролем не только лимбической системы, но и эпифиза, вносящего в деятельность ГГНСК биоритмические программы. На уровне гипоталамуса фактически взаимодействуют внутренний и внешний миры, реализуются механизмы главных болезней и естественной смерти (Дильман В.М., 1983).

Немаловажно, что именно гипоталамус — это отдел промежуточного мозга, занятый контролем установочных точек гомеостаза. Здесь имеются вегета-

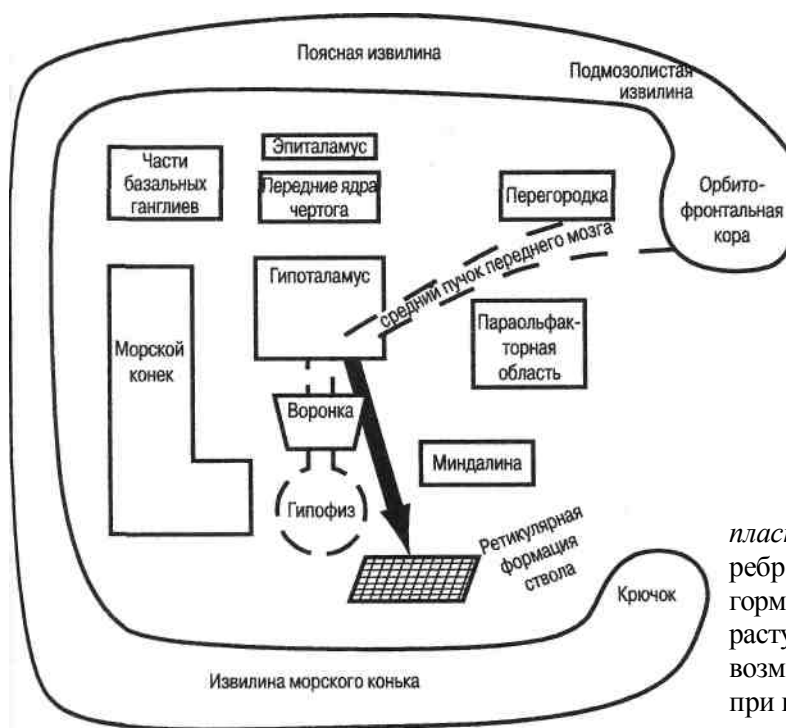


Рис. 15. Лимбическая система и взаимодействующие с ней образования (по А. Гайтоу, 1989)

тивные нервные центры, задающие термостатную установочную точку, массостатную установочную точку (Строев Ю.И. с соавт., 2003), осмостатную установочную точку, а также баростатические и другие центры поддержания балансовых констант организма. Физиологически это выражается в регуляции теплоотдачи и теплопродукции, аппетита и насыщения, жажды и диуреза, индукции противоположных изменений кровяного давления.

Управляющие воздействия гипоталамуса на обмен веществ осуществляются по принципу компенсации отклонений метаболических констант от установочных точек за счёт координированного ответа эндокринной и автономной нервной систем.

Таким образом, уникальное положение гипоталамуса и нейросекреторные потенции его нейронов делают этот небольшой отдел мозга, составляющий всего 0,8 % его объема, главным нейроэндокринным регулятором (рис. 13).

Центральная нервная система при посредстве ГНСК участвует в регуляции метаболизма и подвержена, в свою очередь, регуляторному влиянию гормонов и метаболитов. Для влияния на метаболизм мозг располагает несколькими каналами.

*Парагипофизарная нервная регуляция* осуществляется по пути «гипоталамус → медиальный пучок

переднего мозга → ретикулярная формация → вегетативные симпатические и парасимпатические нервные центры → черепно-мозговые и спинномозговые нервы → эффекторные органы». Прямую иннервацию, влияющую на метаболические процессы, получают печень, жировая ткань, желудочно-кишечный тракт, поджелудочная железа и островки Лангерганса, щитовидная железа, парашитовидные железы и мозговое вещество надпочечников.

*Парагипофизарная гуморальная регуляция* использует ток цереброспинальной жидкости и осуществляется по пути «гипоталамус → цереброспинальная жидкость → вены сосудистого органа конечной пластинки → системный кровоток». Цереброспинальный путь передачи центральных гормональных влияний изучен мало, но привлекает растущее внимание исследователей в связи с возможностью вмешательства в его деятельность при процедуре ликворо-сорбции (Михайлова Н. Г. с соавт., 1998).

Гормоны гипоталамуса и гипофиза могут цереброспинальным путем достигать не только системного кровотока, но и спинномозгового канала. С участием системы цереброспинального ликворного транспорта провоцируются их системные эффекты, например, усиление двигательной и подавление пищевой активности кортиколиберином. Часть гипоталамических продуктов может попадать в системный кровоток из портальной системы, используя ветви верхнегипофизарной артерии.

*Трансгипофизарная гуморальная регуляция* осуществляется либеринами и статинами мелкоклеточных нейронов гипоталамуса через портальную систему в аденогипофизе, а также включает секрецию крупноклеточными нейронами гипоталамических нонапептидных гормонов — окситоцина и вазопрессина — в кровь в пределах нейрогипофиза. Этим путем регулируется деятельность коры надпочечников, гонад, щитовидной железы, молочных желез, а также координируются ростовые, анаболические процессы, функции жировой ткани, водно-солевой метаболизм и многие другие процессы. Под управлением либеринов, статинов и сигналов обратной связи аденогипофиз инкретирует в кровь свои гормоны. Аденокортикотропный гормон гипофиза (АКТГ) стимулирует синтез глюкокортикоидов, тиротропный гормон (ТТГ) — трийодтиронина (ТЗ) и тироксина (Т<sub>4</sub>), лютеинизирующий гормон (ЛГ) — овуляцию, образование желтого тела, эстрогенов и прогестинов у женщин. Он же стимулирует функцию клеток Лейдига и производство андрогенов,

в основном *тестостерона* у мужчин. ЛГ активирует и синтез многих простагландинов. *Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)* ускоряет рост фолликулов яичника и стимулирует сперматогенез.

*Гормон роста, соматотропин или соматотропный гормон (СТГ)*, регулирует ростовые и анаболические процессы. СТГ стимулирует утилизацию аминокислот из крови и синтез белка, действуя через *инсулиноподобные факторы роста — ИФР-I (соматомедин С) и ИФР-II (соматомедин А)*, продуцирующиеся в основном в печени и функционирующие как ауто- и паракринные гормоны.

В гипофизе вырабатываются и *меланоцитостимулирующие гормоны (интермедины или различные подвиды меланоцитостимулирующего гормона — МСГ)*. МСГ пигментирует кожу, действуя на меланоциты, участвует в стрессовых реакциях, влияет на возбуждение мозга, вызывает липолиз (**Шрейбер В.**, 1987).

Гипофиз продуцирует также (из общего с АКТГ и МСГ предшественника *проопиомеланокортина — ПОМК*) ряд опиатных пептидов и липотропинов. Опиоидные пептиды аденогипофиза многочисленны. Это а-, в- и у-эндорфины, пептиды динорфинового семейства — динорфины А и В, а также а- и Р-неоэндорфины. Мет-энкефалиновая последовательность имеется в ПОМК, но энкефалины в аденогипофизе не процессируются. Аденогипофиз продуцирует некоторые факторы роста, в частности, *эритропоэтин (Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 2000, 2002)*.

Патология каждого из отделов ГНЧСК имеет свои особенности. Ниже они кратко рассматриваются применительно к гипоталамусу и к гипофизу. Затем даётся детальная клиничко-патофизиологическая характеристика тех заболеваний гипоталамуса и гипофиза, которые наиболее важны в практике подросткового врача.

Гипоталамус вместе с нейрогипофизом развивается из выпячивания нейроэктодермы дна промежуточного мозга. Он насыщен нейросекреторными клетками. *Гипоталамические мелкоклеточные нейроны*, имеющиеся в аркуатном ядре, перивентрикулярной зоне, вентромедиальном и частично паравентрикулярном и супраоптическом ядрах, синтезируют (частично — не рибосомальным путём) и выделяют *стимуляторы секреции гипофизарных тройных гормонов (либерины или, при неидентифицированной структуре, — рилизинг-факторы)*, а также *ингибиторы секреторной деятельности аденогипофиза — статины (при неидентифицированной структуре — ингибитинг-факторы)*. Автор идеи «*гипоталамической либерин-статинной регуляции*» **М. Саффран** (1955) первоначально полагал, что для каждого аденогипофизарного гормона имеется пара контррегулирующих факторов, но реальная регуляция оказалась экономнее. Так как до-

минирующее влияние гипоталамуса на секрецию *пролактина* в гипофизе является тормозным, а на продукцию остальных аденогипофизарных регуляторов — стимулирующим, то пересечение ножки гипофиза вызывает *пангипопитуитаризм*, но растормаживает и повышает *пролактиновую* секрецию.

Краткая характеристика гипоталамических мелкоклеточных биорегуляторов аденогипофиза содержится в таблице 1.

**Таблица 1**

Биорегуляторы мелкоклеточных нейросекреторных клеток гипоталамуса

Гормон	Структура	Примечание
Тиролиберин	Пироглутамилгистидилпролин-амид	Одновременно - слабый пролактилиберин
Кортиколиберин	Пептид из 41 аминокислоты	Ключевой либерин стресса
Люлиберин	Декапептид	Одновременно - фоллиберин
Соматолиберин (соматокринин)	Пептид из 44 аминокислот	Главный стимулятор продукции СТГ
Соматостатин	Пептид из 14 аминокислот, желудочно-кишечный тракт производит прогормон из 28 аминокислот	Одновременно - тиростатин, слабый кортикостатин, снижает продукцию ряда гормонов желудочно-кишечного тракта
Пролактостатин (основной)	Дофамин	Переднее перивентрикулярное и аркуатное ядра
Пролактостатин-пептид	Пептид из 56 аминокислот	Карбокси-конец предшественника люлиберина
Меланостатин	Проиллейцил-глицинамид	Карбокси-конец окситоцина
МСГ-рилизинг-фактор	Не идентифицирован	Стимулятор продукции МСГ
Пролактин-рилизинг-фактор	Не идентифицирован	Предположительно, ВИП

Многие гормоны этой группы синтезированы и доступны как лекарства (*тиролиберин, гонадолиберин* и др.). Особенно перспективно применение длительно действующего аналога *соматостатина* — *октреотида*, который, в частности, эффективно подавляет **гормонообразование** в самых различных *апудомах*.

Помимо этого, нейросекреторные клетки гипоталамуса вырабатывают множество нейропептидов паракринного местного действия и содержат к ним рецепторы. Эти пептиды очень важны в регуляции поведения и гомеостаза.

Так, *нейропептид У* в аркуатном ядре стимулирует аппетит и пищевое поведение, его продукция чувствительна к *лептину* адипоцитов и к гормонам желудочно-кишечного тракта. *Ангиотензин II* -пептид жажды в латеральных гипоталамических ядрах. Более подробную характеристику этих гипоталамических регуляторов приводят ряд авторов (Поле-

нов А.Л., 1993; Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 1999, 2000).

*Гипоталамические либерины* служат и секреторными, и митогенными стимуляторами для клеток аденогипофиза. Их действие осуществляется через рецепторы, ассоциированные с *G-белками*, путём повышения в клетках-мишенях концентраций *ц-АМФ* и *кальция*, ускорения кругооборота инозит-фосфатидов и мобилизации соответствующих протеинкиназ. Они также проникают внутрь таргетных клеток и их ядер и влияют на экспрессию генов и синтез м-РНК, вызывая в известных пределах, заданных предыдущей дифференцировкой, секреторную переориентацию клеток аденогипофиза. *Статины* тоже опосредуют своё действие, приводящее к понижению уровня внутриклеточной *ц-АМФ* и *кальция* через *G-белки*. Хроническая гиперсекреция *либеринов* может вызывать не только гиперфункцию, но и гиперплазию соответствующих аденогипофизарных клеток-мишеней.

Гипоталамические гормоны попадают в аденогипофиз по *портальной системе* кровообращения, которая включает капиллярную сеть в гипоталамусе, принимающую эти регуляторы от мелкоклеточных нейронов. В области этой капиллярной сети повышенная проницаемость гемато-энцефалического барьера даёт возможность кровяным метаболическим и гормональным сигналам достигать нейросекреторных гипоталамических клеток и модулировать их секреторные ответы. Далее идут короткие и длинные собирающие вены воронки (срединного возвышения) числом до 20. Наконец, имеется вторая капиллярная сеть, диффузно распределённая в пределах всего аденогипофиза, где и находятся таргетные клетки (рис. 14). Венозные коллекторы от аденогипофиза ведут через нейрогипофиз в гипофизарные вены и кавернозный синус, а далее — в системную циркуляцию.

Портальная система гипофиза обеспечивает в его ножке абсолютно наивысший уровень удельного кровотока — 10 мл/г ткани в минуту! В силу абсолютной достаточности коллатералей в этом органе даже тромбоз одной из гипофизарных артерий не вызывает его инфаркта. Клиническая картина некоторых нарушений функции гипофиза, ранее приписывавшаяся тромбозу гипофизарных артерий, на деле является следствием аутоиммунного гипофизита (*синдром Шихена*).

В настоящее время известно, что существуют анастомозы, по которым венозная кровь может поступать обратно в медиобазальный гипоталамус и в срединное возвышение — из нейрогипофиза. Это позволяет

нонапептидам крупноклеточных ядер гипоталамуса принять участие в регуляции секреции аденогипофизарных гормонов и в сервоконтроле продукции гипоталамических факторов. Отметим, что без портальной системы *либерины* и *статины* разбавлялись бы в системной циркуляции и аффинно извлекались оттуда рецепторами негипофизарных клеток, что не позволяло бы поддерживать их эффективные концентрации в аденогипофизе.

*Крупноклеточные секреторные нейроны* гипоталамуса сосредоточены в магноцеллюлярных частях супраоптического и паравентрикулярного ядер, а также в преоптической области. Они вырабатывают рибосомальным путём количественно *самые значимые гипоталамические гормоны* — *нонапептиды*, первыми обнаруженные и охарактеризованные в подбугорье (Шарпер Э., 1938; Дю Виньо В., 1955).

Супраоптическое ядро у человека выделяет в основном *аргинил-вазопрессин*, главные функции которого — осморегуляция, стимуляция стресса и повышение кровяного давления, а паравентрикулярное — преимущественно *окситоцин*, известный как утеротоник и галакторетик.

По современным представлениям, у человека понятия «*вазопрессин*» и «*антидиуретический гормон*» абсолютно равнозначны, хотя ранее и были разночтения по этому вопросу. В связи с этим *вазопрессин* в дальнейшем изложении фигурирует и как *антидиуретический гормон* (АДГ).

*Нонапептиды* крупноклеточных элементов гипоталамуса транслируются в виде *препрогормонов*, в структуре которых находятся специальные *пептиды-переносчики* — *нейрофизины*. *Нейрофизин* //образует с *вазопрессином* комплекс — белок Х.Б. ван Дейка (рис. 16). *Нейрофизин I* связывает и переносит *окситоцин*. Следует подчеркнуть, что вопреки ранним представлениям, каждый отдельно взятый нейрон синтезирует либо *окситоцин*, либо *вазопрессин*, и в нейрогипофизе нет их общего предшественника.

*Препрогормоны* гликозилируются в *прогормоны* и пакуются в гранулы. Аксовазальным током они транспортируются в терминали аксонов, в заднюю долю гипофиза, а частично — в медиальное возвышение и в III мозговой желудочек. Поэтому пересечение ножки гипофиза и его разрушение не лишают организм *вазопрессина* и *окситоцина*, которые продолжают попадать в аденогипофизарный и системный кровотоки и цереброспинальную жидкость. *Лишь повреждение переднего гипоталамуса может привести к абсолютно недостаточной продукции этих гормонов.*

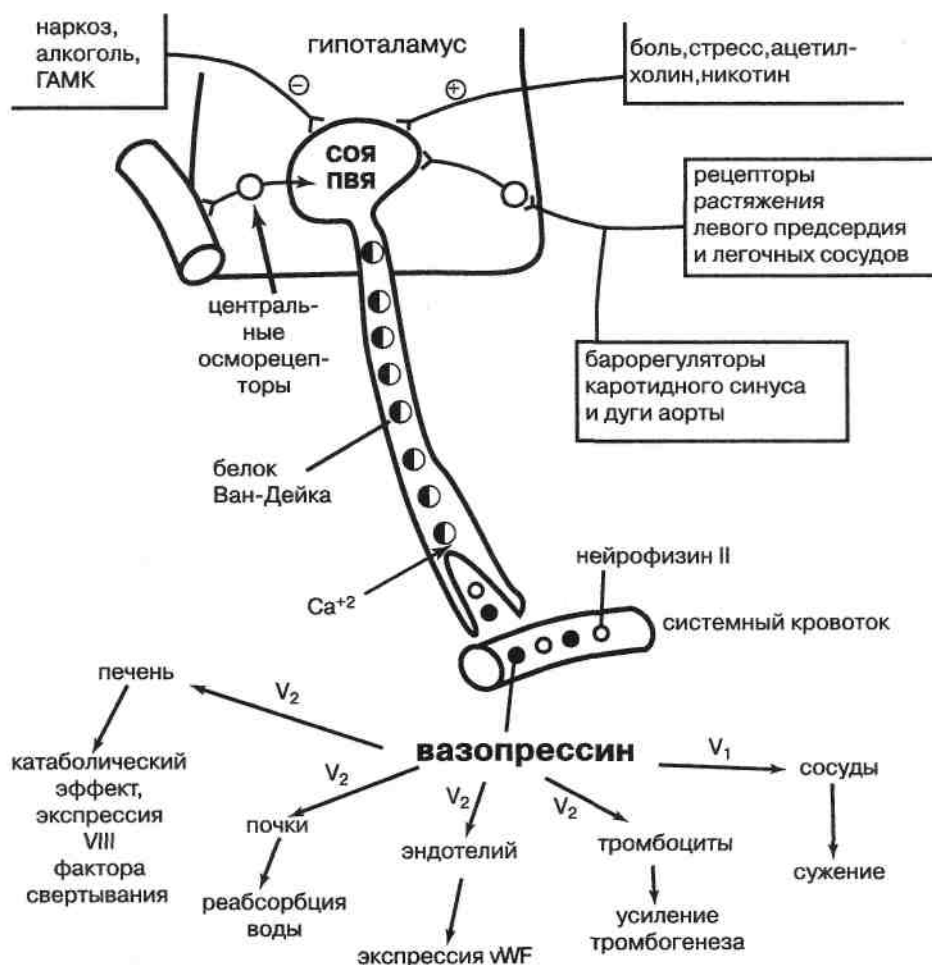


Рис. 16. Регуляция секреции вазопрессина и его эффекты. СОЯ — супраоптическое ядро, ПВЯ — паравентрикулярное ядро,  $V_1$  и  $V_2$  — вазопрессиновые рецепторы, ГАМК — гамма-аминомасляная кислота, vWF — фактор фон Виллебранда

Общим стимулятором секреции *обоих нонапептидов* является боль, а общим ингибитором — этиловый спирт. Всем хорошо известна полиурия, возникающая после приема алкогольных напитков, которые подавляют продукцию *антидиуретического гормона*. *Нонапептиды* закономерно секретируются в системный кровоток при стрессе.

Регуляция вазопрессиногенеза, изученная **Ж. Вернеем**, отражена на рис. 16 и характеризуется следующими особенностями.

Производство *вазопрессина* максимальна ночью и минимальна в полдень. АДГ — гормон, секреция которого наиболее сильно стимулируется (по убывающей мощности) гипотензией, гиповолемией и, наконец, гиперосмолярным состоянием внеклеточной жидкости. Даже 2 % прирост осмоляльности плазмы от ее нормального среднего уровня в 281,7 мОсм/кг  $H_2O$  ведет к стимуляции центральных гипоталамических осморорецепторов, синтезу и выбросу *вазопрессина*.

Гиповолемия рефлекторно (через рецепторы растяжения левого предсердия и легочных сосудов) стимулирует выброс и синтез АДГ еще активнее. Этот механизм включается при дыхании под положительным давлением, длительном стоянии на одном месте и быстрой вазодилатации. Напротив, гиперволемия, невосомость, ныряние под воду и охлаждение тормозят этот механизм и понижают продукцию АДГ. Немаловажным последствием этого служит усиленный диурез, который желателен не во всех подобных ситуациях.

Ряд стимулов, в частности, гипотензия, тошнота, рвота и курение очень сильно стимулируют вазопрессиногенез, почти не отражаясь на продукции окситоцина. Система продукции *вазопрессина* имеет феноменальный резерв мощности и в экстремальных ситуациях, например, при шоке и способна нарастить его концентрацию в крови более чем в 1000 раз. Повышение уровня *вазопрессина* от 2 пМ/л до 500 пМ/л при стрессах — обычное дело. При гиповолемическом шоке она превышает

Эффекты нонапептидных гормонов гипоталамуса

Структуры и функции	Эффект вазопрессина	Эффект окситоцина
Реабсорбция H <sub>2</sub> O почками	Сильно тормозит	0,5% от эффекта вазопрессина
Артериальное давление	Повышает при высоких концентрациях	Слегка понижает
Коронарные артерии	Сужает	Слегка расширяет
Стресс	Сильная КРФ-подобная активность	Слегка усиливает эффект КРФ
Перистальтика кишечника	Стимулирует	Не влияет
Сокращения матки	Стимулирует	Мощный стимулятор
Выделение молока	Слегка стимулирует	Основной стимулятор
Эякуляция спермы	Слегка стимулирует	Сильно стимулирует
Кожные и мышечные сосуды	Сужает	Расширяет
Метаболическое действие	Сильный активатор глюконеогенеза, гликолиза, гликогенолиза и окисления жирных кислот в печени. Слегка увеличивает липогенез в адипоцитах. Антикетогенное действие	Значительно стимулирует липогенез в адипоцитах. Антикетогенное действие
Тромбоциты	Активатор адгезии, агрегации, тромбогенеза - в больших концентрациях	Не влияет
Клеточный иммунитет	Не влияет	Активирует
Центральная нервная система	Усиливает память, обучаемость, тревогу, понижает реакцию на боль	Понижает реакцию на боль

ет 600 пМ/л. Медиатор жажды ангиотензин II стимулирует, а кортикостероиды — тормозят продукцию вазопрессина. Порог жажды несколько выше порога вазопрессинового ответа (292 мОсм/ кг H<sub>2</sub>O). Установлено также стимулирующее влияние ацетилхолина на вазопрессиногенез через Н-холинорецепторы и нейропептид Y. Гипноз и гиперкапния подавляют вазопрессиногенез и способствуют диурезу.

Метаболическое действие вазопрессина обусловлено его влиянием на V<sub>2</sub>-и V<sub>1</sub>-рецепторы, причём для стимуляции первых требуются существенно меньшие концентрации гормона. V-рецепторы представляют семейство ассоциированных с G-белками. Пострецепторный механизм передачи вазопрессинового сигнала типичен для этой разновидности рецепторов и включает стимуляцию аденилатциклазы и протеинкиназ (преимущественно у V<sub>2</sub>-рецептора), фосфатидил-инозитолового обмена (преимущественно у V<sub>1</sub>-рецептора), кальций-кальмодулинового взаимодействия и простагландинового синтеза в клетке-мишени (рис. 16).

Спектр эффектов нонапептидов представлен в виде сравнительной табл. 2.

Ниже речь пойдет вначале о влиянии вазопрессина. Основной V<sub>2</sub>-опосредованный эффект вазопрессина — усиление реабсорбции воды (но не электролитов!) в дистальных канальцах и собирательных трубках почек. Вазопрессин-зависимый механизм способен реабсорбировать до 13% всей первичной мочи.

В настоящее время известно (Валтин Х., 1992), что АДГ через координированное действие вышеназванных посредников способствует активации цитоскелета эпителиоцитов почек и фосфорилированию мембранных белков. Последние собираются в особые кластеры внутримембранных частиц на люменальной стороне клетки (рис. 17) и формируют канал-переносчик для молекул воды (эффект «аквапереносящего белка» или аквапорина-2).

Как единственный гормон, способный стимулировать почечную реабсорбцию воды без задержки натрия, АДГ в экстремальных ситуациях обеспечивает максимальную экономию водных и волевических ресурсов организма. Эволюционно это оправдывается тем, что множество опасных ситуаций заканчивается кровотечением. Вазопрессиновый ответ особенно важен при травмах, кровопотере и дегидратации. По некоторым данным, вазопрессин способствует и созданию натриевого градиента петлём Генле, что важно для поддержания концентрирующей способности нефронов. Он активизирует фильтрацию, но не оказывает натрийуретического действия.

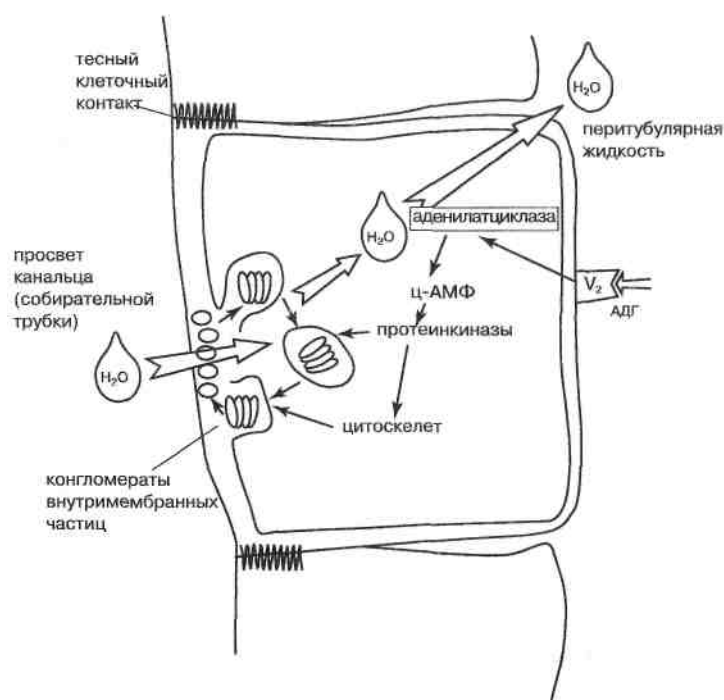


Рис. 17. Механизм действия АДГ на почки

*АДГ*, как об этом ясно говорит его второе название — *вазопрессин*, является важным регулятором кровообращения, особенно при стрессе, коллапсе и шоке. *АДГ* (через V1-рецепторы) служит мощным вазоконстриктором для сосудов кожи и мышц. Предполагается его участие в перераспределении кровотока при стрессе и в обеспечении рабочей гиперемии функционирующих мышц, а также в централизации кровообращения при компенсированном шоке.

Очевидна роль *вазопрессина* в патогенезе артериальной гипертензии, в том числе стрессорной. Интересно, что большие дозы этого гормона способны сужать и коронарные сосуды, что даже послужило основой для создания модели коронарной недостаточности на собаках (Теплов СИ., 1962).

Не исключено, что именно вазопрессиновый компонент стресса имеет наиболее тесную связь с действием стресса как фактора риска сердечно-сосудистой патологии. Вазопрессиновые рецепторы в каротидных синусах делают барорецепторы более чувствительными к колебаниям системного артериального давления, что отражает необходимость более мощного использования барорефлексов для регуляции кровяного давления в экстремальных ситуациях.

Сверхвысокие концентрации *АДГ*, создающиеся в преагональных состояниях, способны сильно изменить и реологические свойства крови. Кровяные пластинки и эндотелий располагают вазопрессиновым рецептором и отвечают на экстремальную гипервазопрессию усилением тромбогенной активности. *Вазопрессин* усиливает экспрессию фактора фон Виллебранда эндотелием и освобождение печени VIII фактора свёртывания (через V<sub>2</sub>-рецепторы), способствуя тем самым гемокоагуляции. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания-тромбообразования регулярно сопровождается сверхвысокими уровнями *АДГ*.

*Вазопрессин* — гепатотропный метаболический гормон, активатор ряда важных обменных процессов. Он стимулирует у голодных животных печёночный глюконеогенез, у сытых — гликолиз, в обоих случаях тормозит образование и ускоряет распад гликогена. Под влиянием *вазопрессина* усиливается зависящая от гормонов надпочечников гипергликемия. *Вазопрессин* усиливает захват и окисление печенью жирных кислот и их этерификацию. Он предупреждает кетогенный эффект *глюкагона*, продукция которого при стрессе тоже увеличена. *АДГ* обладает инсулиноподобным действием на жировую ткань, стимулируя в ней липогенез, захват глюкозы и «убирая» в адипоциты избыток незэтерифицированных жирных кислот

плазмы. Поэтому под его влиянием развивается для тельное снижение уровня незэтерифицированных жирных кислот плазмы (возможно, в какой-то степени *АДГ*) и при стрессе предохраняет организм от диабетогенного действия других стрессорных гормонов,

*Вазопрессин* действует и на центральную нервную систему. А.Ш. Зайчик и Л.П. Чурилов (1999, 2002) подробно освещают его роль как синергиста *КРФ* и активатора стресса. *АДГ* связан с индукцией чувства тревоги и понижает реакцию на боль. Этот нейрогормон стимулирует память и у крыс влияет на время сохранения реакций избегания по отношению к повторным стрессорам. Г. де Виед (1984) установил, что даже небольшие количества *вазопрессина* радикально улучшают обучаемость у крыс.

*Окситоцин* как системный регулятор не остаётся в тени своего более знаменитого собрата. Как уж говорилось, боль служит общим стимулятором, а этиловый спирт — общим ингибитором продукции *нонапептидов*. В связи с этим алкоголь обладает мочегонным, но никак не родостимулирующим действием. Специфически и более мощно секрецию *окситоцина* активируют нейроэндокринные рефлексы, возбуждаемые растяжением матки и влагалища и механическими воздействиями на соски молочных желёз. У мужчин она стимулируется при рефлексе эякуляции. Эти сигналы, а также эстрогены стимулируют секрецию *окситоцина*, почти не затрагивая вазопрессинообразование. Гиперосмолярность межклеточной жидкости усиливает выброс *окситоцина* незначительно. Стресс характеризуется окситоцин либерирующим действием. У *окситоцина* не отмечено циркадного ритма секреции. У женщин к моменту овуляции его уровень возрастает в 3-4 раза, а после нее — падает. В родах он может на короткое время вырасти в 30-50 раз, а при сосании груди у кормящей матери — в 8-10 раз.

*Окситоцин* усиливает сокращения матки при идущ

щ

их родах с момента растяжения родовых путей, ускоряет течение родов и отхождение последа, но запускать роды не может. Пермиссивное синергичное действие на маточный эффект *окситоцина* оказывают *эстрогены*. При дефиците *окситоцина* роды возможны, но удлинены. Для рефлекторной экскреции молока из грудной железы *окситоцин* необходим, при его отсутствии она прекращается. Этими эффектами определяется клиническое применение *окситоцина* как лекарства.

*Окситоцин* в почках обладает слабым вазопрессиноподобным эффектом, а кроме того он стимулирует кровотоки и фильтрацию в кортикальных нефронах



Метаболически он проявляет инсулиноподобное действие на жировую ткань, стимулируя в ней липогенез, захват глюкозы и свободных жирных кислот плазмы. Поэтому под его влиянием развивается длительное снижение уровня незатерифицированных жирных кислот плазмы и, возможно, вместе с АДГ в какой-то степени *окситоцин* предохраняет от кетоза при стрессе. *Окситоцин* снижает ответ центральной нервной системы на боль, что может иметь физиологическое значение в родах. Имеются свидетельства, что данный гормон стимулирует клеточный иммунитет (Михайлова Е.А. с соавт., 1986).

*Нарушения функций гипоталамуса* разнообразны и порой трудно отделимы от гипофизарных нарушений. В связи с нейроэндокринной природой гипоталамуса его поражения приводят к симптоматике, которую и неврологи, и эндокринологи рассматривают в контексте своей специальности. Важно помнить о том, что нейросекреция сосредоточена именно в тех же клетках, которые участвуют в рефлекторных цепях.

*Поэтому применяемые в разных конкретных медицинских специальностях термины не только не исключают друг друга, но часто синонимичны.* Так, *диэнцефальные синдромы* в невропатологии и *гипоталамические эндокринопатии* в эндокринологии — это две стороны одного и того же патологического процесса. *Обратимые, начальные проявления гипоталамической дисфункции могут традиционно условно обозначаться в практике как «вегетативная дистония» или даже «астено-невротический синдром».* Данные термины достаточно часто применяются в подростковой медицине, и важно учитывать их истинный смысл, обязательную связь с гипоталамопатиями.

Гипоталамусу свойственно полярное расположение центров, регулирующих противоположные функции. Например, центры насыщения расположены вентромедиально, а голода — дорсолатерально; парасимпатические ядра, а также центры сна и теплопродукции находятся в переднем, а симпатические центры пробуждения и теплоотдачи — в заднем гипоталамусе и т.д. Это приводит к возникновению гомеостатических и поведенческих расстройств противоположного знака при разной топографии очаговых поражений подбугорья. Кроме того, билатеральные центры имеют обширные перекрёстные нервные связи. Следовательно, для формирования клинических расстройств необходима двусторонняя альтерация гипоталамуса. Массивные медиальные поражения часто распространяются на близлежащие симметричные центры, а латеральные достигают необходимых для этого размеров редко. По-

этому, например, гипоталамическое ожирение при двусторонней деструкции медиальных центров встречается гораздо чаще, чем гипоталамическая кахексия. При локализации процесса в районе медиального возвышения даже одиночный очаг небольших размеров дает картину серьёзных нейроэндокринных расстройств из-за нарушения функции портальной передачи гормонов.

При хроническом развитии гипоталамического процесса нижележащие нейроэндокринные центры могут компенсировать многие его проявления. Острое выпадение функций подбугорных образований приводит к выраженным расстройствам. Поэтому при хронических процессах (например, опухолях) даже большой по объёму местный очаг часто не сопровождается отчётливыми симптомами. В то же время совсем небольшие острые локальные повреждения (травмы, ишемические и геморрагические инсульты) чаще ярко симптоматичны.

Острые и хронические поражения подбугорья нередко полярны и по знаку наступающих гомеостатических расстройств. Гипергликемия и гипертермия более характерны для острых, а гипогликемия и гипотермия — для хронических процессов. Острое тяжелое диффузное повреждение подбугорья, случайное нейрохирургическое или экспериментальное разрушение гипоталамуса приводят к коме и к атональной недостаточности витальных вегетативных функций. Хроническое поражение проявляется нарушениями когнитивной сферы и метаболическими расстройствами (Науга У., Фейртаг А., 1984; Фромен Л.А., 1987; Дэниеле Дж., Мартин Дж., 1994).

Общая этиология *гипоталамопатий* характеризуется действием различных факторов в разном возрасте.

У новорожденных они вызываются родовой травмой, кровоизлияниями в мозг, гидроцефалией, ядерной желтухой. У детей и подростков проявляются семейные наследственные синдромы — *Лоуренса-Муна-Барде-Бидля*, *Прадера-Вилли* (Ю.И. Строев с соавт., 2003). Могут приводить к диэнцефальному поражению менингиты и энцефалиты. Известен, например, *вирусный энцефалит Экономо* с поражением гипоталамуса и летаргией.

Гипоталамус — один из самых радиочувствительных отделов центральной нервной системы. Известны гипоталамопатии у детей, подростков и взрослых при ятрогенном и профессиональном облучении.

У лиц любого возраста, в первую очередь, у подростков и молодых людей, важной причиной гипоталамопатий являются негормонообразующие и гормонооб-

разующие опухоли подбугорной и соседствующей локализации (по убывающей частоте: *краниофарингномы, астроцитомы, дисгерминомы* — включая так называемые «*эктопические пинеаломы*», *ганглиоцитомы*). Гипоталамус повреждается крупными *гипофизарными опухолями* и *менингиомами*, изредка он может вовлекаться в клеточную инфильтрацию при *гемобластозах* и *саркоидозе*.

В зрелом возрасте большое значение приобретают токсические поражения гипоталамуса, в частности, по частоте в лидеры выходит *синдром Вернике-Корсакова*, когда из-за хронической алкогольной интоксикации возникают полигиповитаминоз, демиелинизация, нейропатия и своеобразное диэнцефальное расстройство с потерей краткосрочной памяти. У лиц пожилого возраста на первый план выходят сосудистые поражения гипоталамуса, связанные с церебральным атеросклерозом и последствиями артериальной гипертензии (Плам Ф., ван Уйтерт В., 1978).

Следует отметить, что часто в подбугорье при наличии явного гипоталамического нейроэндокринного расстройства не удаётся визуализировать или обнаружить при аутопсии внешних признаков какого-либо локального процесса. Прежде такие ситуации трактовали как «психогенные расстройства» — психогенная дисменорея, нейрогенная анорексия и т.д. Однако и они не лишены нейрохимической основы и вызваны нарушением регуляции образования гипоталамических гормонов.

Общий патогенез гипоталамопатий в любом возрасте характеризуется следующими особенностями, которые комбинируются при разной этиологии и топике поражений.

- *Синдромом нарушения пищевого гомеостаза.* Гипоталамус содержит лептиновые рецепторы и воспринимает либо выделяет множество регуляторов, стимулирующих аппетит (*нейропептид Y, орексины, эндорфины и энкефалины, ГАМК, дофамин*) и вызывающих реакцию насыщения (*холецистокинин, ВИП, нейротензин, тиролиберин, катехоламины, серотонин, соматостатин*). Опухоли вентромедиального гипоталамуса вызывают ожирение, полифагию и агрессивное поведение. Нарушения продукции гипоталамотропного пептида липоцитов — *лептина*, а также его рецепции в гипоталамусе ведут к расстройству функционирования гипоталамического липостата и изменению установочной точки массы тела индивида. Описаны редкие случаи гипоталамической анорексии и кахексии, связанной с поражением центров аппетита. Ниже обсуж-

даются гипоталамические аспекты механизмов типично подросткового заболевания — *нейрогенной анорексии-булимии* (стойкое отсутствие им пульсного режима секреции *гонадолиберина*, по вышение продукции *кахексина, вазопрессина и кортиколиберина* и снижение ответа аденогипо-физа на *тиролиберин* и *люлиберин*, пойкилотермия).

- *Синдром расстройства терморегуляции* Изменение установочной точки температурного гомеостаза в гипоталамусе при посредстве эндогенных пирогенов и простагландиновых модуляторов происходит при любой *лихорадке* (Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 1999). Извращение работы гипоталамического терморегулятора с ак-

тивацией термогенеза имеет место при декомпенсированном *перегревании* и декомпенсированной гиперосмолярной *дегидратации*. Известны и другие гипоталамические расстройства гомеотермности — пароксизмальные гипотермия-

аритмия, чувствительная к противосудорожным препаратам, и гипертермия в ответ на воздействие некоторых нейролептиков. Пойкилотермия наблюдается при повреждении заднего гипоталамуса острая гипертермия — при диэнцефальной травме и инсультах.

- *Извращение сна и бодрствования* при гипоталамопатиях может выражаться в *ажитации* и *бессоннице* — при повреждении переднего подбугорья или *сомнолентных состояниях* — у больных с поражением заднего гипоталамуса. Обширные острые повреждения гипоталамуса ведут к *коме*.
- *Расстройства эмоционально-поведенческих и когнитивных функций* включают нарушение *памяти* (при поражении медиального гипоталамуса и сосцевидных тел) и даже — *слабоумие*. Типична утрата кратковременной памяти с сохранением долговременной, например, при выше-упомянутом *синдроме Вернике-Корсакова*. У гипоталамических больных описаны аномалии эмоционально-мотивационной сферы: *бездержная гневливость* и *агрессия*, *садомазохистское поведение*, *дурашливость* в связи с повреждениями центров ярости (в латеральном гипоталамусе) и наказаний (в перивентрикулярных ядрах).
- *Расстройства водно-солевого гомеостаза* характерны для поражения ангиотензинергических регуляторов латерального гипоталамуса и для нарушений вазопрессиногенеза. Последние рассмат-

риваются отдельно ниже. Помимо *несахарного диабета*, гипоталамические нарушения питьевого поведения включают так называемые *церебральную гипонатриемию* и *церебральную гипернатриемию*. Клинически эти нарушения расцениваются как *психогенная первичная полидипсия*, *адипсия* и *гиподипсия*. При *первичной «психогенной» полидипсии* в отсутствие нарушений вазопрессиногенеза больные испытывают периодическую обсессивную тягу к поглощению жидкости, часто — охлаждённой. Развивается гипоосмолярная гипергидратация при гипоосмолярности мочи. В тяжёлых случаях может быть набухание клеток и симптомы «*водного отравления*» и «*ложного ожирения*». Это состояние сходно с синдромом избыточной продукции *вазопрессина*, однако при гиперсекреции вазопрессина больные не могут экскретировать разведённую мочу. Вероятно, имеются особенности чувствительности центров жажды к *ангиотензину* и какие-то формы связи ангиотензиновых и опиатэргических воздействий в гипоталамусе. В отличие от *несахарного диабета*, осмолярность плазмы не превышает 290 мОсм/кг  $H_2O$ , а *вазо-прессин* не помогает, а приводит к ухудшению самочувствия. *Первичная гиподипсия* характеризуется снижением реактивности центра жажды или его повреждением. Несмотря на гипернатриемию, больные жажды не ощущают, а функция почек у них нормальная.

- *Вегетативные расстройства* часто имеют также гипоталамическую природу, ибо в головном мозге нейроны, воздействующие специфически на функции вегетативной нервной системы, сконцентрированы в подбугорье. Часть из них посылает непрерывающиеся проводники к спинальным вегетативным центрам, другие переключают свои моторные выходы на стволовых структурах мозга. Примерами поражения вегетативной нервной системы при гипоталамопатиях служат *диэнцефальный эпилептический синдром* с пароксизмальными приступами гиперактивности автономных нервов, а также, в известной степени, *диабетическая автономная нейропатия*, механизм которой связан с ангиопатией сосудов гипоталамо-гипофизарной системы. В подростковой медицине в качестве обратимого возрастного расстройства гипоталамических функций может трактоваться *вегетососудистая дистония* (Левина Л.И., Щеглова Л.В., 1999).
- Еще в XIX столетии русский иммунолог И.Г. Савченко показал, что при разрушении ги-

поталамуса у птиц их иммунная система ослабевает настолько, что они заболевают несвойственной пернатым сибирской язвой. В настоящее время работами школы **Е.А. Корневой** установлено участие гипоталамуса в регуляции иммунного ответа. При введении антигенов регистрируются определенные паттерны изменений в гипоталамических ядрах. *Цитокины* (в частности, *ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН*) влияют на нейроэндокринные функции гипоталамуса и вырабатываются в этом отделе мозга (Корнева Е.А., 2003). Ряд поражений гипоталамуса, в частности, при *синдроме хронической усталости и иммунной дисфункции* (Новик А.А., Цыган В.Н., Дулатова Н.Х. и др., 2001), сопровождаются закономерными нарушениями иммунологической реактивности и вторичным иммунодефицитным состоянием. Собственно *нейроэндокринные гипоталамические расстройства* — до известной степени условно очерченное понятие, подразумевающее состояния с определённой, выясненной аномалией в продукции тех или иных гормонов подбугорья — *либеринов, статинов и/или нонапептидов*. Среди них выделяются:

- S гипоталамический дизгонадизм;*
- S гипоталамический гипотироз;*
- S гипоталамические нарушения соматомаммотрофной функции; S гипоталамо-адреналовые дисфункции; S аномалии вазопрессиновой регуляции; S смешанные нарушения.*

В классической отечественной литературе с её холистическим подходом иногда применительно к таким расстройствам употребляется расширительный эпитет «*церебральные*», а с точки зрения свойственного классическим западным источникам редукционного, дифференциального подхода предпочтителен термин «*гипоталамические*». Следовательно, встретив наименование «*церебральное ожирение*», «*церебральная дисменорея*», «*церебральная карликовость*», читатель не должен думать исключительно о коре больших полушарий или воспринимать такие расстройства как лишённые органической топической основы. Их природа связана с патологией гипоталамуса.

*Гипоталамический дизгонадизм* известен в нескольких формах.

*Преждевременное половое созревание (pubertatio praecox)* мальчиков бывает результатом термином района III желудочка, инфильтрирующих гипоталамус. Эти опухоли, прежде именовавшиеся «*эктопическими пинеаломами*», секретируют хорионический гонадотропин

и а-фетопротеин. Первый обуславливает ускоренную и выраженную маскулинизацию, второй — имеет значение для их диагностики. У девочек преждевременное половое созревание — *pubertatio praecox* — может быть результатом гипоталамических гамартом, вырабатывающих *люлиберин*.

Препубертатной формой гипоталамического гипогонадизма является *синдром Кальмана (ольфакторно-генитальная дисплазия)*. Аносмия сочетается с задержкой полового созревания, аменореей и бесплодием. У мужчин развивается первичная евнухоидность. Могут быть цветовая слепота, глухота, хейло-гнатопалатосхиз (расщелина губы и неба). Синдром трактуется как дизэмбриогенетическое нарушение, касающееся срединных структур мозга и черепа. Он носит семейный характер и чаще поражает мальчиков. Нарушается продукция *гонадолиберина*, иногда — в сочетании с *тиролиберин*ом. В этом случае лечебный эффект оказывает *гонадолиберин*.

*Постпубертатный гипоталамический гипогонадизм* (также: психогенная, церебральная аменорея или бесплодие) чаще бывает у женщин. Синдром выражается во вторичной гипоменорее или аменорее. Отсутствует пульсовой микроритм секреции *гонадолиберина*, и имеется ановуляция, несмотря на нормальные функциональные потенции гонадотрофов аденогипофиза и клеток яичников. Секреция *ЛГ* в ответ на *гонадолиберин* угнетена сильнее, чем *ФСГ*. Нередко у больных имеется *гиперпролактинемия* гипоталамического происхождения, связанная с нарушением сервомеханизмов контроля гипоталамической дофаминовой секреции эстрогенами. Нарушению секреции *гонадолиберина* и утрате её пульсового паттерна способствуют резкие изменения веса и физическая нагрузка. Именно поэтому синдром отмечается у балерин, спортсменов, больных психогенной анорексией-булимией, а также в виде мужского бесплодия — у юношей-спортсменов и у энтузиастов быстрого похудения обоего пола.

*Гипоталамический гипотироз* — редкое нарушение, при котором базальный уровень *ТТГ* нормален или слегка понижен, но ответ аденогипофиза на гипоталамическую стимуляцию отсрочен и усилен. Это может сочетаться с дефицитом продукции других либеринов.

*Гипоталамические нарушения регуляции функций коры надпочечников* наблюдаются при тяжелых хронических стрессах, у пациентов с реактивной депрессией и с аффективными расстройствами. Секреция *КРФ* у них перестаёт подавляться *глюкокортикоидами*. Утрачивается суточный ритм продукции *КРФ* и

*АКТГ*. Немаловажно, что аналогичные нарушения свойственны и классической болезни *Иценко-Кушинга*, которая в определённом проценте случаев вызван именно *кортиколиберин-продуцирующими* автономными от серворегуляции опухолями гипоталамуса.

Гипоталамические причины могут провоцировать нарушения регуляции соматомаммотрофной функции.

*Идиопатическая гиперпролактинемия-аменорея* (см. стр. 87) у женщин детородного возраста при исключённой *пролактиноме* гипофиза имеет гипоталамическое происхождение и связана, как полагают, с ослаблением дофаминергической супрессии пролактиногенеза.

*Психосоциальный нанизм* описан впервые у воспитанников сиротских домов нацистской Германии. В дальнейшем было установлено, что при хронической эмоциональной депривации и стрессе продукция *соматостатина* в гипоталамусе может быть усилена, а реакция гипофиза на *соматолиберин* уменьшена, что приводит к торможению роста даже при полноценной диете. При благоприятном психосоциальном окружении рост восстанавливается. Очень близка по своим проявлениям к данному расстройству *идиопатическая недостаточность секреции СТГ*. При этом расстройстве в гипофизе не отмечается локальных патологических процессов, большинство пациентов дают нормальный гипофизарный ответ на *соматолиберин*, однако собственная гипоталамическая продукция *соматолиберина*, *тиролиберина*, а иногда и *гонадолиберина* — понижена. Некоторые гамарты и ганглиоцитомы подбугорья могут вырабатывать *соматолиберин*. С ними связывают своеобразную патологическую форму высокорослости — *церебральный гигантизм* — редкий синдром ускорения роста и полового созревания с расширением мозговых желудочков и аномальной продукцией гипоталамических факторов, но без признаков *СТГ-продуцирующего* аденома гипофиза. Синдром нередко сопровождается гиперкортицизмом, липодистрофией и гепатоспленомегалией.

*Комбинированные гипоталамические нарушения* обычно сочетают дефицит нескольких гормональных функций в связи с разрушением клеток-продуцентов соответствующих либеринов. Их причиной чаще всего служат расположенные над турецким седлом негормонообразующие опухоли — *краниофарингомы*, составляющие до 5% всех внутричерепных новообразований. При этом могут сочетаться *задержка полового развития, роста, гипотироз, гиперпролактинемия и несахарный диабет*. Неэндокринные проявления включают гидроцефальный синдром и на-

рушения зрения, связанные с травматизацией перекрестя зрительных нервов.

Более детальную характеристику ряда заболеваний, поражающих гипоталамус, читатель найдет ниже при клиническом описании *гигантизма, нанизма, несахарного диабета, пубертатно-юношеского диспитуитаризма, нарушений полового развития и пищевого поведения у подростков.*

**Нижний мозговой придаток — гипофиз или питуитарная железа** — связан с гипоталамусом ножкой и находится в фиброзной капсуле в турецком седле — углублении основной кости черепа. Вес его не превышает 900 мг, тем не менее этот микроорган ведет сложнейшими регуляторными функциями в отношении обмена веществ, функций периферических желёз, роста и размножения.

Он состоит из эмбриологически разнородных частей — *аденогипофиза*, происходящего из кармана Ратке (выпячивания крыши ротоглоточной эктодермы), и *нейрогипофиза*, опускающегося в эмбриогенезе вниз и навстречу в виде выпячивания дна диэнцефальной нейроэктодермы третьего мозгового желудочка. Образуется сложный орган, объединённый общей сосудистой системой и капсулой и отделённый сверху от основания мозга выростом твёрдой мозговой оболочки — диафрагмой турецкого седла (рис.18).

Уже надёжность защиты гипофиза отражает его исключительную роль в организме. «*Ни один орган человеческого тела не защищен так хорошо, не расположен столь центрально и не скрыт столь тщательно*» (Кушинг Х., 1930). Но диафрагма относительно других частей турецкого седла представляет более слабое место. При прободении этой диафрагмы из-за внутричерепной гипертензии гипофиз может сдавливаться и даже атрофироваться.

С этой особенностью связан развивающийся при первичной несостоятельности диафрагмы и тенденции к внутричерепной гипертензии *синдром пустого (расширенного) турецкого седла* (Буш К., 1951). Его распространенность (обнаружен в 5 % случаев аутопсий лиц, умерших при явлениях гипофизарной патологии) заставляет посвятить несколько строк данной аномалии локализации гипофиза. Типичные носители синдрома пустого турецкого седла — тучные, много рожавшие женщины, но он описан и у подростков, у которых нередко выявляется при применении МРТ. Подобные пациенты часто страдают артериальной гипертензией. Они нередко жалуются на головные боли, а 10 % даже отмечают ликворею из носа.

На фоне упомянутых выше анамнестических факторов, способствующих ликворной гипертензии, дивертикул арахноидной оболочки проникает в седло через несостоятельную диафрагму Аденогипофиз уплоща-

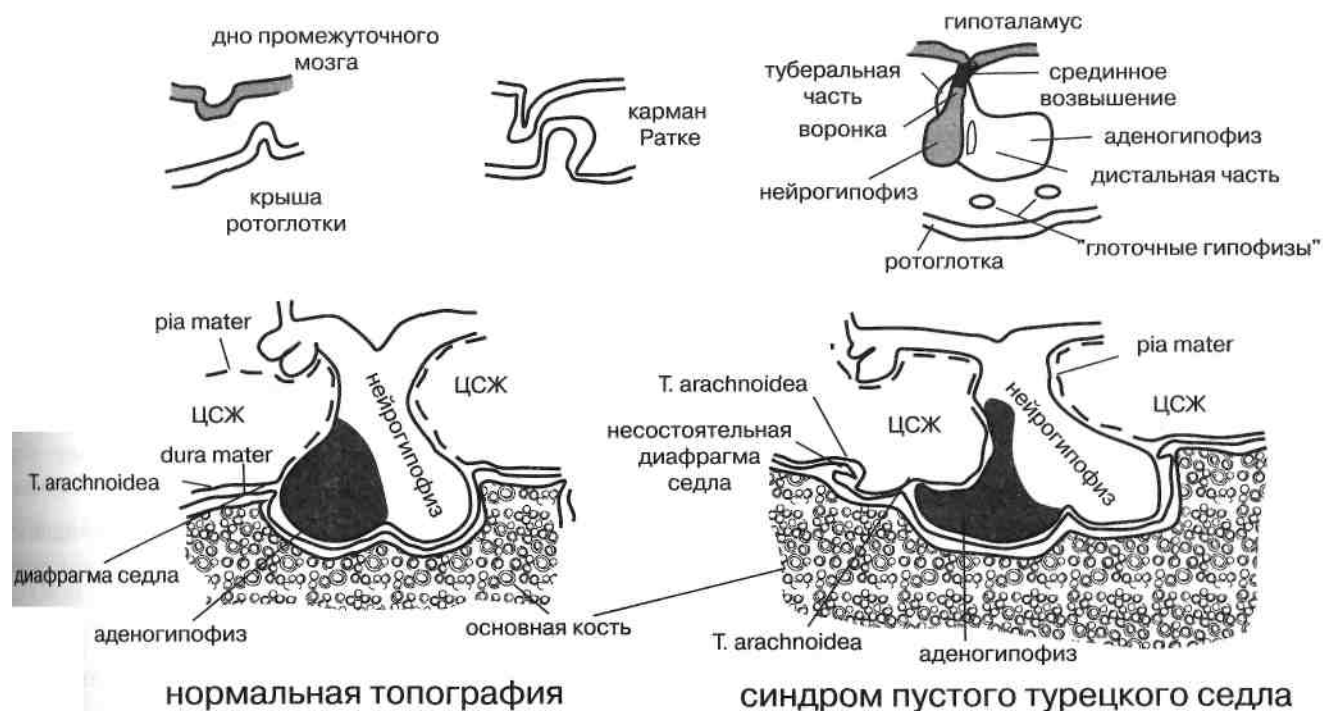


Рис. 18. Эмбриогенез (вверху) и топография (внизу) гипофиза в норме и при синдроме пустого турецкого седла (ЦСЖ — cerebrospinal fluid)

ется и оттесняется в сторону. Нейрогипофиз чаще всего не смещается. Топографические взаимоотношения изменяются и выглядят, как на рис. 18 (справа).

Рентгенограмма черепа может выявить в полости увеличенного седла цереброспинальный ликвор (в арахноидном мешочке), что создает ложное впечатление отсутствия гипофиза. Функция гипофиза может совсем не пострадать. Чаще отмечаются ее минимальные изменения: гиперпролактинемия, связанная с травмой ножки гипофиза, снижение стимулированной секреции *СТГ*, дефекты полей зрения из-за давления на перекресте зрительных нервов. Синдром дифференцируют от увеличения турецкого седла при аденомах гипофиза. Любопытной особенностью синдрома пустого турецкого седла является высокая частота аутоиммунитета к антигенам дистопированного гипофиза—до 70 % больных (!) имеют антигипофизарные аутоантитела.

По ходу эмбрионального перемещения клеток будущего аденогипофиза, в основной кости и рядом с ней могут сохраняться остатки аденогипофизарной ткани — «глочные гипофизы», служащие источником опухолей и эктопической секреции гипофизарных гормонов.

Нейрогипофиз включает заднюю долю, локализованное на границе с гипоталамусом срединное возвышение и воронку (инфундибулярную часть), соединяющую заднюю долю со срединным возвышением.

Аденогипофиз, составляющий до 75 % массы органа, включает переднюю долю с ее дистальной и туберальной частью. Последняя лежит выше диафрагмы турецкого седла. Как вкратце уже упоминалось при рассмотрении структуры гипоталамо-гипофизарного комплекса, у плода и у детей до года (по другим данным — до 5 лет), а также при беременности может быть выделена промежуточная доля с полостью (гипофизарной щелью). В остальных случаях промежуточная доля у человека сливается с передней воедино и представлена рудиментарными фолликулами и кистами Ратке, содержащими коллоидно-слизистый секрет.

Аденогипофиз является местом образования тропных и некоторых других белковых гормонов, управляющих периферическими эндокринными железами, ростовыми и анаболическими процессами, обменом веществ и размножением. По мере развития электронной микроскопии и иммуногистохимии и в первую очередь благодаря исследованиям **М.Г. Фаркухар** (1969, 1971), выяснилось, что в аденогипофизе имеется 6 клеточных типов.

- *Соматотрофы*\*, относящиеся к ацидофилам, (эозинофилам) локализованы в основном латераль-

\* Данный и аналогичные термины имеют 2 написания: через «ф» (Улумбеков Э. Г., 1997) и равноправный вариант - через «п» (Быков В. Л., 2000)

но, вырабатывают *гормон роста (СТГ)* и составляют около 40-50% аденогипофизарных клеток. Их гранулы имеют размер 300-400 нм.

- *Лактотрофы*, которых в аденогипофизе до 20% (а при беременности—более половины), также ацидофильны, находятся преимущественно снаружи от соматотрофов и формируют *пролактин*. Их неправильной формы гранулы заметно крупнее — 400-700 нм. При лактации число лактотропов также возрастает.
- *Тиротрофы* (6%) многоугольны по форме, базофильны и вырабатывают *тиротропин (ТТГ)* Они — гомориположительны, дают ШИК-реакцию на гликопротеиды. Их гранулы диаметром 140-200 нм. Больше всего тиротропов в передне-медиальной части аденогипофиза. При первичном гипотирозе их число резко возрастает.
- *Гонадотрофы* (3-4%) выделяют оба гонадотропных гормона (ГТГ) — *лютеинизирующий (ЛГ)* и *фолликулостимулирующий (ФСГ)* Они также базофильны, ШИК- и гомориположительны, но форма их округлая. Гранулы имеют размер 200-250 нм. Они локализованы по преимуществу в глубоких латеральных частях железы. При кастрации гонадотрофов становится намного больше, а беременность снижает их количество, возможно, в ответ на активацию гонадотрофной секреции плаценты.
- *Кортиколипотрофы* составляют не менее 15-20%, базофильны. Диаметр гранул — 100-200 нм. Они экспрессируют ген *проопиомеланокортин (ПОМК)* — общего пептидного предшественника нескольких гормонов:

*S* — *у-меланоцитстимулирующего гормона (У-МСГ)*; *S AKTH* (в структуре которого могут быть выделены *а-МСГ* и *кортикотропиноподобный промежуточный полипептид*); *S в-липотропина* (из которого могут после довательного образовываться *у-липотропин* и его фрагмент — *в-МСГ*); *S а-эндорфина*; *S в-эндорфина*; *S N-концевой гликопептид*, обладающий митогенным действием на аденокортикоциты клубочковой зоны надпочечников.

- *Хромобласты* (до 20 % клеток аденогипофиза) имеют лишь скудные гранулы и не содержат тропных гормонов. В настоящее время признают, что среди них могут быть не только незрелые, но и истощившие свои секреторные возможности клетки, а

также звездчатые клеточные элементы с неясными, вероятно, неэндокринными функциями. Не исключена в отдельных хромофобах продукция каких-то гормональных начал — например, *факторов роста, эритропоэтина* и т.д. Секреторные клетки аденогипофиза вырабатывают свои гормоны на полисомах шероховатого эндоплазматического ретикулула. В упаковке гранул принимает участие комплекс Гольджи. Секреция идёт путём экзоцитоза, а вне секреции гранулы сливаются с лизосомами и разрушаются, причём это может приводить к образованию миелоновых фигур.

Говоря о гистологическом составе аденогипофиза, надо учесть, что, по словам **Люсьена, Ришара и Паризо** (1925), *«гипофиз не обладает гистологической структурой, совершенно постоянной. Относительное число его различных элементов, группировка их, морфологический характер секреторных продуктов подвержены значительным изменениям при нормальных условиях, при разных проявлениях физиологической активности индивидов».*

Очевидны значительные изменения клеточного состава железы при лактации, кастрации, беременности, зимней спячке животных, хроническом стрессе, а также с возрастом. Сводку классических данных по этому вопросу дает руководство Н.Б. Медведевой (1946). В настоящее время вопрос ставится еще радикальнее. Некоторые клетки аденогипофиза (кортиколипотрофы) в принципе производят несколько гормонов путём альтернативного процессинга и/или протеолиза общего предшественника. По мнению **А. Хэма** и **Д. Кормака** (1979), многие клетки аденогипофиза, по-видимому, способны вырабатывать помимо основного близкородственный ему гормон (не исключено — по крайней мере, в ацидофильных аденомах — существование «соматомаммотрофов», в которых отмечено присутствие и *СТГ*, и *пролактина*, а также выработка альтернативных гонадотропинов в одной клетке).

Очевидна и большая роль долгоживущих РНК в определении интенсивности и направленности аденогипофизарной секреции (**Панков Ю.А.**, 1976). Переключение секреторной ориентации может достигаться под действием гипоталамических регуляторов и их внутриклеточных посредников на посттранскрипционном уровне, например, варьированием судьбы разных долгоживущих транскриптов.

По крайней мере, можно считать доказанным, что аденогипофиз выделяет больше гормональных начал, чем имеет клеточных типов.

С общепатфизиологической точки зрения, заболевания аденогипофиза представляют результат *гипопитуитаризма* или *гиперпитуитаризма*.

В литературе существует также термин «*диспитуитаризм*», который был впервые предложен известным российским терапевтом, одним из основоположников отечественной эндокринологии профессором **Н.А. Шерешевским** (цит. по **Д.Д. Соколову**, 1936). Однако в настоящее время этот термин употребляется только в виде сочетания «*пубертатно-юношеский диспитуитаризм*» как синоним самой частой эндокринной патологии у подростков — *гипоталамического синдрома пубертатного периода (ожирения с розовыми стриями)*.

*Гипопитуитаризм* чаще бывает мозаичным или тотальным (*пангипопитуитаризм*), то есть касаться угнетения продукции нескольких или всех гормонов нижнего мозгового придатка.

*Синдром Шихена, гипофизарный нанизм, гипогонадотропный гипогонадизм* — представляют собой примеры тотального или парциального гипопитуитаризма.

*Гиперпитуитаризм* чаще бывает парциальным и связанным в основном с утратой чувствительности тех или иных секреторных элементов аденогипофиза и/или гипоталамуса к сервоингибирующим обратным связям. Это оборачивается развитием гиперплазии клеток аденогипофиза вплоть до формирования его гормонообразующих аденом.

*Аденомы гипофиза* встречаются не менее чем у 10 % нейрохирургических опухолевых больных и не исключено, что размеры значительной части этих аденом столь малы, что обычными рутинными методами они просто не диагностируются.

Макроаденомы (более сантиметра в диаметре) имеют выраженную «объёмную» симптоматику, связанную с воздействием на хиазму зрительных нервов (нарушения зрения), соседние гипоталамические структуры, а иногда — и с повышением внутричерепного давления.

Микроаденомы (диаметром до 10 мм) чаще ограничивают свои проявления дизгормональными явлениями. В 1/3 случаев аденомы гипофиза не образуют гормонов, зато в 15 % формируют их сразу несколько.

Наиболее часты *пролактиномы*, вызывающие персистирующую *лакторею-аменорею* женщин и *бесплодие* у мужчин (*синдромы Форбса-Олбрайта, Хиари-Фроммеля, Арагона-дель-Кастильо*) и присутствующие в 30 % всех случаев. *Соматотропиномы* (25 %) ответственны за *гипофизарный гигантизм* и *акромегалию*. *Адренокортикотропиномы* (10 %) обуславливают *болезнь Иценко-Кушинга*, а после адреналэктомии — *синдром Нельсона*. Опухоли из тиротрофов (1 %) и гонадотрофов (2,5 %), способные вызвать *вторичный ги-*

*пертироз и гипергонадотропный гипергонадизм, исключительно редки.*

*Тотальный, или мозаичный гипопитуитаризм* — недостаточность нескольких либо всех гормонов гипофиза, часто сочетающаяся с гипоталамической дисфункцией, встречается нередко и имеет множество причин. Субклинические легкие формы проявляются как латентная *гипоталамо-гипофизарная недостаточность*. Клинически выраженные формы пангипопитуитаризма, связанные с определёнными этиологическими факторами, рассматриваются как отдельные нозологические единицы. Таков описанный в 1914 году **М. Симмондсом** септико-эмболический некроз аденогипофиза (*болезнь Симмондса*) и очерченный **Н.Л. Шихеном** в 1937 году послеродовой пангипопитуитаризм или *синдром Шихена*, считающийся самой частой формой пангипопитуитаризма вообще.

В целом синдром может иметь гипоталамическое, гипофизарное и смешанное происхождение.

Наиболее часто встречается в структуре *пангипопитуитаризма* дефицит *СТГ* и *гонадотропинов*. Дефицит *АКТГ* и *ТТГ*, кроме причин, описанных ниже, встречается редко. Секретция *пролактина* при гипопитуитаризме аденогипофизарного происхождения понижена, но при гипоталамических формах — повышается из-за снятия дофаминового блока. *Несахарный диабет* характерен для гипоталамических и смешанных форм гипопитуитаризма, но не наблюдается при чисто гипофизарных формах. Гипоталамические и смешанные варианты пангипопитуитаризма могут сопровождаться *кахексией*, но для чисто гипофизарных вариантов характерен скорее избыточный вес. В этом смысле введённый **М. Симмондсом** термин «*гипофизарная кахексия*» не вполне точен.

Тяжесть пангипопитуитаризма варьирует от минимальной (с тенденцией к гипогликемии натошак и с пониженной стрессоустойчивостью) до максимальной, проявляющейся плюригландулярной недостаточностью и комой. Так, при остром тяжёлом пангипопитуитаризме *гипопитуитарная кома* сочетает признаки *гипотиреоидной* и *гипохлоремической ком* (гипотермия, гипонатриемия, гипогликемия, судороги, коллапс и пр.).

По этиологии пангипопитуитаризм делится на врождённый и приобретённый. Врождённые формы связаны с *агенезией* всего нижнего мозгового придатка или только его аденогипофизарной части. Приобретенные случаи бывают результатом травматической деструкции гипофиза, включая случайные и хирургические травмы, базальное энцефалоцеле, а также радиационные поражения.

Острые сосудистые катастрофы, включая тромбозы и разрыв сосудистых аневризм, особенно часто поражают гипофиз на фоне синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания в родах, а также при сахарном диабете.

По мнению многих авторов, в частности **А. Пуплярда** (1982), главной причиной приобретённого пангипопитуитаризма служит аутоиммунный *гипофизит*, при чём имеют значение и циркулирующие аутоантитела, и лимфоцитарная инфильтрация органа. Возможно, **Ф. Ма жанди** в 1847 году наблюдал именно такой аутоиммунный гипофизит. Аутоиммунный гипофизит может сочетаться с другими аутоиммунопатиями, например, с *тиреоидитом Хасимото*, *атрофическим гастритом с В<sup>12</sup>-недостаточностью*.

В гипофизе бывает и острое гнойное, и хроническое инфекционное гранулёматозное воспаление (*саркоидоз туберкулёз, токсоплазмоз, сифилис, бруцеллез*). На конец, большой распространённостью как причины пангипопитуитаризма отличаются негормонообразующие *неопластические процессы* гипоталамуса и самого гипофиза (*краниофарингиомы, герминомы, хордомы, глиомы, менингиомы и большие аденомы, гистиоцитоз Х, метастазы различных опухолей*). Редкой причиной являются *диспротеинозы* — *амилоидоз* и *гемохроматоз* гипофиза. Описан пангипопитуитаризм у больных с *тезауризмозами* (болезнями накопления).

В любом случае для явной манифестации *пангипопитуитаризма* необходима потеря около 90 % ткани аденогипофиза. Недостаточность различных гипофизарных гормонов вносит вклад в патогенез и клинику *пангипопитуитаризма* и нередко развивается в определённой последовательности (*СТГ->ТТГ->АКТГ*).

Дефицит *СТГ* у детей и подростков вызывает снижение ростовых темпов, а у взрослых проявляется гипогликемиями натошак, гипопластической анемией (возможно, и из-за нехватки *гипофизарного эритро-поэтина*), атрофией мышц, а также образованием перiorбитальных морщин.

Из-за *гипогонадизма* девушки-подростки предъявляют жалобы на аменорею, юноши страдают снижением либидо, импотенцией, уменьшением оволосения тела (выпадают волосы на лобке и подмышками, а изредка наступает и тотальная алопеция). Наблюдается бесплодие. При послеродовом *пангипопитуитаризме* не устанавливается лактация, и имеет место выраженная *гипогалактия*. При *гипоталамическом пангипопитуитаризме*, наоборот, может быть *галакторея*. Изменения кожи, делающие ее сухой и толстой утомляемость, интолерантность к холоду и снижение



эмоционально-интеллектуальной активности, сонливость, запоры могут отражать дефицит *ТТГ*.

Уменьшение функциональных возможностей коры надпочечников из-за нехватки *АКТГ* приводит к понижению стрессоустойчивости, усугубляет утомляемость и интолерантность к *инсулину*, проявляется в похудении, снижении аппетита. Больные имеют гипонатриемию и субъективно ощущают вкусовую «тягу к соленому», хотя и не в такой степени, как при *болезни Аддисона*. Кожа может светлеть в силу уменьшения продукции *МСГ*. Из-за дефицита опиатных пептидов характерна депрессия. Ожирение может развиваться в силу *гипотироза* и нехватки липотропных гормонов. Но развитие гипокортицизма и гипоталамические поражения могут вызывать также и глубокое истощение.

Особенности некоторых форм пангипопитуитаризма должны учитываться в медицинской практике.

*Синдром (болезнь) Симмондса* представляет собой по дострою гипоталамо-гипофизарную недостаточность вследствие деструкции аденогипофиза и части подбугорья. Оригинальное наблюдение автора (1914) было у пациентки 42 лет с заболеванием, спровоцированным родовым сепсисом и тромбоэмболическим некрозом гипофиза. М. Симмондс наблюдал ее в терминальной стадии гипопитуитарной комы после десятилетнего пангипопитуитаризма. Возможны случаи болезни и вследствие гнойных инфекций, гранулематоза и т.д. В клинической картине доминируют явления вторичного гипокортицизма и дефицита *ТТГ* и *СТГ* с анорексией, обезвоживанием, обессоливанием, гипотермией, анемией и исхуданием. Отмечается картина прогерии — преждевременного (порой — в детском и подростковом возрасте) развития внешних признаков старения, зависящего, по всей вероятности, от сочетания обезвоживания, гипотироза и гипогонадной алопеции (рис. 19).

*Синдром Шихена* — *хронический послеродовой пангипопитуитаризм*. Провоцирующим фактором, который даёт толчок началу болезни, служит нарушение питуитарного кровообращения. В большинстве случаев это связано с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свёртывания, шоком и коллапсом. Прежде *синдром Шихена* был нередким осложнением после родов из-за большой распространенности послеродовых кровотечений. Его развитию благоприятствует гиперплазия аденогипофиза у беременных, которая не подкреплена адекватным усилением кровоснабжения по его портальной системе. Однако в настоящее время акушерская частота *синдрома Шихена* сократилась. Следует отметить, что синдром может

поражать и небеременных женщин, и даже мужчин и подростков (например, при шоке или при гемагглютинации у больных серповидно-клеточной анемией — *талассемией*).

Циркуляторное расстройство не вызывает при *синдроме Шихена* острого тотального некроза гипофиза.



Рис. 19. Эндогенное голодание. Кахексия у больной вследствие гипоталамических нарушений, внизу — та же больная до заболевания (по Г. Цондеку, 1929)

Запускается аутоиммунный процесс, и развивающийся аутоиммунный гипопизит довершает деструкцию гипофиза в подостром и даже хроническом режиме. Аутоантитела к гипофизу при *синдроме Шихена* выявляются регулярно и чаще всего — при классическом послеродовом поражении — направлены против пролактотропов. Клиническая картина отличается доминированием симптомов дефицита *пролактина* и гонадотропинов. Имеются явные признаки гипотироза, а манифестация гипокортицизма менее значительна, чем при *болезни Симмондса*. По крайней мере, кахексия — нехарактерна, и могут быть отёки.

## Заболевания гипоталамуса и гипофиза у подростков

Рассмотрев клиническую патофизиологию гипоталамуса и аденогипофиза, переходим к обсуждению наиболее частых конкретных заболеваний гипоталамо-гипофизарного нейросекреторного комплекса у подростков.

### НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ

**Определение.** Несахарный диабет — заболевание, обусловленное абсолютной или относительной недостаточностью антидиуретического гормона или пониженной чувствительностью к нему почек.

**Синонимы:** несахарное мочеизнурение, инсипидарный (безвкусный) диабет, *diabetes insipidus*.

**Распространенность.** Несахарный диабет обычно возникает в возрасте старше 12 лет (1 случай на 15–17 тыс. человек), составляя 0,5–0,7 % от всей эндокринной патологии. Новые случаи несахарного диабета возникают с частотой 1:1 000 000 населения в год. Юноши болеют несахарным диабетом чаще девушек, подростки — существенно чаще маленьких детей и взрослых.

**Этиология.** Конкретный причинный фактор несахарного диабета у многих пациентов остаётся неустановленным (идиопатический несахарный диабет).

Однако общая этиология заболевания в популяции хорошо изучена. Имеются две главные этиологические разновидности несахарного диабета: *центральный* и *периферический*.

**Центральный несахарный диабет** — результат нарушения синтеза и секреции вазопрессина. Он чаще всего вызван поражением гипоталамуса или же гипофиза и гипоталамуса одновременно. Центральный несахарный диабет делится на 4 подтипа (Мозес А., Стриттен Д., 1994). Рис. 20 отображает, как меняется осмоляльность мочи при изменениях осмоляльности

плазмы крови у больных с разными подтипами центрального несахарного диабета.

При первом подтипе (кривая 1) нет секреции АДГ ни в ответ на дегидратацию, ни после вливания гипертонического раствора. Следовательно, у подобных пациентов отсутствует активность вазопрессин-продуцирующих клеток или погибли сами эти клетки, а осмоляльность мочи не реагирует на сдвиги осмоляльности плазмы.

При втором подтипе (кривая 2) дегидратация вызывает резкий прирост концентрации АДГ в крови, но гиперосмоляльный раствор не действует. Следовательно, пациенты с дефектным центральным осморецептором реагируют на гиповолемию, но не на прогрессирующий прирост осмоляльности. У них АДГ-продуцирующие клетки функционируют.

У носителей центрального несахарного диабета третьего подтипа повышена установочная точка осмотического гомеостаза, снижена чувствительность центрального осморецептора, и имеется замедленный ответ вазопрессиногенеза на прирост осмоляльности плазмы (кривая 3).

Наконец, описаны пациенты с центральным несахарным диабетом и сдвигом кривой, изображённой на рис. 20, вправо. У них, очевидно, нормален порог функций осморецептора, но снижен объём секреции *вазопрессина*, приходящийся на единицу прироста осмоляльно

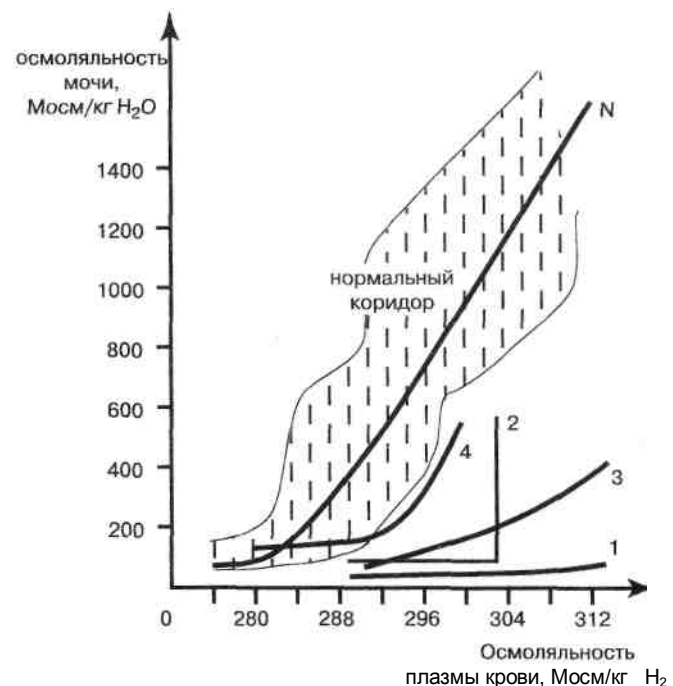


Рис. 20. Реакция осмоляльности мочи в ответ на изменения осмоляльности плазмы крови в норме и при различных подтипах центрального несахарного диабета (по А. Мозесу, Д. Стриттену, 1994)

сти плазмы, т.е. вазопрессиногенез относительно недостаточен (кривая 4).

Важно отметить, что пациенты со всеми этими подтипами центрального несахарного диабета, *кроме первого*, могут получить облегчение от фармакологической стимуляции вазопрессиногенеза, в частности, при курении, так как никотин активизирует АДГ-продуцирующие клетки. Обычно для этой цели применяют N-хо-линомиметики и клофибрат. Иногда применяются ти-азидовые препараты (хлорпропамид). У этих пациентов также усиливается вазопрессиногенез в ответ на тошноту и рвоту.

*Центральный*, а равно — и *периферический несахарный диабет* бывает наследственным и приобретенным. Часть случаев «идиопатического» несахарного диабета имеет на деле наследственный характер (некоторыми авторами в родословных больных выявлено до 7 поколений носителей несахарного диабета).

*Наследственная* форма центрального аутосомно-рецессивного несахарного диабета наблюдается изолированно в структуре *синдрома Вольфрама* (в американских источниках — *синдром DIDMOAD*). Расстройство, помимо несахарного диабета (DI — diabetes insipidus), включает сахарный диабет (DM — diabetes mellitus), атрофию зрительного нерва (OA — optic nerve atrophy), глухоту (D — deafness) и вестибулярные нарушения. При этом изначально уменьшено количество АДГ-продуцирующих клеток гипоталамуса. Получена модель наследственного несахарного диабета на крысах (линии Брэттлборо) с дефицитом вазопрессин-продуцирующих клеток.

Этиология центрального *приобретенного* несахарного диабета включает все поражения гипоталамуса, перечисленные выше при рассмотрении гипоталамо-гипофизарного нейросекреторного комплекса. Примерно треть случаев приходится на опухоли (чаще — на краниофарингиомы), треть — на гранулёмы, травмы и воспаления. Так, **Л. де Вриес** с соавт. (2003) показали, что несахарный диабет наблюдается в 52 % случаев краниофарингиомы. Несхарный диабет (*инсипидарный синдром*) регулярно возникает у тяжких децеребрированных пациентов, жизнедеятельность тела которых поддерживается искусственно. В трети случаев обследование не позволяет установить причинный фактор.

Таким образом, главную роль играют страдания гипоталамо-гипофизарной области (*опухоли, травмы, нейролейкемический синдром, кровоизлияния*), *ксантоматоз* при *болезни Хэнда-Шюллера-Крисчена*, *психические потрясения, аборты и роды, по-*

*ражения ударной волной, радиацией и током, переохлаждение.*

Признаки несахарного диабета возникают при поражении не менее 80 % вазопрессин-продуцирующих клеток супраоптического и других ядер гипоталамуса. Особенно опасны процессы в области воронки или выше, поскольку здесь конвергируют аксоны многих АДГ-продуцирующих клеток. *Первичное нарушение при приобретенном центральном несахарном диабете всегда лежит в гипоталамусе, чисто гипофизарные поражения, как и отрыв гипофиза от гипоталамуса, не дают несахарного диабета, так как АДГ может поступать в кровь и цереброспинальную жидкость непосредственно из гипоталамуса.*

Во многих случаях «идиопатического» несахарного диабета истинной причиной является *аутоиммунный гипоталамический энцефалит* (в неврологии — «*диэнцефалит*») и/или *аутоиммунный гипофизит* (**Пуплярд А.**, 1982) с лимфоидной инфильтрацией вазопрессин-продуцирующих структур, аутоантителами к нонапептидам и нонапептид-синтезирующим нейронам с дегенерацией последних. Именно такие формы несахарного диабета провоцируются вирусными энцефалитами, в частности, гриппозным. При родах усиление окситоциногенеза, по всей вероятности, тоже побуждает к действию дополнительные аутоиммунные механизмы контроля уровня *окситоцина*. В связи с этим в структуре послеродового аутоиммунного гипофизита — *синдрома Шихана* (см. выше) — имеется, как правило, *иммунопатологический центральный несахарный диабет*.

Избыток *минералокортикоидов* способствует задержке натрия и переустановке точки регуляции гипоталамического осмостата на более высокий уровень. Поэтому при *гиперальдостеронизме* тоже могут появляться симптомы *вторичного центрального несахарного диабета*. Центральные формы несахарного диабета не всегда являются необратимыми, а могут разрешаться по мере регенерации и нормализации состояния АДГ-продуцирующих структур.

*Так, в эндокринологическом отделении Мариинской больницы мы наблюдали пациентку с опухолью гипоталамуса и с несахарным диабетом, который через некоторое время самоизлечился в результате кровоизлияния в опухоль.*

*Периферический несахарный диабет* может быть нефрогенным. *Нефрогенный несахарный диабет* связан с неответственностью почек на АДГ и протекает при его высоком уровне в крови. Он может вызываться рецепторными или пострецепторными дефектами V<sub>2</sub>-рецепторов почек, либо поражением клеток-мишеней ва-

*вазопрессина*. Известны два наследственных почечных синдрома периферического вазопрессин-резистентного несахарного диабета, представляющих собой генокопии. Наследственный несахарный диабет первого типа рецессивен, сцеплен с районом q28 длинного плеча X-хромосомы и чаще поражает мальчиков, хотя может проявляться и у девочек. У большей части этих больных АДГ не вызывает ц-АМФ зависимого ответа на стимуляцию V<sub>2</sub>-рецепторов. Второй тип наследственного почечного несахарного диабета аутосомно-рецессивен. У этих больных ц-АМФ-зависимый компонент пострецепторного механизма срабатывает, но отсутствует последующая активация аквапорина-2. *Литий и фториды* блокируют АДГ-рецептор, поэтому существуют лекарственные (ятрогенные) формы почечного несахарного диабета, поражающие до 1/3 больных, леченных литием и наркотизированных метоксифлураном.

*Фторид натрия* (тот самый ингредиент, о наличии которого в зубной пасте с торжеством оповещает реклама) позволяет моделировать нефрогенный несахарный диабет на собаках и крысах. Поэтому глотать фторид-содержащие зубные пасты по меньшей мере не полезно.

*Нефрогенный несахарный диабет* может быть спровоцирован лекарственными препаратами—*демеклоциклином, гентамицином, колхицином, метициклином, винбластином, глибуридом, толазамидом, фенитоином, нор адреналином, этакриновой кислотой, фуросемидом, осмотическими диуретиками* — и *алкоголем* (Балаболкин М.И., 1998). Так, антибиотик демеклоциклин блокирует аденилатциклазу эпителия дистальных канальцев и нарушает действие АДГ.

Рецепция АДГ в почках страдает при гликозилировании рецептора у больных сахарным диабетом, а также при системных иммунопатологических процессах, когда возможно аутоиммунное поражение АДГ-рецепторов. Действие *вазопрессина* в почках становится менее эффективным при гипокалиемии, гиперкальциемии, обструкции мочевыводящих путей, почечных заболеваниях, препятствующих созданию гиперосмолярности интерстиция почки (фенацетиновая нефропатия), хотя все эти состояния не относятся собственно к несахарному диабету (Андреоли Т.Э., 1987; Ривз Б., Андреоли Т.Э., 1992).

Особая, аутоиммунная, форма периферического несахарного диабета вызывается наличием аутоантител к самому АДГ. Аутоантитела нарушают транспорт гормона и вызывают его ускоренную инактивацию в печени, почках и плаценте. Д. Миракян с соавт. (1985) обнаружили аутоантитела к *вазопрессину* почти у 40% подростков с периферическими формами несахарного диабета. Аутоиммунитет к *вазопрессину* и вазопрессин-секретирующим структурам может

усиливаться при беременности. Кроме того, плацента — источник мощной пептидазы гипоталамических нонапептидов, которая особенно активно расщепляет *вазопрессин*. Поэтому беременность обостряет течение несахарного диабета, используя фактически и периферический, и центральный механизмы.

**Патогенез.** Патогенетически несахарный диабет — это синдром гипотонической полиурии и полидипсии, вызванных неспособностью организма удерживать воду и концентрировать мочу из-за недостаточной эффективности вазопрессинового механизма.

Патогенез несахарного диабета зависит от конкретного этиологического фактора болезни. Общими чертами патогенеза являются нарушение водно-солевого обмена и сопутствующие неврологические расстройства, которые могут диктоваться первичным интракраниальным процессом, или же возникать на почве внутриклеточной дегидратации.

Вследствие потери воды без натрия (сам *вазопрессин*, по некоторым данным, обладает некоторым на трийуретическим действием, утраченным при несахарном диабете) развиваются гипотоническая полиурия (осмолярность мочи — до 200 мосМ/кг H<sub>2</sub>O), гипостенурия (плотность мочи не более 1,005!), никтурия. Экскреция мочи обычно возрастает до 3-6 л, но может быть и до 18 л в сутки. Более выраженная полиурия не характерна для несахарного диабета и может быть связана скорее с иными заболеваниями — психогенной полидипсией или осмотическими механизмами мочеиспускания. Как исключение описано потребление до 40 л жидкости ежедневно. Умеренно растет концентрация натрия в плазме, что ведет к полидипсии (жажде).

Многие авторы (Фелиг Ф., 1985) указывают, что лица с истинным несахарным диабетом особенно предпочитают утолять жажду ледяной водой. Это расценивается как отражение связи между вазопрессиновыми и терморегуляторными центрами в гипоталамусе. Если больной имеет возможность регулярно утолять жажду, его состояние компенсируется. Однако у беспомощных пациентов в бессознательном состоянии и при недоступности воды, а также при распространении гипоталамического процесса на центры жажды и их разрушении течение несахарного диабета отягощается. Гиперосмолярность межклеточной жидкости прогрессирует и может в тяжелых случаях достигнуть 350 мосМ/кг H<sub>2</sub>O. Нейроны обезвоживаются и сморщиваются. Это ведет к обнулению сознания, прогрессирующему ступору с пониженной реакцией на внешние раздражители. В конце концов летаргические состояние может отягощаться гиперосмолярной комой, очень сходной с таковой

гипергликемии.

Характерно, что осмотически активные соединения не вызывают этого нарушения, если могут свободно проходить через мембрану клеток (мочевина). Однако и хлорид натрия при несахарном диабете, и глюкоза—при сахарном свободой трансцеллюлярного проникновения не обладают и «вытягивают» воду из нейронов и иных клеток. Если гипернатриемия прогрессирует медленно, нейроны успевают поднять внутриклеточную концентрацию собственных осмотически активных метаболитов («идиогенных осмолей»), удерживая воду и смягчая дегидратацию. Но быстрое повышение осмоляльности плазмы (например, при остром несахарном диабете у беспомощных пациентов) особенно опасно. При полном дефиците воды возникает гиповолемический шок, что может быть при тяжелом течении любых форм несахарного диабета.

При несахарном диабете из-за дегидратации падает продукция пищеварительных соков. Сгущение желчи часто дает холелитиаз, для которого несахарный диабет является фактором риска.

*Клиника.* Начало болезни у подростков, как правило, внезапное. Нередко несахарный диабет развивается столь остро, что подросток способен указать день и даже час, с которых он считает себя больным. Подростки с несахарным диабетом жалуются на полиурию, иногда—на ночной энурез. У детей и подростков иногда отмечается резкое падение продукции АДГ в ночные часы. Это может носить наследственный характер. Поэтому несахарный диабет у них может дебютировать в виде ночного недержания мочи, иногда — с проявлениями гипертермии (Эрман М.В., 2003). Всегда — *мучительная жажда* (больные пьют много и жадно любую воду, даже если под рукой нет чистой питьевой; предпочитают очень холодную воду). В отсутствие воды пациенты способны выпивать собственную мочу.

У подростков возникают головная боль и бессонница, что их астенизирует, они худеют, теряют аппетит. Их беспокоит сухой кашель с бронхоспазмами, запоры, половые расстройства. Обильное питье вызывает шум плеска в животе, гастроптоз. Бывают боли в правом подреберье (вспомним, что АДГ—гепатотропный метаболитический гормон!). Больные обычно пониженного питания, не потеют, их кожа и слизистые сухие, слюна скудная. Проявляются задержки роста, физического и полового развития. Возникают тахикардия и глухость тонов сердца. У принимающих с лечебной целью препарат адиуретин может повышаться артериальное давление.

*Осложнения.* Осложнения чаще вызываются дегидратацией, если у больных несахарным диабетом нет доступа к воде.

Вначале больными ощущаются общая слабость, головная боль, разбитость, тошнота, затем появляются рвота, гипертермия, общее возбуждение, тахикардия. Артериальное давление падает, развиваются сгущение крови, коллапс и гиповолемический шок. Это весьма типично для наследственной формы несахарного диабета. При избыточном питье возникает другая крайность — дизэлектrolитемия с набуханием клеток мозга вплоть до смерти («отравление водой»).

Длительная заместительная терапия адиуретином и его аналогами может привести к ятрогенной артериальной гипертензии. Сухость бронхов способствует бронхитам и бронхо спазмам, а сгущение желчи, как уже указывалось выше, провоцирует развитие желчнокаменной болезни.

*Классификация\*.* Общепринятой клинической классификации несахарного диабета не существует. Выделяют спонтанный первичный (идиопатический), вторичный (симптоматический) или центральный и периферический (нефрогенный) несахарный диабет.

*Диагностика.* При несахарном диабете повышаются гематокрит, натрий и осмоляльность плазмы. СОЭ при этом снижается до малых цифр. Плотность мочи даже при сухоядении не превышает 1,005. Ночной диурез высокий. Канальцевая реабсорбция воды падает до 96 %. Уровни глюкозы и креатинина в крови нормальные. Обязательно исследование осмоляльности мочи и плазмы крови.

При опухолевой природе несахарного диабета лучевые методы диагностики могут выявить объемный процесс в гипоталамусе.

Окулист обнаруживает признаки внутричерепной гипертензии.

*Критерии диагноза.* Выраженные жажда и полиурия (как правило, более 3 л мочи в сутки) при постоянно низкой (не более 1,005) плотности и осмотических показателей мочи, гиперосмоляльность плазмы (выше 290 мОсм/кг H<sub>2</sub>O) в сочетании со снижением или отсутствием секреции АДГ указывают на центральный (гипоталамический) несахарный диабет.

Парадоксальное снижение количества мочи после приема гипотиазида или хлорпропамида (даже при нормальном уровне АДГ в крови) типично для вторичного, периферического (нефрогенного) несахарного диабета. Обязательно должны быть использованы КТГ- и МРТ-исследования гипоталамо-гипофизарной области для выявления ее органических поражений. Диаг-

\* С расширенными и детализированными классификациями эндокринных заболеваний можно познакомиться у А. Б. Андрусенко (см. список литературы).

ностический тест—проба с сухоядением, при которой у больных несахарным диабетом плотность мочи все равно не возрастает выше 1,010. Следует помнить о том, что при несахарном диабете эта проба небезопасна.

**Пример диагноза.** Черепно-мозговая травма от ... числа. Острый центральный несахарный диабет. Гиповодемический коллапс.

**Дифференциальный диагноз.** Прежде всего исключают сахарный диабет (гипергликемия, глюкозурия, кетоацидоз, нормальная или повышенная плотность мочи), что встречается определенные трудности при редком сочетании несахарного диабета с диабетом сахарным.

Жажда бывает при жаре с сильным потоотделением, при физических перегрузках (подвижные игры), при злоупотреблении горячими ваннами и солью, но во всех этих случаях плотность мочи широко колеблется.

При медленно развивающейся психогенной жажде (*первичной полидипсии или дипсогеном несахарном диабете*) подростки по ночам не пьют, а днем пьют любую воду, даже горячий чай. Такие подростки нередко первично страдают психическими расстройствами. Плотность их мочи обычно выше 1,010, но злоупотребление питьем приводит к гипопродукции АДГ. Избыток воды вызывает увеличение объема внеклеточной жидкости и ее чрезмерное разведение. В этих случаях проба с сухоядением переносится абсолютно спокойно.

При хронической недостаточности почек любой этиологии даже при полиурии плотность мочи выше 1,005. Мочи обычно — 3-4 литра в сутки. В моче всегда присутствуют признаки патологии почек (белок, цилиндры и др.), а в крови — азотемия (креатининемия), а также гиперкалиемия, гиперфосфатемия. Изменяется глазное дно.

Гиперпаратироз также может сопровождаться жаждой и полиурией, но при этом имеется выраженный остеопороз, гиперкальциемия, гиперсекреция *паратгормона* (ПТГ). Часто одновременно выявляются мочекаменная и язвенная болезни.

Полиурия может быть и без несахарного диабета — у больных с осмотическим диурезом (например, при кетонурии и глюкозурии), а также при утрате натриевого концентрирующего градиента петли Генле (полиурическая фаза острой почечной недостаточности). Ни та, ни другая ситуация не относятся к нефрогенному несахарному диабету и отличаются от него гипертоничной или нормотоничной мочой.

При истинном несахарном диабете моча гипотонична (чаще всего при пробе по Зимницкому удельный вес — до 1,005). При пробе с сухоядением, небезопасной для больных несахарным диабетом, нормальные

испытуемые поднимают удельный вес мочи до 1,020 за 12 часов. У больных несахарным диабетом он не превышает 1,010.

**Исходы заболевания и прогноз.** Несхарный диабет — хроническая неизлечимая болезнь и требует пожизненного лечения. Однако прогноз в отношении жизни больных подростков при условии идеальной заместительной терапии можно считать удовлетворительным.

Клиническая тяжесть первого типа несахарного диабета — наивысшая. При гиповодемическом шоке больные несахарным диабетом могут погибать. При опухоли прогноз несахарного диабета определяется ее характером и ростом.

У подростков с несахарным диабетом нередко возникают раздражительность, плаксивость, тяжелые психозы и прочие церебральные расстройства. В дальнейшем у женщин может быть бесплодие, у мужчин — импотенция.

Больные предрасположены к инфекциям. Лечение восстанавливает умственную и физическую активность, но может вызвать стойкую ятрогенную артериальную гипертензию. Изредка возможно самоизлечение несахарного диабета (кровоизлияние в опухоль или некроз опухоли гипоталамо-гипофизарной локализации).

**Лечение.** Подросткам, больным несахарным диабетом, необходимо ограничить прием поваренной соли и белков. Категорически запрещен прием любых, даже слабых алкогольных напитков (пива!).

**Больные несахарным диабетом во избежание развития гиповодемического шока всегда должны иметь доступ к воде.**

Диета должна содержать больше жидкости, что достигается приемом достаточных количеств фруктов (особенно лимонов, яблок), овощей, молока и кисло-молочных продуктов. Подростки с несахарным диабетом предпочитают различные напитки (в том числе компоты, кисели) в холодном виде.

При первом типе несахарного диабета необходима пожизненная заместительная терапия. Лечение, как правило, лучше начинать в стационаре после всестороннего обследования больного подростка.

При явном дефиците АДГ назначают его синтетические аналоги — *адиуретин*, *аргипрессин*, *липрес-син* или *десмопрессин* (1-дезамино-8-D-вазопрес-син) в виде капель в нос. Пероральных препаратов АДГ нет, так как они разрушаются в желудочно-кишечном тракте. Однако существуют препараты *десмопресси-на* в виде аэрозолей, но только для интраназального введения. *Адиуретин* и *десмопрессин* ятрогенную артериальную гипертензию вызывают редко. Но в нача-

ле лечения могут возникать головные боли, которые, как правило, проходят после снижения дозы препарата.

*Десмопрессин* — препарат АДГ пролонгированного действия. Его лечебный эффект начинается через 30–40 минут и длится от 8 до 20 часов. Дозу следует подбирать индивидуально. Она не зависит ни от возраста, ни от массы тела. Лечение обычно начинают вечером для предотвращения никтурии. Обыкновенно для получения лечебного эффекта бывает достаточно 5–10 мкг *десмопрессина*, т.е. 1–3 каплей препарата (в 1 капле содержится 3,55 мкг *десмопрессина*).

У подростков, оперированных по поводу опухолей гипоталамо-гипофизарной области, используют также *десмопрессин* (*адиуретин-СД*, *Минирин-DDAVP*) в подкожных или внутривенных инъекциях (в одной ампуле объемом 1 мл содержится 4 мкг препарата).

Использовавшийся многие годы единственный в мире эффективный при несахарном диабете препарат — адиурекрин (порошок задней доли гипофизов крупного рогатого скота) — теперь в терапии несахарного диабета не применяется из-за опасности заражения подростков губчатой энцефалопатией (прионовой инфекции, аналогом коровьего бешенства).

*Нефрогенный несахарный диабет препаратами АДГ не лечат, так как они при этом типе болезни эффекта не дают.*

В полном соответствии с принципом Э. Ганнema-на «лечи подобное подобным» при нефрогенном несахарном диабете с успехом применяют ... хлортиазидные диуретики. Причина их парадоксального действия на вазопрессин-резистентные почки состоит в том, что они вызывают салурию. При этом снижается скорость клубочковой фильтрации, растет реабсорбция в проксимальной части канальцев, не зависящая от *вазопрессина*, уменьшается доставка натрия к восходящей части петли Генле и как следствие — способность разводить мочу. При нефрогенном несахарном диабете такой парадоксальный эффект получают от сульфаниламидного салуретика — *гипотиазида*. При этом необходимо умеренное ограничение потребления поваренной соли, что усиливает эффективность тиазидных диуретиков.

Аналогичный эффект при несахарном диабете оказывает противодиабетический сульфаниламид — *хлорпропамид*, который не только стимулирует процессинг АДГ, но и усиливает его действие на почки, повышая, по видимому, чувствительность к нему канальцевых рецепторов. *Хлорпропамид* назначают перорально в дозах от 250 до 500 мг в сутки. Эти дозы также эффективны и при первом типе несахарного диабета, если имеется лишь частичная утрата продукции АДГ {*парциальный неса-*

*харный диабет*). При такой терапии организм следует пополнять калием (*панангин*, *оротат калия*, *курага*, *урук*, *изюм*). Следует помнить о том, что *хлорпропамид* как сахароснижающий препарат может вызывать у больных несахарным диабетом подростков тяжелые гипогликемии.

*Препараты АДГ и тиазидные диуретики нельзя применять для лечения нервной (психогенной) полидипсии*, так как потребление воды у таких больных они не снижают, но нарушают ее выведение, что чревато тяжелым «водным отравлением».

Отмечено, что стимулировать секрецию АДГ могут такие препараты, как *клофибрат* и *карбамазепин* (*тегретол*). Последний также повышает к АДГ чувствительность канальцевых рецепторов. По действию *карбамазепин* близок к *хлорпропамиду*. Поэтому *клофибрат* и *карбамазепин* можно рекомендовать для лечения парциального центрального несахарного диабета.

В качестве дополнительных средств при нефрогенном несахарном диабете можно использовать *ацетилсалициловую кислоту* {*аспирин*}, *индометацин*, *ибупрофен*, так как ингибиторы синтеза почечных простагландинов, уменьшая поступление растворенных веществ в дистальные канальцы почек, снижают объем мочи и увеличивают ее плотность. Следует помнить о том, что длительный прием этих препаратов подростками может отрицательно сказаться на слизистой их желудка и двенадцатиперстной кишки (ульцерогенный эффект).

Критерием эффективности лечения несахарного диабета являются отсутствие жажды и полиурии, нормальное общее развитие подростка.

*Профилактика.* Профилактика несахарного диабета, особенно спонтанного, не разработана, но при других его формах она должна быть направлена на борьбу с инфекциями, травматизмом, интоксикациями, стрессами. Важна своевременная терапия любой патологии центральной нервной системы. Наиболее важна профилактика токсоплазмоза, сифилиса, тифов, менингита, бруцеллеза, ревматизма и, в особенности, гриппа.

*Диспансеризация.* Диспансерная группа при несахарном диабете — Д-3. Требуется пожизненное наблюдение эндокринологом (1 раз в квартал), неврологом, окулистом, ЛОР-врачом. С учета пациенты никогда не снимаются.

*Вопросы экспертизы.* Группа здоровья — 5, реже — 4, что зависит от успеха терапии. Больные с несахарным диабетом имеют право на инвалидность. Им противопоказаны специальности и работа с профвредностями, с перегрузками, в горячих цехах, коман-



дировки. От экзаменов в школе они должны освобождаться. Призыву на военную службу не подлежат, с военного учета снимаются, в военное учебные заведения не принимаются.

## Регуляция ростовых и анаболических процессов в различные периоды онтогенеза

По критериям ВОЗ, подростком считается индивид в возрасте от 10 до 21 года, что примерно совпадает с моментом полного прекращения роста костей в длину. Само слово «*подросток*» указывает на характернейшую особенность юности — быстрый рост. Не удивительно, что нарушения ростовых и анаболических процессов часто встречаются в практике ювенильной эндокринологии.

Для более глубокого понимания патогенеза и клинической картины подобных заболеваний у подростков необходимо напомнить современные данные о *гормоне роста* — *СТГ* и его действии в норме и при патологии.

*Гормон роста* открыт **Г.М. Ивенсом** и **Дж.А. Лонгом** в 1921 году, но в чистом виде получен лишь через 35 лет. Из общего числа 160 аминокислот идентичны для *СТГ*, *хорионического гонадотропина (ХГ)* плаценты и для термина человека. Таким образом, *СТГ* и *ХГ*, гены которых находятся в 17-й хромосоме, — близкие гомологи (83 % структуры). Известную гомологию с ними проявляет и *пролактин* (16% структуры). В связи с этим у *СТГ*, кроме основной, имеется также слабая лактогенная активность. Более того, *ХГ* имеет выраженную ростостимулирующую активность, благодаря чему он широко применяется как препарат в лечении низкорослости. В плаценте экспрессируется особый вариант *СТГ* — *В-СТГ*.

*Гормон роста* видоспецифичен. Так, у человека высокоактивен лишь *соматотропин* обезьян. Гипофиз выделяет *СТГ* в виде мономера и димера. Есть основания полагать, что плазминоподобные ферменты в организме должны активировать *СТГ* путём протеолиза, вычлняя из него наиболее действенную часть. В таком случае гипофизарный *СТГ* можно рассматривать как прогормон.

Секреция *СТГ* сильно стимулируется гипоталамическим *соматолиберином* (он же — *соматокринин*), а также (в меньшей степени) — *тиролиберином*, *в-эндорфином*, *допамином*, *серотонином*, *норадреналином*, *ацетилхолином*. Соматотропиногенез тормозится *соматостатином* (его нейроны в подбугорье реципрокно связаны с соматокрининовыми нейронами),

*адреналином* и неэтерифицированными жирными кислотами.

*Гормон роста* выделяется импульсно, причём в сутки бывает от 4 до 10 коротких периодов высокой секреции, в том числе — при физических усилиях, стрессе, гипогликемии, при приеме в пищу аминокислот (особенно аргинина, которым так богаты холодец и другие блюда, содержащие коллагеновые белки). Особенно любопытен научно доказанный пик секреции *СТГ* в медленноволновой фазе сна, когда возникают знакомые практически всем живущим на земле людям ощущения «проваливания в бездну» или «падения с высоты», сопровождающиеся вздрагиванием всего тела. Хорошо известно народное поверье — «когда летаешь во сне, значит — растёшь», что, оказалось, действительно имеет отношение к пикам секреции *соматотропина*. *Эстрогены*, *вазопрессин* и *глюкагон* усиливают освобождение *СТГ*, а *прогестины* — тормозят.

В клинике тесты на трансагипоталамическую провокацию секреции *СТГ* осуществляются с помощью введения тиролиберина, аргинина или индукции инсулиновой гипогликемии. При беременности и кормлении соматотропиногенез резко возрастает, причём при беременности большая часть *СТГ* — плацентарного происхождения. Время полужизни *СТГ* в плазме составляет от 20 до 30 минут, а катаболизм гормона идет преимущественно в печени и в какой-то степени в почках.

*СТГ* опосредует свое действие через рецепторы соматомаммотрофного типа, которые стоят особняком от других ретрансляторов гормонального сигнала и имеют, вероятно, пептидные внутриклеточные посредники.

Метаболическое действие *СТГ* включает небольшое количество собственных и широкий спектр пептид-опосредованных эффектов этого гормона. Тканевыми аутокринными и паракринными посредниками, обязательными для реализации большинства эффектов *СТГ*, служат инсулиноподобные факторы роста (*соматомедины*).

Известно около семи соматомединов, но все они действуют путём понижения активности аденилатциклазного механизма в различных клетках, но наибольшее физиологическое значение имеют *соматомедин С* (инсулиноподобный фактор роста I — *ИФР-I*) и *соматомедин А* (инсулиноподобный фактор роста II *ИФР-II*).

*Соматомедин С* (*ИФР-I*) — посредник всех основных ростовых и метаболических эффектов *СТГ* в постнатальном периоде. Это — основной пептид из 70 аминокислот, кодируемый в 12-й хромосоме и наполовину гомологичный проинсулину *ИФР-I* может об-

разовываться всеми мезодермальными, многими эктодермальными и некоторыми энтодермальными клетками, но наиболее активно он продуцируется и выделяется в системный кровоток макрофагами печени, вследствие чего может рассматриваться как печёночный *СТГ-зависимый гормон*. Время полужизни *ИФР-I* в плазме составляет до получаса, но он имеет белки-переносчики, продлевающие срок его существования в крови в 6-18 раз. Переносчик *ИФР-I* третьего типа поступает в плазму пропорционально уровню *СТГ*.

Секрецию *ИФР-I* стимулирует и ХГ плаценты. Кроме печени, *ИФР-I* для паракринных и аутокринных нужд вырабатывается в почках, костях, мышцах, желудочно-кишечном тракте и даже в самом аденогипофизе. *ИФР-I* ингибирует продукцию *соматокринина*, замыкая обратную связь в системе центральной регуляции роста и анаболизма.

При ожирении уровень *ИФР-I* возрастает, вызывая снижение продукции *СТГ*. В то же время похудение и белковая недостаточность (включая начальные стадии алиментарной дистрофии, квашиоркор, нейрогенную анорексию и другие подобные состояния) понижают продукцию *ИФР-I* и растормаживают биосинтез *СТГ*. Кто из нас не помнит знаменитого родительского — «как ты похудел и вытянулся за время болезни!». Есть основания полагать, что это — не чисто кажущееся впечатление.

Наши наблюдения (Строев Ю.И. с соавт., 2003) также показывают, что у подростков-призывников с гипотрофией (трофологической недостаточностью), рост, наоборот, часто опережает средние должные показатели. Можно полагать, что и здесь сказывается указанный соматомедин-зависимый эффект.

В периоде внутриутробного развития рост тела не определяется *СТГ*. Это доказывается нижеследующими наблюдениями: при наследственном дефиците *СТГ* матери рожают детей с дефицитом *СТГ*, но с нормальной длиной тела. Нормального размера и младенцы у *африканских пигмеев* Заира и Бурунди, хотя у них соматомедин С-опосредованный эффект *СТГ* в постнатальном онтогенезе нарушен в силу доминантной мутации. В дальнейшем их рост задерживается. Установлено, что количество *ИФР-I* у пигмеев снижено, хотя уровень *СТГ* у них выше, чем у здоровых европейцев.

Существуют этносы, у которых средний рост велик, а процент лиц, формально подпадающих под критерий гигантизма, намного выше, чем у большинства народов. Таково, например, племя *тутси*, населяющее Руанду, Бурунди и Заир. Средний рост мужчин этого племени - 193 см, а средний рост женщин - 175 см, что

считается результатом генетической адаптации. Курьёзно, что *тутси* проживают территориально там же, где и *пигмеи*. Об удивительном соседстве племён гигантов и карликов писал еще Геродот! В определении роста это косвенно свидетельствует о преобладании генетических факторов над экологическими.

По имеющимся в литературе данным, среди достоверных, медицински освидетельствованных случаев гигантизма, одним из самых высокорослых из когда-либо живших на Земле людей был наш соотечественник Фёдор Махов (1880-1905), чей рост составлял 285 см (при весе 182 кг). Рост Джона Миддлтона из Ливерпуля (1578-1623) был 282 см. Человеком высокого документально зарегистрированного роста, страдавшим опухолью гипофиза, был Роберт Валдов (Штат Иллинойс, США). В 13 лет его рост составлял 214 см, а в возрасте 22 лет, когда он умер (1940 г.), его рост достиг 286 см при массе тела 200 кг. Из хроник известны «ирландские гиганты» — Корнелиус Мегрэт (1742-1768) и Чарльз О'Брайен (1761-1783), у скелетов которых еще Дж. Хантер, поместивший один из них в музей Королевского Хирургического Колледжа в Лондоне, зафиксировал выраженное увеличение турецкого седла и необычную толщину костей.

Читатель несомненно заметил, что век Корнелиуса, Чарльза, Джона, Роберта и Фёдора был, увы, недолог — они едва преодолели подростковый возраст. Аналогичный экспонат (скелет императорского слуги Буржуа, рост которого при жизни достигал 227 см) был включён в экспозицию петербургской Кунсткамеры Петром I Великим, который, впрочем, и сам был гигантом не только в историко-политическом, но и в биологическом смысле (204 см). Правда, император, по-видимому, не страдал гипофизарным гигантизмом. Вероятнее всего, у Петра Алексеевича Романова был синдром Марфана.

В истории зафиксированы случаи сверхгигантского роста (около 3 м), хотя эти исторические сведения могут быть недостоверными. Имена многих гипофизарных гигантов хранит история медицины и ... баскетбола. Супергигант чеченец Увайс Ахтаев (рост—235 см, размер обуви — 58!) и латышский гигант-спортсмен Ян Круминьш заработали немало очков на баскетбольных аренах 60-х годов прошлого века, защищая цвета сборной СССР. Из приведённых примеров ясно, что сверхвысокий рост так же, как и гипофизарный нанизм, вполне совместимы с социальной активностью и интеллектуальной полноценностью. В настоящее время самым высокорослым представителем человечества, по-видимому, считается житель Мозамбика Габриэль Э. Моньяне (245, 7 см — с утра).

В качестве ростового фактора тканей плода действует *соматомедин А — ИФР-II*, продукция которого хотя и требует минимального уровня *гормона роста*, но к надфизиологическим концентрациям *СТГ* практически нечувствительна. *ИФР-II* — нейтральный пептид из 67 аминокислот, закодированный в 11-й хромосоме и гомологичный *ИФР-I* почти на 70%. *Соматомедин А* известен в двух формах. Как паракринный и аутокринный регулятор он вырабатывается в тех же клетках, что и *ИФР-I*. В постэмбриональном периоде ростовое действие *ИФР-II* ослабевает на протяжении первого года жизни и является актуальным только для зубных зачатков. Интересно, что у пигмеев относительный размер зубов крупнее, чем у представителей других народов, так как действие *соматомедина А* у них не нарушено. Вместе с тем у больных акромегалией и гипофизарным гигантизмом, когда усилено *ИФР-/-опосредованное* действие *СТГ*, характерным симптомом является наличие больших межзубных промежутков (*диастема*), а относительный размер зубов снижен.

*Соматомедин В*, объединяющий 4 разных кислых пептида, охарактеризованный хуже других *соматомединов*, по-видимому, участвует в *СТГ-зависимом* усилении роста глиальных клеток. Так как *СТГ* сам стимулирует продукцию *инсулина* в В-клетках, формально *инсулин* вместе с *соматомединами* тоже может быть причислен к кругу посредников действия *СТГ*, на рецепторы которых он способен влиять (Уилсон Дж., 1994).

Следует отметить, что *соматомедины* в свою очередь опосредуют те присущие им ростовые эффекты, которые связаны с ускорением деления клеток через стимуляцию клеточной *орнитиндекарбоксилазы*, генерирующей активаторы клеточной пролиферации — полиамины.

*СТГ* непосредственно стимулирует рост хондроцитов и сам оказывает *острые контринсулярные* эффекты на метаболизм: снижает синтез липидов в адипоцитах и поглощение глюкозы печенью и жировой тканью, усиливает освобождение жирных кислот в кровь. В то же время он способствует синтезу *инсулина* и *соматомединов*, что позволяет, правда, в несколько отсроченном и пролонгированном режиме запустить через эти посредники более широкий круг пролиферативных процессов и, главное, осуществить *продлённое инсулиноподобное* действие. Например, и *СТГ*, и *инсулин* оба стимулируют поглощение аминокислот рядом тканей. Вышеописанное замечательное двухфазное приспособление позволяет усиливать рост и анаболизм и в то же время не расплачиваться за это гипогликемией

и снижением процессов катаболизма (Лингаппа В. I, 1997)!

Из-за своеобразия взаимоотношений *СТГ* и инсулиновой регуляции нарушения продукции *СТГ* небезразличны для углеводного метаболизма. Так, при гипофизарном нанизме больные подвержены гипогликемии между приёмами пищи. При гигантизме и акромегалии развивается инсулинорезистентность. В норме гипергликемия тормозит продукцию *СТГ*. Но при инсулинзависимом сахарном диабете концентрации *СТГ* парадоксально повышены, как полагают, в связи с инсулиноподобным действием *соматомединов* и в попытке оказать инсулинотропный эффект на В-клетки островков Лангерганса. У гипофизарных карликов и гигантов сахарный диабет протекает при резко пониженной скорости развития микроангиопатии, что свидетельствует об участии *СТГ* и *соматомединов* в ее патогенезе. *СТГ* ускоряет разрушение *инсулина*, являясь одновременно его прямым антагонистом, так как через активацию фосфоорилазы *СТГ* нарушает синтез глюкозо-6-фосфата в анаэробном пути Мейергофа-Эмбдена. Наконец, гиперпродукция *СТГ* способствует синтезу *контринсулярного соматостатина*, а при депанкреатизации и на фоне инсулинзависимого сахарного диабета *СТГ* ростостимулирующего действия не оказывает.

Через *соматомедины* и *инсулин* *СТГ* вызывает следующие эффекты (рис. 21): усиление включения аминокислот, уридина, тимидина и сульфата в клетки хряща ускорение синтеза белка, нуклеиновых кислот и пролиферации хондроцитов и клеток всех других тканей; индукция положительного азотистого баланса; снижение производства мочевины; усиление использования липидов; начальное понижение и последующие нормализация и повышение уровня глюкозы, свободных жирных кислот и аминокислот в крови; увеличение синтеза гликогена в мышцах и печени. *СТГ* благоприятствует синтезу кетоновых тел, в связи с чем сахарный диабет у лиц с соматотропиномами может осложняться кетоацидозом.

*СТГ* также влияет на метаболизм других гормонов: ускоряет синтез ренина и альдостерона, активацию кальциферола путём его гидроксирования, которая влечет за собой усиление всасывания и тканевого использования кальция, а также повышает конверсию Т4 в Т3.

Нарушения функционирования системы «*СТГ—соматомедины*» приводят к различным расстройствам ростовых и анаболических процессов, особенно ярко выраженным у подростков. Поэтому при *постпубертатном угнетении продукции СТГ* у взрослых лиц

симптомов болезни может вообще не быть. Углубленное обследование взрослых лиц со сниженной продукцией *гормона роста* выявляет несколько сниженную толерантность к физической нагрузке, тенденцию к избыточной общей массе тела и к понижению соотношения массы мышц и жировой ткани. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в этой группе увеличена, но частота злокачественных новообразований, напротив, снижена. В последнее время изучается возможность использования *СТГ* при различных метаболических расстройствах — в остром периоде травмы, после обширных хирургических вмешательств, при ожогах, для профилактики и лечения остеопороза, при сердечной деятельности вследствие идиопатической дилатационной кардиомиопатии, в геронтологии (Дедов И.И., Тюляков А.Н., Петеркова В.А., 1998).

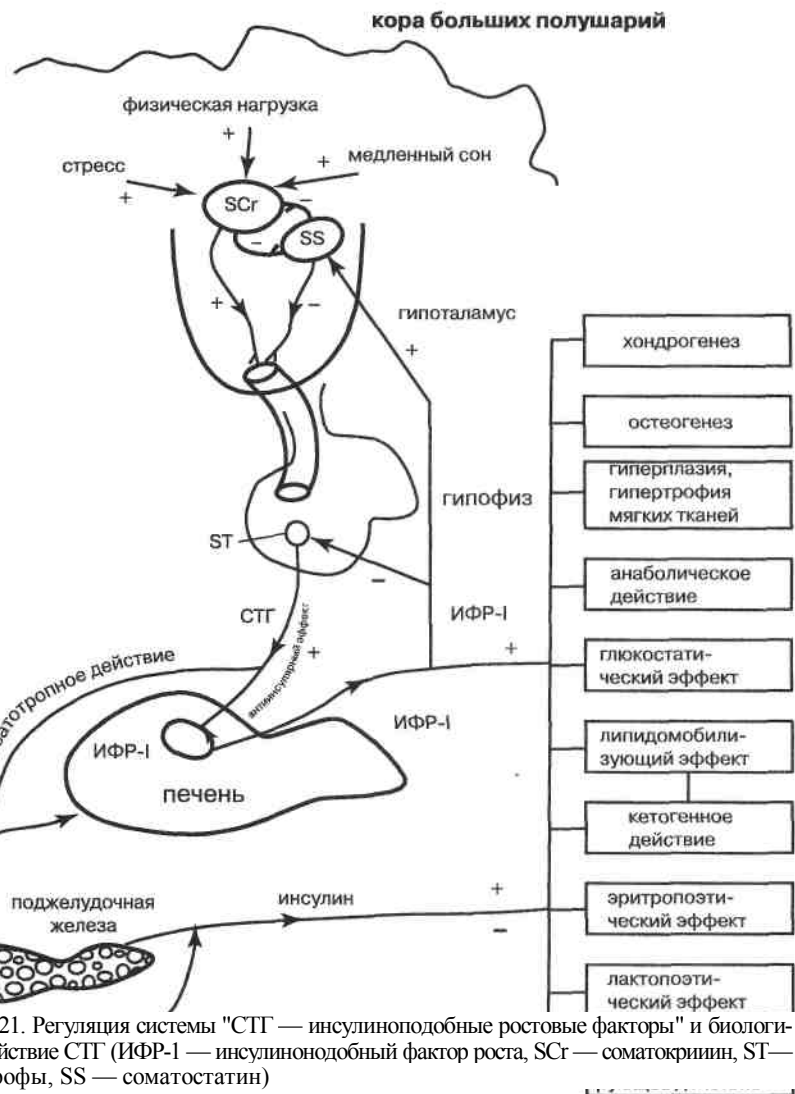
### ГИГАНТИЗМ И АКРОМЕГАЛИЯ

**Определение.** Гигантизм и акромегалия — единое заболевание, возникающее при хронически избыточной продукции клетками-соматотропами аденогипофиза *гормона роста* (соматотропного *гормона*, соматотрофы, SS — соматостатин) (соматотропина, *СТГ*).

Если болезнь возникает рано, то есть при незакрытых зонах роста костей, то у подростков формируется чрезмерно высокий рост—*гигантизм*. Если болезнь развивается после *закрытия* зон роста костей в длину, то она проявляется только симптомами *акромегалии*.

Если же к моменту закрытия зон роста костей гиперсекреция *СТГ* не прекращается, то на *гигантизм* могут наслаиваться симптомы *акромегалии*. Такая сочетанная патология — *гигантизм-акромегалия* — может наблюдаться и у подростков.

**Распространенность.** Подавляющая часть больных представляет собой спорадические случаи, хотя имеются семейные формы этого синдрома. Частота акромегалии невелика—порядка 5-7 случаев на 100000 населения. Гигантизм встречается при-



мерно в 5 раз чаще. Интересно, что среди гипофизарных гигантов соотношение мужчин и женщин — примерно равное, но среди пациентов с акромегалией женщины значительно преобладают. В подростковом возрасте заболевание чаще встречается у юношей, чем у девушек.

**Этиология и патогенез.** С момента окостенения метаэпифизарных хрящей (примерно, к 21-23 годам у юношей и к 23-25 — у девушек) кости более не растут в длину, хотя при периостальном росте могут продолжать утолщаться.

Таким образом, патогенез и проявления нарушений, связанных с *СТГ*, зависят от длительности и времени начала дисфункции аденогипофиза.

Как впервые показал К. Бенда (1900), в 99% случаев этиология болезни связана с соматотропиномой — опухолью из эозинофильных клеток, образующих *СТГ*. Соматотропиномы почти всегда доброкачественные, хотя изредка проявляют инвазивность. Аденогипофизарная локализация типична, хотя описаны эктопические соматотропиномы — в парафарингеальной области, синусах основной кости, желудочно-кишечном тракте, бронхах и даже в поджелудочной железе. В 1% случаев синдром гигантизма-акромегалии обусловлен гиперпродукцией *соматокрина* (*соматолиберина*) гипоталамуса и вторичной неопухольевой гиперплазией соматотропов. Фактором риска для гиперплазии эозинофильных клеток гипофиза считается и беременность.

В 90 % случаев причиной гигантизма является макроаденома, а в 9 % — микроаденома аденогипофиза. Еще реже гигантизм возникает на фоне синдрома «пустого турецкого седла». Как казуистика описана смешанная эозино-хромобная аденома. В принципе гигантизму может способствовать повышенная чувствительность рецепторов тканей эпифизарных хрящей к *СТГ* (это отмечено в восстановительный период после инфекций).

Хорошо известна генетическая модель гипофизарного гигантизма, полученная собаководами. В патогенезе гигантизма ключевую роль играют соматическая мутация в соматотрофах и вызванный ею неопластический процесс.

Наследственными гипофизарными гигантами являются представители двух пород — бульдоги и ирландские волкодавы. Интересно, что представители породы карликовых бульдогов — не гипофизарные карлики, а нормальные родоначальники своих более знаменитых гигантских сородичей. У всех собак-моделей гигантизма и примерно у 40% пациентов с гигантизмом или акромегалией на почве соматотропиномы в клетках опухоли выявляется мутация асубъединицы белка Gs, вследствие которой этот элемент пострецепторного ретранслятора сигнала *соматокрина* утрачивает способность к гидролизу ГТФ и «зависает» в хронически активном состоянии. Аденилатциклазный передаточный механизм пролонгирование активизируется и заставляет соматотрофы вырабатывать избыток *СТГ* и ускоренно пролиферировать. В остальных случаях природа трансформации клеток соматотропиномы иная и пока не ясна. Избыток *СТГ* ускоряет рост не одних лишь костей, но и всех других, способных к росту, тканей и органов.

Поэтому было бы совершенно неправильным трактовать ростовые эффекты *СТГ* как ограниченные лишь соединительной тканью или опорно-двигательным ап-

паратом. *СТГ* также способствует росту практически всех мягких тканей. Достаточно указать на его лим-фопролиферативное (и иммуностимулирующее!) действие. Он способствует также гипертрофии миокарда и почек, эритропоэзу, заживлению ран (рис. 21). Характеризуя эффекты *СТГ*, А. Гайтон (1989) кратко и ёмко формулирует, что система «*СТГ* — *соматомедины*» стимулирует рост «*всего, что может расти*».

## ГИПОФИЗАРНЫЙ ГИГАНТИЗМ

**Клиника.** Подростки с гигантизмом жалуются на слабость, головокружения, почти постоянные головные боли, боли в конечностях, плохую память, сердцебиения. Девушек волнуют чрезмерные рост и размеры ноги, недоразвитие молочных желез, у юношей может быть гипосексуальность. Обращают на себя внимание высокий рост (выше 190 см у девушек и выше 200 см — у юношей, или превышающий среднепопуляционные значения на 2 и более сигмальных отклонения).

Иногда в клинике болезни на передний план выступают грубые черты лица при общей инфантильности. У юношей может быть макрогенитализм. Масса тела обычно соответствует росту, конечности — относительно длинные.

Несмотря на отдельные наблюдения гигантизма у интеллектуально выдающихся индивидов, следует отметить, что психика многих пациентов при этой патологии может быть недоразвитой: средние способности, ребячество, склонность к меланхолии, идеям преследования. Подростки с гигантизмом все более обгоняют сверстников физически, что заметно при очередных профосмотрах. Внутренние органы большие, но при высоком росте это не очень заметно. При отставании в скорости роста сердца от роста тела бывают головокружения, обмороки.

Кроме ускоренного роста тела в длину, многие проявления зависят от гиперплазии и гипертрофии мягких тканей. Как правило, имеются увеличение языка (глос-сомегалия, макроглоссия), гортани, диастема (редкие зубы). Все изменяет тембр голоса таких больных, и он становится низким, звучит как бы «из глубины».

Черты лица больных подростков грубеют, костные выступы подчёркиваются, имеется прогнатизм (НИЖняя челюсть выступает вперед). Нос, губы и уши увеличиваются. Из-за синусита и прогнатизма рот часто полуоткрыт, периорбитальная гипертрофия мягких тканей, отмечаются выраженные кожные складки. Кожа маслянистая, влажная и тёплая. Бывают гипертрихоз, акантоз, фиброзные кожные полипы, кисты сальных желёз. Увеличиваются стопы и

меры головы. Нередко обнаруживается кифосколиоз. Кожа часто гиперпигментирована.

Все это делает внешний вид больных столь характерным, что, по выражению Дж. Дэниелса и Дж. Мартина (1994), они «похожи друг на друга больше, чем на членов собственных семей». Читатели, любители киноискусства, несомненно помнят акромегалоидный тип лица выдающегося французского комика Фернанделя и характерный клишированный облик чикагских мафиози из классического голливудского комедийного фильма «В джазе — только девушки».

Функция органов обычно сохранена, однако акромегалия-гигантизм, к сожалению, порождает иногда у пациентов не только косметологические, но и метаболические проблемы.

Изредка у пациентов возникает эутиреоидный зоб, но могут быть и аутоиммунный тиреоидит, и токсический зоб (редко). Чаще отмечается пониженная толерантность к глюкозе по типу симптоматического сахарного диабета как скрытого, так и явного, с резистентностью к обычным методам лечения и к инсулинотерапии, в частности. И при гигантизме, и при акромегалии секреция СТГ гипергликемией не подавляется.

До 30% юношей — носителей синдрома гигантизма-акромегалии — имеют сниженные либидо и потенцию, а девушки — нарушение месячных, так как у тех и у других параллельно развивается гиперпролактинемия. В запущенных, плохо леченных случаях может развиваться вторичный гипогонадизм.

Описаны *парциальные формы* акромегалии и *гемигигантизм*, когда ускоренный рост касается только отдельных частей тела или одной половины тела. Иногда увеличивается в размерах всего лишь один орган, например, сердце, печень и пр. Существуют спорадические и семейные формы этих состояний, связанные, предположительно, с региональными особенностями паракринного опосредования активности *гормона роста* (Балаболкин М.И., 1974).

**Осложнения.** Гигантизм может вызвать общую гиподисфункцию гипофиза (пангипопитуитаризм), развитие явной акромегалии, сахарного диабета, сексуальных нарушений, дистрофии миокарда, артериальной гипертензии. В тяжелых случаях возможна потеря зрения. Соматотропинома может озлокачиваться (аденокарцинома гипофиза).

**Классификация.** Выделяют две формы гигантизма: *евнухоидную* (инфантильную) и *акромегалическую* (при наличии признаков акромегалии). Выделяют также *парциальный* (частичный) гигантизм отдельных

частей тела или органов, стабильную и прогрессирующую стадии заболевания.

**Диагностика.** Считается, что труднее установить причину гигантизма, чем его диагностировать. Анализы крови и мочи при гиперпродукции *гормона роста* обычно нормальные. Выявляются гиперфосфатемия, гиперкальцийурия, в крови и моче повышен уровень гидроксипролина. Рентгенограмма может обнаружить расширение, деформацию и остеопороз спинки турецкого седла, но нормальные размеры турецкого седла не исключают наличия микроаденомы, которую можно лучше выявить при использовании МРТ-исследования области гипофиза. Давление аденомы на оптическую хиазму может дать битемпоральную гемианопсию с признаками внутричерепной гипертензии. Гигантизм-акромегалия протекает с повышенным уровнем СТГ в крови и с отсутствием циркадного ритма (в норме СТГ выше ночью), иногда повышается уровень *соматомединов*. Проба на толерантность к глюкозе помогает выявить латентный сахарный диабет.

**Критерии диагноза.** Рост юношей более 200 см, а девушек — более 190 см, увеличивающийся размер обуви, постоянно повышенный уровень СТГ и *соматомединов* в крови, признаки объемного процесса в области гипофиза с характерными внешними акромегалоидными симптомами — всё это весьма подозрительно на наличие у подростков гигантизма-акромегалии.

В сомнительных случаях показана *проба с парлоделом (бромокриптином)*: после его приема при гигантизме уровень СТГ снижается, а в норме — повышается (Балаболкин М.И., 1974; Балаболкин М.И., Гаврилюк Л.И., 1984). Для этого натощак за 30 минут до пробы и перед пробой производят забор крови, а затем пациенту дают таблетку *парлодела* (0,0025 г). После этого через 2 и через 4 часа полного голодания вновь делают заборы крови. Тест на гигантизм-акромегалию считается положительным, если через 4 часа уровень *гормона роста* в крови падает на 50 % и более в сравнении с базальным уровнем. В норме после приема *парлодела (бромокриптина)* уровень СТГ повышается. То же наблюдается и при *пробе с L-дофа*.

Введение при гигантизме *тиролиберина* (500 мкг внутривенно) повышает продукцию СТГ в 2 и более раза, особенно на 30-60-й минутах теста.

При гигантизме-акромегалии имеется парадоксальное повышение СТГ через 60-90 минут после нагрузки глюкозой (в норме ожидается падение).

В стационарных условиях (во избежание гипогликемического шока) можно использовать и *пробу с*

инсулином. Для этого внутривенно вводят простой инсулин в дозе 0,15-0,2 ЕД на 1 кг массы тела. Забор крови осуществляется за 15 минут до введения инсулина, перед его введением и спустя 15, 30, 60, 90 и 120 минут после пробы. При гигантизме-акромегалии у большинства больных подростков может наблюдаться значительное повышение продукции СТГ. Однако проба с инсулином не отличается высокой специфичностью и используется редко.

**Пример диагноза.** Эозинофильная макроаденома гипофиза. Гигантизм (инфантильная форма) в стадии прогрессирования. Эутироидный зоб III ст.

**Дифференциальный диагноз.** В дифференциально-диагностическом плане следует отметить, что высокий рост — не всегда результат гипофизарной гиперфункции.

Он может быть последствием удлинённого ростового периода. В этом случае даже при нормальных концентрациях СТГ высокорослость достигается путём задержки полового созревания и окостенения метаэпифизарных хрящей. Именно поэтому многие носители раннего и врождённого гипогонадизма высокорослы. Так, высокий рост характерен для синдрома Кляйнфельтера, а также для евнухоидов при ранней кастрации. Выше уже упоминалось об ускорении роста при гипотрофии у подростков в связи с выпадением ингибирующего влияния ИФР-1 на центральные ростовые регуляторы. Однако нужно подчеркнуть, что причины высокорослости не так разнообразны, как карликовости (см. ниже), а гигантизм имеет исключительно гиперсоматотропное происхождение.

При диагностике гигантизма-акромегалии надо помнить о подростках-акселератах, когда уровень СТГ нормален. У некоторых высоких подростков в периоде полового созревания могут дурнеть черты лица, что может быть ошибочно расценено в качестве начальных проявлений гигантизма-акромегалии. Бывает наследственно-конституциональный гигантизм.

При болезни Марфана (рис. 22) и в некоторых случаях врожденной дисплазии соединительной ткани марфаноподобного фенотипа (за рубежом известной как MASS-фенотип) высокий рост сочетается с распространенными соединительнотканными аномалиями, высоким уровнем гидроксипролина в крови и в моче. Определяются деформации грудной клетки (воронкообразная или килевидная грудная клетка), различные сколиозы, паукообразные пальцы, «готическое» твердое небо, плоскостопие и разболтанность суставов. При УЗИ брюшной полости нередко выявляются нефроптоз, деформации желчного пузыря, при УЗИ сердца — пролапс митрального клапана, ложные хорды левого желудочка.



Рис. 22. Синдром Марфана (по Т. И. Кадуриной, 2000)

Часто бывают врожденная миопия с астигматизмом и амблиопией, реже — подвывих хрусталика.

Больные с синдромом Марфана чаще высокоинтеллектуальны, талантливы и работоспособны в силу гиперкатехоламинемии (Эфроимсон В.П., 1982).

Синдром Кляйнфельтера (46XXY) отличается евнухоидностью, гипогонадизмом, из-за дефицита андрогенов юноши не бреются. Половой хроматин отсутствует (рис. 23).

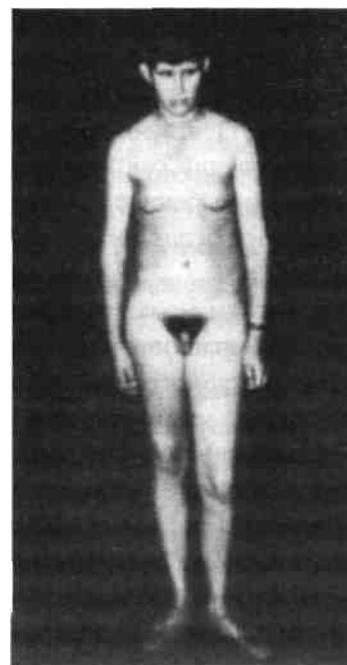


Рис. 23. Синдром Кляйнфельтера (по С. Зографски, 1973)

При *синдроме Сотоса* высокий рост сочетается с большой головой от рождения, гипертелоризмом, антимонголоидным разрезом глаз, умственной отсталостью.

При *евнухоидизме* — несоразмерно длинные нижние конечности, женский таз, гипогонадизм (рис. 24).

*Пубертатно-юношеский диспитуитаризм* (*гипоталамический синдром пубертатного периода, болезнь Симпсона-Пейджа*) также отличается высоким ростом, особенно у юношей (рис. 25). Но при нем имеется гиноидное ожирение с розовыми стриями, в крови — некоторое повышение уровня *АКТГ* и кортизола, характерны базальная и стимулированная гиперинсулинемия.

Большой вес при рождении, а в дальнейшем — большой язык, гиперплазия почек и поджелудочной железы, а также клеток Лейдига, ускоренный рост костей, а еще позже — опухоли надпочечников и других органов говорят в пользу *синдрома Бекуита-Видеманна* (Блунк В., 1981).

Но только при *гигантизме-акромегалии* выявляется повышенный уровень *СТГ* и *соматомединов* в крови, что является важнейшим критерием диагноза при синдромосходных с этой патологией болезнях.

**Исходы заболевания и прогноз.** Без радикального лечения прогноз при эозинофильной аденоме гипофиза (соматотропиноме) сомнительный, больные живут в среднем 20-21 год. Утяжеляет болезнь развитие аденокарциномы.

Больные могут погибать от обычных инфекций. Из-за развивающихся дефектов внешности (например, чрезмерно высокий рост, являющийся предметом насмешек сверстников, акромегалоидность черт лица, асимметричность) могут возникать дисморфофобические психозы (до суицидов).

Если гиперпродукция *СТГ* носит очень выраженный характер, то уже при незаконченном росте тела в длину на фоне *гигантизма* появляются признаки увеличения мягких тканей и внутренних органов — *акромегалия*. Такая акромегалия дебютирует чаще в среднем возрасте — в 40-45 лет, но может манифестировать и в позднем подростковом возрасте.

Хотя большинство пациентов компенсировано в отношении инсулиновой регуляции, у существенной их части со временем развивается явный сахарный диабет, нередко осложняемый кетоацидозом. *ИФР-1* вызывает у пациентов гиперплазию щитовидной железы. От 3 до 7% имеют гипертироз, и гораздо большая часть больных проявляет признаки относительной избыточности тиреоидной функции, вероятно, за счёт усиленной конверсии *T4* в *T3* (повышение основного обмена, потливость,

непереносимость жары). Репродуктивность в редких случаях возможна.

У больных ускорено развитие сердечно-сосудистых заболеваний, имеется гипертензия при низком уровне ренина, связанная с неальдостероновой задержкой натрия и воды. Имеется кардиомегалия, осложняемая миокардиодистрофией и застойной сердечной недостаточностью по левожелудочковому типу.

Почки характеризуются гипертрофией и гиперфункцией, но, по-видимому, менее активны в отношении прессорного натрийуреза.

Висцеромегалия повышает внутрибрюшное давление и предрасполагает к грыжам.

Имеется дегенеративный остеоартрит, связанный с гиперплазией хрящей, синдром лучезапястного туннеля (*карпальный синдром*), парестезии.

Повышена частота лимфопролиферативных заболеваний, полипоза кишечника и карцином толстой кишки.

При большом размере и инвазивном росте соматотропиномы гипофиза, как и другие неоплазмы района турецкого седла, дают неврологические расстройства. Более значительные проявления включают ринорею (при распространении опухоли вниз), дефекты полей зрения (при сдавлении хиазмы зрительных нервов), офтальмоплегия (при прорастании в пещеристый синус), гидроцефалию, изредка (при латеральном распространении) — височную эпилепсию.

**Лечение.** В диете ограничивают белки и калораж. Ле-



Рис. 24. Евнухоидизм (по В. Фальта, 1913)



Рис. 25. Внешний вид подростка с гипоталамическим синдромом пубертатного периода (собств. набл.)



чение может быть лекарственным, хирургическим и лучевым. Блокада продукции СТГ достигается антагонистами дофамина (*бромкриптин, парлодел, достинекс, метерголин, L-дофа, лергоприл, метисергид, лизургид*) или аналогами *соматостатина (сандостатин)*, которые должны применяться годами, возможно, пожизненно. При их отмене уровень СТГ опять возрастает, и заболевание вновь начинает прогрессировать.

Радикальная *транссфеноидальная гипофизэктомия или криогипофизэктомия* жидким азотом показаны при аденокарциноме, угрозе слепоты, разрушении опухоли клиновидной кости.

Лучевое воздействие проводят пучком протонов, тяжелыми L-частицами, телегамматерапией, в последнюю очередь — рентгенотерапией гипофиза. Эффект дает вживление в гипофиз радиоигл из иттрия, иридия, золота.

При гигантизме без аденомы гипофиза можно закрыть зоны роста костей *тестостероном*. При развитии патологии щитовидной железы или сахарного диабета проводится соответствующая общепринятая терапия.

**Профилактика.** Первичная профилактика гигантизма-акромегалии неизвестна, хотя она была бы более важна, чем лечение этой патологии.

Избегают инфекций, травм черепа, использования анаболических стероидов и сомнительных по составу пищевых добавок при занятиях спортом, а также при искусственном наращивании мышечной массы. Детям и подросткам нежелательно злоупотребление мобильной связью.

Важен постоянный антропометрический контроль развития детей и подростков, особенно в возрасте от 13 до 16 лет.

При допубертатном развитии заболевания в целях остановки чрезмерного роста показаны *андрогены (тестостерон)* при рентгеновском контроле за зонами роста костей.

**Диспансеризация.** Диспансерная группа — Д-3. Показано постоянное наблюдение эндокринологом, неврологом и окулистом, с эндокринологического учета больные гигантизмом-акромегалией никогда не снимаются. С возрастом больные подростки передаются на диспансерный учет во взрослую поликлинику.

Беременным с гигантизмом-акромегалией делать аборт не рекомендуется. При развитии гигантизма и акромегалоидности во время первой беременности повторные беременности крайне нежелательны.

Важно подчеркнуть, что соматотропинома — это новообразование головного мозга. Она может спровоцировать внутричерепную компрессию. Так как любые

опухоли внутричерепной локализации прогностически неблагоприятны из-за опасности компрессионного синдрома, к больным гигантизмом-акромегалией следует относиться как к онкологическим.

**Вопросы экспертизы.** Группы здоровья — 5, реже — 4. При стабильном течении заболевания показана только ЛФК.

Субгиганты с умеренной дистрофией могут работать при малых нагрузках и без широких контактов с публикой (такие подростки особенно страдают от своей неполноценности). Нежелательна работа с постоянным использованием мобильной связи. Запрещается работа с токами высокой частоты, с различными ионизирующими излучениями, вибрацией и другими профвредностями.

При росте выше 200 см и при наличии аденомы гипофиза больные считаются инвалидами. К военной службе они не годны.

Подростки с данным заболеванием освобождаются от школьных экзаменов.

Впрочем, профессиональная карьера больных с гигантизмом-акромегалией может складываться достаточно успешно. Известны случаи, когда больные с этим заболеванием становились не только баскетболистами с мировыми именами, но и крупными учеными, артистами, общественными деятелями, бизнесменами.

## АКРОМЕГАЛИЯ

**Определение.** Акромегалия — заболевание с утолщением костей, увеличением внутренних органов и нарушением обмена веществ в результате гиперпродукции СТГ, когда уже закрыты зоны роста костей в длину.

**Синонимы:** эозинофильная аденома гипофиза, соматотропинома.

**Распространенность.** Акромегалия встречается реже гигантизма: 1 случай на 8-17 тыс. соматических больных. Подростки (чаще юноши) составляют до 7 % от всех больных акромегалией. Подростки заболевают акромегалией обычно после 18 лет. У них чаще бывает частичная, парциальная акромегалия.

**Особенности этиологии и патогенеза.** Название *акромегалия* происходит от греческого *акрон*, которое переводится не только как «конечность», но и как «вершина» или «оконечность», то есть периферическая часть тела (выступающая или выдающаяся) — кисти, стопы, череп, затылочный бугор, надбровные дуги, нос, нижняя челюсть и т.д. При акромегалии эти периферические части тела становятся большими, так как они растут не только в длину, но и в ширину, а при гигантизме — только удлиняются.

Причины и механизмы акромегалии и гигантизма однотипны (см. выше). Описано развитие акромегалии после удара молнией, при врожденном сифилисе, во время беременности. Особенности патогенеза акромегалии состоят в том, что она развивается при избытке СТГ, когда уже закрываются зоны удлинения костей. Если акромегалия течет с отрочества до зрелости, то формируется гигантоакромегалия. Патогенез акромегалии обусловлен анаболическим влиянием на ткани избытка СТГ и соматомединов, а также повышенной к ним чувствительностью соответствующих рецепторов.

**Клиника.** Подростки с акромегалией жалуются на общую слабость, упорные, даже нестерпимые головные боли, рвоту (не снимающую головную боль, как обычно бывает при мигрени).

Возникают нарушения бокового зрения, потливость ладоней, обилие юношеских угрей и сальность кожи, прибавка веса, что чаще волнует девушек.

У юношей затягивается на годы физиологическая гинекомастия, ослабевают эрекции, исчезают поллюции, но наблюдаются признаки макрогенитализма. У девушек нарушаются месячные (до аменореи), их волнует явный гипертрихоз.

Нарушается прикус, что является поводом для посещения подростком врача-ортодонта. Родителей беспокоят частые внеплановые расходы на приобретение своему больному ребенку новой обуви, размер которой прогрессивно нарастает в длину и особенно в ширину. Девушкам-подросткам, помимо обуви, становятся малы кольца, перстни, браслеты, перчатки.

Подростки с акромегалией обычно сонливы, иногда слишком нервозны или даже безразличны, с легкой сменой настроения и даже эйфоричностью. Может развиваться обоняние. Внешне типичны диспропорции скелета, органов и мягких тканей с огрубением черт и угловатостью (крупные, грубые черты лица, большие нос и уши, prognatism, большой кадык).

Скелет раздается как бы в ширину: пальцы толстые. Из-за сдавления срединного нерва в карпальном туннеле могут неметь пальцы рук. Появляются лордоз и кифоз, общая неуклюжесть.

Кожа плотнеет и грубеет, нижняя губа может отвисать. Язык увеличивается в размерах, на нем появляются отпечатки от зубов. Зубы редкие (они остаются прежних размеров, а челюсти всё продолжают расти). Голос становится грубым, речь — невнятной. Часто увеличиваются щитовидная железа, сердце, печень. Из-за нарушения проходимости трахеи и бронхов подростки с акромегалией часто храпят во сне. Во сне у них иногда наступает синдром апноэ.

Может возникать жажда с полиурией и булимией.

**Осложнения.** Церебральная компрессия с поражением зрительной хиазмы дает сужение полей зрения и даже слепоту (особенно на красный цвет). Расстраивается обоняние. Могут развиваться фронтальная или височная эпилепсия. Соматотропинома может озлокачиваться (аденокарцинома).

Разрушение соматотропиномой основной кости и костей носа может приводить к назоликворее. Артериальное давление становится стойко повышенным. Нарушается психика. Часто развивается симптоматический сахарный диабет с кетоацидозом. Из-за реактивной гиперфункции паращитовидных желез появляется остеопороз. Не является редкостью гипогонадизм.

**Классификация.** Различают следующие стадии акромегалии:

- преакромегалическую (симптомы заболевания в большинстве случаев отсутствуют или мало выражены);
- гипертрофическую (наблюдается усиленный рост скелета и мягких тканей);
- опухолевую (преобладают признаки повышения внутричерепного давления и нарушения зрения, связанные с ростом опухоли);
- кахектическую (терминальную).

Выделяют активную и стабильную фазы акромегалии. Признаками активности являются:

- периодическая или постоянная головная боль;
- ухудшение картины глазного дна и полей зрения;
- прогрессивное увеличение конечностей;
- появление сахарного диабета или ухудшение его течения;
- повышение выделения кальция с мочой;
- повышение уровня неорганического фосфора в крови;
- нарастание уровня СТГ в крови.

Выделяют гипоталамическую и гипофизарную формы. Последнюю отличает полная независимость от гипоталамуса, бесконтрольная гиперплазия и даже малигнизация эозинофильных клеток аденогипофиза. Выделяется также парциальная (частичная) акромегалия. Половой инфантилизм при акромегалии порождает новую нозологическую форму болезни — *инфантильный гигантизм*.

**Диагностика.** Важную роль играет внешность больного подростка, но ее важно сравнивать с его прежними фотографиями.

В анализах периферической крови могут быть анемия, эозинофилия, моноцитоз, повышение уровней неорганического фосфора, свободных жирных кислот,

азота крови,  $\alpha_1$ - $\alpha_2$ -глобулинов, фосфолипидов, в-липопротеидов, щелочной фосфатазы и кальция.

Снижение утилизации глюкозы приводит к гипергликемии. Основной обмен повышается.

Выявляются кардиомегалия и асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки, определяемая при ЭхоКГ-исследованиях. На ЭКГ обнаруживаются признаки ранней реполяризации миокарда, депрессия интервала S-T (Левина Л.И., 1989), склонность к брадикардии. Артериальное давление повышается.

Рентгенография костей черепа выявляет его толстый свод, большой затылочный бугор, выраженные надбровные дуги, разрастание основной пазухи и, главное, — увеличение турецкого седла вплоть до разрушения основной кости и признаков компрессии мозга. Другие кости на рентгеновских снимках грубые, массивные, с гиперостозами (шпоры), тела позвонков утолщаются, ногтевые фаланги имеют вид катушек (рис. 26).

Окулист обычно обнаруживает битемпоральную гемиянопсию, особенно на красный цвет, что считается почти патогномичным признаком акромегалии. Ультрасонография щитовидной железы часто выявляет ее увеличение и нередко — узлы.

При частичной акромегалии чрезмерно растут какая-либо часть тела или орган.

*Мы наблюдали девушку-подростка, у которой парциальная форма акромегалии проявлялась лишь асимметричным ростом костей черепа (рис. 27), но с уровнем СТГ в крови, в 7 раз превышающим норму.*

При характерных внешних признаках акромегалии диагноз подтверждает, как правило, повышенный уровень СТГ в крови.

**Критерии диагноза.** Характерный внешний вид больного подростка в сочетании с инструментальными (рентген, КТГ, МРТ) признаками объемного процесса гипоталамо-гипофизарной области и повышенным уровнем СТГ в течение всего времени суток позволяют поставить диагноз акромегалии. В сомнительных случаях прибегают к функциональным пробам, которые аналогичны пробам, используемым в диагностике гигантизма (см. выше Гипофизарный гигантизм).

**Пример диагноза.** Эозинофильная аденома гипофиза. Акромегалия в активной фазе, гипертрофическая стадия. Кардиомегалия. Акромегалическая дистрофия миокарда. Битемпоральная гемиянопсия. Аменорея.

**Дифференциальный диагноз.** Акромегалию дифференцируют с генетической акромегалоидной вне-



Рис. 26. Рентгенограмма кисти больного акромегалией. Ногтевые фаланги в виде катушек (по В. Фальта, 1913)



Рис. 27. Парциальная акромегалия. Томограмма костей черепа (собств. набл.)

шностью. Для этого необходимо осмотреть родителей больного подростка.

Кроме того, при подозрении на акромегалию подростков следует проводить дифференциальную диагностику с карликовой акромегалоидностью, болезнью Педжета, болезнью Крузона, гаргоилизмом Гурлер-Пфаундлера, периостозом Пьера Мари-Бамбергера, синдромом Турена-Соланта-Голе.

При карликовой акромегалойдности обязательно наличие признаков нанизма — карликовости, которой не бывает при акромегалии.

*Болезнь Педжета* (деформирующая остеоидистрофия, постнатальный дистрофический процесс) чаще встречается у взрослых, но некоторые клиницисты выделяют юношескую форму болезни — *ювенильный Педжет (гиперфосфатазию)*. Она отличается увеличением мозгового черепа при нормальном лицевом вследствие кортикального юношеского гиперостоза черепа, а также таза, позвоночника, спонтанными «банановыми» переломами костей. У великого Людвига Ван Бетховена была внешность, характерная для *болезни Педжета*, которая привела его к ранней глухоте.

*Болезнь Крузона* может проявляться еще при рождении, но чаще формируется в первые два года жизни, до семи лет прогрессирует, а затем стабилизируется (рис. 28а). Основные симптомы болезни — деформации костей черепа (брахицефалия, гипоплазия верхней челюсти, гипертелоризм, высокое и узкое небо, толстый нос, неправильные верхние зубы из-за прогнатизма), экзофтальм с нистагмом и прогрессирующей слепотой, снижение слуха и обоняния вследствие сужения черепных отверстий соответствующих нервов.

Для *гаргоизма Гурлер-Пфаундлера (мукополисахаридоза, полидистрофии Гурлер, липохондродистрофии Вашингтона)* характерны карликовость с дорсолюмбальным кифозом или кифосколиозом, слегка согнутыми в локтевых суставах руками, короткими и толстыми ладонями; гротескные черты лица с гипертелоризмом, толстым носом, большими ушами, толстыми и выдающимися вперед губами; круглый, выдающийся вперед живот с большим пупком, грыжами, гепатоспленомегалия; помутнение роговицы, прогрессирующая атрофия зрительных нервов, снижение слуха, психическое недоразвитие до степени полной идиотии (рис. 28б).

Существуют напоминающие внешне акромегалию заболевания негипофизарной природы, при которых имеется гиперплазия мягких тканей конечностей и лица. Они, видимо, отражают аномалии паракринной соматомединовой регуляции этих процессов и должны дифференцироваться с акромегалией по нормальному уровню и ритму секреции *СТГ* и отсутствию характерных для этого метаболических отклонений. Это, прежде всего, *синдром Пьера Мари-Бамбергера* — гипертрофическая пневмопатическая остеоартропатия. Хронические нагноительные заболевания лёгких и печени провоцируют у наследственно предрасположенных



а



б

Рис. 28. а — болезнь Крузона, б — синдром Гурлер-Пфаундлера (по Н.А. Пучковской, 1981)

пациентов крайне подчеркнутые гиппократовы симптомы (толстые пальцы с «барабанными палочками», «часовыми стёклами»); отёк и артропатия дистальных отделов конечностей с артралгией по типу инфектаррита, гипергидроз и гипертрихоз.

При *синдроме Турена-Соланта-Голе (пахидермопериостозе)*, который начинается обычно в пубертатном возрасте, имеется массивное утолщение кожи

лица, кожи и костей дистальных отделов конечностей, гипергидроз и себорея. Также имеются симптомы «баранных палочек», «часовых стёкол» и остеоартриты. Этиология и патогенез этого страдания, которое бывает и спорадическим, и семейным и поражает в основном мужчин, не совсем ясны, но при нем обнаружены дополнительная малая хромосома и трисомия половых хромосом.

**Исходы заболевания и прогноз.** Прогноз при акромегалии зависит от своевременности удаления аденомы гипофиза—соматотропиномы. Иногда кровоизлияние в аденому приводит к самоизлечению.

Исходы заболевания зависят от направления роста аденомы и ее малигнизации. Могут нарушаться функции разных органов, развиваться зоб, сахарный диабет. Дистрофия миокарда может дать сердечную недостаточность, особенно при стабильной артериальной гипертензии. Могут быть диплопия, птоз, даже слепота, снижение слуха, обоняния.

Подросткам свойственно злокачественное течение акромегалии с нередким развитием эпилепсии и психозов.

Репродуктивность весьма сомнительна. Даже после излечения аденомы акромегалоидные черты все равно сохраняются, что травмирует психику больных подростков.

**Лечение.** Принципы лечения акромегалии практически такие же, как и при гигантизме (см. стр. 67).

Терапия может дать стабилизацию болезненного процесса, однако костные изменения являются необратимыми. Иногда положительный эффект дает традиционное лечение выявленного при акромегалии сифилиса.

**Профилактика.** В целях профилактики акромегалии у подростков важно предупреждение травм черепа, острых и хронических инфекций, раннее выявление и лечение сифилиса.

Запрещен прием анаболических стероидов (ретаболил, метандростенол, неробол и др.) без соответствующих показаний и тем более бесконтрольный.

Нежелательны непозволительно долгое пребывание детей и подростков у мониторов, злоупотребление мобильными телефонами, контакты с токами высокой частоты, которые могут быть непредсказуемыми в отношении патологии гипофиза, в частности, акромегалии.

**Диспансеризация.** Подростки с акромегалией относятся к диспансерной группе Д-3 с постоянным (1 раз в месяц) наблюдением эндокринологом, а по показаниям — неврологом, окулистом, онкологом. С диспансерного учета эти подростки никогда не снимаются, даже после радикального лечения акромегалии.

**Вопросы экспертизы.** Группа здоровья — 5. Ухудшение зрения приводит к инвалидности с обучением в школе для слабослышащих. Все подростки с акромегалией вследствие аденомы - соматотропиномы считаются инвалидами. На ранних стадиях акромегалии показано наблюдение ортодонтом. Во время лучевой терапии больные подростки освобождаются от учебы и от работы и являются нетрудоспособными.

Они не подлежат призыву в армию и снимаются с военного учета.

## ГИПОФИЗАРНЫЙ НАНИЗМ

**Определение.** Гипофизарный нанизм — заболевание, возникающее при отсутствии или снижении соматотропной активности аденогипофиза в результате продукции аномального СТГ или из-за снижения тканевой чувствительности к нему.

**Синонимы:** карликовость, микросомия, наносомия. С легкой руки английского писателя **Джонатана Свифта**, обессмертившего свое имя «Путешествиями Гулливера», в быту гипофизарных карликов называют обычно лилипутами (от скандинавского *lille*—маленький).

**Распространенность.** Частота гипофизарного нанизма невелика. Низкорослость — частое явление. Однако не более чем 1 на 1000 лиц с задержкой роста, которые обращаются к врачу, является истинным гипофизарным карликом. -

В популяции частота гипофизарного нанизма от 1:15 000-1:20 000 в России до 1:4000 в Америке, Африке и на Ближнем Востоке. Гипофизарный нанизм чаще встречается у мальчиков и юношей. Наиболее частая форма гипофизарного нанизма (65-75 %) — идиопатическая.

**Этиология и патогенез.** Критерием карликовости считается рост, отстающий от среднепопуляционного возрастного роста на два-три сигмальных отклонения (как правило, менее 130 см—у мужчин и менее 120 см—у женщин).

Конечный рост таких пациентов может быть в пределах 90-120 см. Имеются сообщения о гипофизарных карликах ростом менее 70 см. Самой низкорослой жительницей Земли среди всех медицински освидетельствованных гипофизарных карликов считалась голландская цирковая артистка Полин Мастере (род. в 1895 г.), ее рост был 59 см при весе 4 кг. Самый известный миниатюрный мужчина — американец Кальвин Филиппе (1791-1812), чей рост не превышал 67 см. Среди ныне живущих людей «Книга рекордов Гиннеса» (1989) числит самым миниатюрным

доминиканца Нельсона де ла Роса (род. в 1968 г.) ростом 72 см при весе 6,8 кг.

Причиной гипопизарного нанизма могут быть травма черепа, инфекция или опухоль гипоталамо-гипопизарной области, синдром «пустого турецкого седла», генетический дефект *СТГ*, *соматомединов* и их рецепторов, дефицит *соматолиберина (соматокринина)*.

Истинный гипопизарный нанизм всегда является гипосоматотропным. До половины больных имеют изолированную идиопатическую недостаточность *СТГ*, часто — вторичную по отношению к дефициту *соматокринина*.

До 35% имеют раннюю сочетанную недостаточность гипопизарных гормонов вследствие опухолевого разрушения аденогипофиза, аутоиммунного процесса, а также — облучения.

Около 15 % подростков с гипопизарным нанизмом страдают от изолированного дефицита *СТГ*, вызванного ранним воздействием указанных выше причин. Считается, что соматотропы аденогипофиза менее резистентны к ряду неблагоприятных факторов, чем другие его секреторные клетки.

Большинство форм гипопизарного нанизма являются приобретенными. Имеется созданная собаководами модель наследственного гипопизарного нанизма в виде карликовых пород декоративных собак. Существует наследственный гипопизарный нанизм и у человека, притом в аутосомно-рецессивной (дефект гена *СТГ*) и в сцепленной с X-хромосомой разновидностях.

Особая форма гипопизарного нанизма, сочетанного с гипогонадотропным гипогонадизмом, — «*питуи-тарный инфантилизм*» — вызывается краниофарин-гиомами или аутоиммунным процессом, разрушающим соответствующие клетки-регуляторы. Именно эта форма встречается у подростков весьма часто.

Патогенез гипопизарного нанизма связан с замедленным постнатальным ростом. Родившись нормальными, больные с гипопизарным нанизмом до 3-4 лет хорошо развиваются, но затем их рост резко замедляется, и они на всю жизнь сохраняют детские пропорции. В случаях врожденной недостаточности *СТГ* задержка роста замечается буквально с первых месяцев жизни, а для детей и подростков с дефицитом *СТГ* органического происхождения (при опухолях гипоталамо-гипопизарной области, при травме мозга) характерны более поздние сроки симптоматики заболевания. Одновременное снижение секреции аденогипофизом и *тиротропина (ТТГ)* может вызывать гипотироз.

Если нет сопутствующего дефицита других гипопизарных гормонов, то гипостатура носит пропорциональ-

ный характер (голова, однако, может иметь слегка больший относительный размер, а лоб — выступать). Гипостатура сопровождается уменьшением внутренних органов (микроспланхнией) и чаще сопряжена с отклонениями в психомоторном или половом развитии: ведь у многих пациентов имеется не только дефицит *СТГ*, но и относительная нехватка *гонадотропинов*.

Гипопизарный нанизм нередко сопровождается некоторым избытком жировых отложений (за счет дефицита *липотропина*) и гипогликемиями натощак (вследствие недостаточности *контринсулярных гормонов*).

Высокий, пронзительный голос многих гипопизарных карликов не должен восприниматься как симптом гипогонадизма, а связан с особенностями миниатюрной гортани как резонатора. Н.А. Зарубина (1985) указывает на такой характерный признак, как удлинённые ресницы.

У гипопизарных карликов ускорено старение кожи (геродерма), что связано с замедлением её обновления и иногда — вторичным гипотирозом. Но при гипопизарном нанизме нет достоверных данных о скорости общего старения.

*Клиника.* Задержка роста — ведущая жалоба больных гипопизарным нанизмом, что рано приводит их к врачу. Главный признак — маленький рост с общей миниатюрностью, мелкими чертами «кукольного» лица с западающим носом. Относительно большой лоб может вызвать подозрение на врожденную гидроцефалию. Характерны малые размеры кистей и стоп (акромикрия), иногда — с гипоплазией ногтей.

Тембр голоса — детский, что связывают не только с гипоплазией гортани, но и со слабостью мышц. Кожа бледноватая, нежная, тонкая, рано увядает, благодаря чему на лице карликов появляются морщинки, придающие им вид сказочных старичков-гномов. В лобно-височной области может наблюдаться разрежение тонких волос. Общее ожирение встречается крайне редко, чаще наблюдается избыточное отложение жира на туловище.

Больные гипопизарным нанизмом быстро устают. Это отчасти связано с выраженной слабостью скелетной мускулатуры. Они замкнуты, негативны, переживают свою неполноценность, плохо контактируют со сверстниками. Самооценка у них снижена. Появляется повышенная потребность в постоянной родительской опеке. Нередко отмечается плохая школьная успеваемость.

У них всегда обнаруживается относительный гипогонадизм со слабыми проявлениями или отсутствием вторичных половых признаков. У юношей с гипопизар-

ным нанизмом нередко крипторхизм, гипоплазия яичек, микропенис, а у девушек — нарушения месячных (до аменореи), при этом матка и яичники часто недоразвиты. У большинства подростков с гипофизарным нанизмом половое созревание наступает с большим опозданием. С возрастом они могут создавать семьи, но эти семьи обычно бездетны.

Они всегда обижаются на прозвище «лилипут» и предпочитают именоваться «маленькими». Им свойственно сочетание зрелости суждений с инфантильным поведением, резонерством, поучением окружающих. При этом они капризны, как дети. При генетических формах гипофизарного нанизма психика более устойчива.

Больные одержимы в попытках подрасти любым путем.

**Осложнения.** При гипофизарном нанизме опухоль как его причина за счет компрессии мозга может обусловить серьезные осложнения, при этом может развиться даже идиотия. Иногда возникает гипотироз.

В головном мозге могут выявляться кальцинаты (что, возможно, связано с последствиями врожденного токсоплазмоза как причинного фактора нанизма).

**Классификация.** В клинике различают следующие формы карликовости:

- гипофизарный нанизм (при первичной патологии гипофиза);
- гипоталамический нанизм (при дефиците соматотропин-рилизинг-гормона гипоталамуса).

Существует клиническая форма нанизма в результате тканевой резистентности к СТГ при патологии его рецепторов в тканях-мишенях. Сюда относится *нанизм Ларона* с повышенной продукцией СТГ, но с низкой чувствительностью к нему.

Выделяют также питуитарный инфантилизм. Редко наблюдается нанизм вследствие врожденного отсутствия гипофиза.

**Диагностика.** Карликовостью считают отставание роста на 20 % и более для соответствующего возраста (юноши — ниже 130 см, девушки — ниже 120 см). Задержка дифференцировки и окостенения скелета может дать отставание от паспортного возраста до 10 лет!

Диагноз не труден, сложнее уточнить форму гипофизарного нанизма, что определяет индивидуальные подходы к его лечению.

Рутинные анализы обычно нормальные. АД чаще снижено, бывают функциональные шумы сердца. На ЭКГ — низкий вольтаж и склонность к брадикардии. ЭЭГ сохраняет черты, свойственные детскому возра-

сту. При развитии гипотироза возникают свойственные ему зябкость, запоры, гиперхолестеринемия, анемизация.

Уровни СТГ и *соматомединов* крови явно снижаются. Для распознавания гипофизарного нанизма важны внешний вид больных и наличие признаков гипогонадизма.

**Критерии диагноза.** В диагностике важен анамнез страдающего низкорослостью подростка. При этом В.А. Петеркова и О.В. Фофанова (2000) обращают внимание на следующие признаки:

- сроки появления задержки роста;
- перинатальную патологию (асфиксия, фетальный дистресс, наложение щипцов, вакуум-экстракция, стремительные или длительный роды), типичный для идиопатического нанизма дефицита СТГ;
- эпизоды гипогликемии (они характерны для детей и подростков с врожденным дефицитом СТГ);
- семейный анамнез (у подростков с преходящим дефицитом СТГ в семейном анамнезе имеются случаи низкорослости и задержек полового развития);
- наличие хронических заболеваний;
- предшествующий прием гормональных и других препаратов.

Окончательный диагноз гипофизарного нанизма базируется на исследовании секреции СТГ.

Определяется его базальный уровень и циркадный ритм продукции, реакция на стимуляторы — *инсулин, глюкагон, тиролиберин* (Балаболкин М.И., Гаврилюк Л.И., 1984; Дедов И.И. с соавт., 1998).

В норме после стимуляции выброс СТГ составляет 7–10 нг/мл, а при гипофизарном нанизме — не выше 5 нг/мл. Положительная *проба с тиролиберином* говорит о первичной недостаточности гипоталамуса. Отрицательная проба с *инсулином* и *тиролиберином* указывает на поражение аденогипофиза.

При *нанизме Ларона* снижен уровень *соматомединов* при высокой продукции СТГ.

В диагностике необходимо обязательное использование рентгеновских снимков зон роста костей, **выявляющих** при гипофизарном нанизме задержку окостенения. КТГ и МРТ-методики помогают обнаружить объемные процессы гипоталамо-гипофизарной области. Окулист выявляет признаки компрессии мозга и внутричерепной гипертензии.

**Пример диагноза.** Краниофарингиома. Гипофизарный нанизм. Внутричерепная гипертензия. Гипотироз легкой степени. Гипогонадизм.

**Дифференциальный диагноз.** Задержка роста чаще всего имеет причины, не связанные с дефици-

том его гипоталамических и гипофизарных стимуляторов.

Поскольку рост — аддитивно-полигенный признак с пороговым эффектом, определяемым комплексом экзогенных факторов, эти причины многочисленны. Некоторые руководства насчитывают до 60 разновидностей нанизма и гипостатуры.

Образно говоря, карликовость — проблема гигантская. Поэтому эрудиция в вопросах нарушений ростовых и анаболических процессов у человека необходима подростковому врачу и эндокринологу для успешной дифференциальной диагностики гипофизарного нанизма.

Самая частая причина нанизма — конституциональная задержка роста (98%). Полигенность контроля роста делает предсказания ненадёжными, но имеется корреляция между ростом обоих родителей и ребёнка. При оценке зависимости роста подростка от роста родителей суммируют рост матери и отца, сумму делят пополам и у юношей прибавляют 5 см, а у девушек — столько же вычитают. Эта цифра примерно соответствует ожидаемому росту подростка (Блунк В., 1981). Для наследственного гипофизарного нанизма типичны его повторные случаи в семье, при этом чувствительность тканей-мишеней к СТГ сохранена.

Задержка роста бывает в периоде полового созревания, при наличии преходящего дефицита гонадотропинов. Хотя дефицит андрогенов в период полового созревания может повлечь отсутствие пубертатного ростового скачка, но нанизм вызвать он не способен.

*Примордиальный нанизм (болезнь Пальтауфа)* возникает еще внутриутробно, при этом вес при рождении — не более 2 кг. Плод доношен, но черты лица мелкие, клювовидные, голос писклявый, далее костный возраст нормальный, пациенты обычно репродуктивны.

Питание, особенно в грудном периоде раннего детства и в подростковом периоде, безразлично для реализации генетически детерминированной потенции роста. Рост может тормозиться при нехватке белка в питании маленьких детей, при дефиците незаменимых аминокислот, витамина D, цинка и, возможно, других алиментарных факторов.

При раннем и врождённом гипотирозе — спорадическом гипотирозе с кретинизмом (*болезни Фэгге*) рост также значительно тормозится (*гипотиреоидный нанизм*). Частота его примерно вдвое выше, чем нанизма гипофизарного (рис. 29).

*Тиреоидные гормоны* необходимы для влияния ИФР-1 на хондроциты. Они усиливают продукцию СТГ в ответ на различные стимулы, активизируют аминоксил-т-РНК-синтазы и процессы трансляции. Всё это



Рис. 29. Болезнь Фэгге (спорадический кретинизм) у 16-летней девушки (по А. Попову, 1968)

приводит к тому, что *без тиреоидных гормонов линейный рост у животных практически полностью останавливается.*

Гипотиреоидная карликовость сопровождается нарушением психомоторного развития детей и подростков и умственной отсталостью, выраженной тем более, чем раньше сформировался дефицит *тиреоидных гормонов*. Сами признаки гипотироза могут присутствовать и у гипофизарных карликов как следствие гипопитуитаризма, но они не бывают столь выраженными.

*Макрогенитосомия* и другие причины раннего гипергонадизма (адреногенитальный синдром) из-за избытка тестостерона могут вызывать раннее закрытие зон роста костей, вследствие чего ребёнок быстро растёт в раннем детском возрасте, но рост его преждевременно останавливается и бывает ниже среднего.

Выраженная низкорослость наблюдается в подавляющем большинстве, при *дизгенезии гонад*, в частности, у девушек-подростков при *синдроме Шерешевского-Тернера а*, причём уровень СТГ в этих случаях не снижается, но чувствительность к нему уменьшается, что, однако, можно преодолеть применением больших доз биосинтетических препаратов гормона роста человека. Для *синдрома Шерешевского-Тернера* типичны не только низкорослость, но и вальгусные локтевые суставы, складки кожи на шее, короткие первые фаланги больших пальцев, отсутствие полового хроматина, первичная аменорея, врожденные пороки сердца и сосудов (рис. 30).

Так как *инсулин* в известной степени *также является соматомедином*, то при тяжелом раннем инсулинзависимом диабете подростков может развиваться низ-



корослость в сочетании с такими признаками, как стеатоз печени, инфантилизм, остеопороз, что входит в так называемый *синдром Мориака*.

Весьма редко встречается, но представляет определенный теоретический интерес не чувствительный к лечению гормоном роста *синдром Ларона* (аутосомно-рецессивная карликовость при высоком уровне СТГ, но дефекте пострецепторной передачи его сигнала, что делает невозможным адекватную продукцию *ИФР-1*). Выше уже шла речь о аутосомно-доминантном дефиците *ИФР-1* у *африканских пигмеев* (рис. 31).

Низкорослость с диспропорциями и дизгенезией скелета, искривлением конечностей может сопровождать некоторые наследственные тесзаурисмозы (болезни накопления). Наконец, наследственный дефицит лептина у детей сопровождается ожирением и низкорослостью с антимарфаноидным фенотипом, лептинотерапия корректирует рост (Дж. Матарезе, 2003).

*Хондродистрофия* отличается малым ростом вследствие коротких конечностей и седловидным носом (рис. 32).

Нанизм бывает при раннем *синдроме Иценко-Кушинга*, для которого характерна типичная внешность с гиперкортизолизмом (рис. 33).

Выше уже упоминалось о *психосоциальной гипоталамической карликовости* (до 1 % всех случаев задержки роста у подростков). Такая форма задержки роста бывает при тяжелых болезнях печени, почек, при голодании, у воспитанников детдомов, интернатов, детских исправительно-трудовых колоний (*психосоциальный нанизм*).

Только истинная гипофизарная карликовость сопровождается понижением содержания в плазме крови СТГ, а также *ИФР-1* и третьего ИФР-переносящего белка крови и реагирует на терапию рекомбинантным человеческим гормоном роста.

*Исходы заболевания и прогноз.* При церебральных формах гипофизарного нанизма исход заболевания обусловлен первичной патологией.

При позднем гипофизарном нанизме прогноз лучше. Своевременное лечение ускоряет физическое развитие. Больные живут обычно долго, до старости. Прогноз лучше при наследственных формах нанизма. При бесконтрольном лечении анаболическими стероидами возможно развитие желчнокаменной болезни.

Могут быть расстройства психики. Возможны тяжелые психозы, но суициды крайне редки.

Артистизм и талант многих пациентов с гипофизарным нанизмом лишний раз подчеркивают, что микросомия в принципе не означает какой-либо формы умственной либо социальной неполноценности. Нередко

они совершают успешную артистическую и цирковую карьеру.

По свидетельству современников, один из самых миниатюрных гипофизарных карликов планеты был генералом эфиопской армии. Авторы сожалеют о невозможности опубликовать фото этой исторической личности в парадном мундире или во время руководства боевыми действиями.

Описаны уникальные случаи гипофизарных карликов, имевших потомство.

При самолечении анаболическими препаратами больные могут прийти к плачевным результатам вследствие преждевременного закрытия зон роста костей,

*Лечение.* Лечение — индивидуальное, длительное, требующее терпения пациента и врача.

Пища должна быть богатой белками, витаминами, кальцием, йодом, цинком.

Основное в терапии гипофизарного нанизма — щажение зон роста костей.

Гормон животных для лечения гипофизарного нанизма оказался малоэффективным, поэтому длительно (с 1956 года) существовала практика лечения гипофизарного нанизма трупным человеческим гормоном роста. В 80-х годах XX века обнаружился повышенный риск заболеть прионовой губчатой энцефалопатией (*болезнью Крейцфельдта-Якоба*), передаваемой будто бы с препаратами трупного гипофиза. Это — неизлечимое дегенеративное заболевание центральной нервной системы, близкое к болезням куру, скрепи, *синдрому Герстмана-Штраусслера-Шейнкера* и *спонгиозной энцефалопатии овец и коров* («коровье бешенство»). Поэтому применение человеческого трупного гормона роста с 1984 года в мире обоснованно запрещено. Основанием для этого послужили публикации в медицинской прессе с описаниями нескольких случаев *болезни Крейцфельдта-Якоба*, которые в детстве и юности получали трупный гормон роста по поводу нанизма. Опубликовано 57 подобных случаев. Первый случай гибели от *болезни Крейцфельдта-Якоба* — 20-летний мужчина, который с 3 до 17 лет получал трупный гормон роста. В нашей стране еще не зарегистрировано ни одного случая ятрогенной формы этого опасного заболевания, хотя полностью исключить их трудно. По рекомендации Департамента здравоохранения Великобритании весь инструментарий, использовавшийся при операциях на головном мозге и на глазах у лиц, получавших когда-либо трупный гормон роста, должен обязательно уничтожаться во избежание его повторного использования.

В настоящее время *рекомбинантный гормон роста* признан как средство выбора при лечении СТГ-недостаточности. Используют или *рекомбинантный*



Рис. 30. Синдром Шерешевского-Тернера (по П. Коларову, С Докумову, 1968)



Рис. 32. Хондродистрофия (по В. Фальта, 1913)



Рис. 31. Синдром Ларона (по И. И. Дедову с соавт., 1998)

человеческий гормон роста, или его аналоги (соматоген, генотропин, хуматрон, сейзен, нордитропин). Рекомбинантный гормон роста стал доступным с 1985 г. В настоящее время получают аутентичный гормон роста с полностью соответствующей человеческому гормону последовательностью аминокислот (Дедов И.И. с соавт., 1998).



Рис. 33. Синдром Иценко-Кушинга (по М. Юлесу и И. Холло, 1967)

У детей и подростков особенно удобно использовать жидкий препарат гормона роста, что исключает при инъекциях процедуру смешивания и делает инъекцию проще и безопаснее. Единственным жидким препаратом человеческого СТГ, поставляемым в Россию, является в настоящее время Нордитропин® Симплекс®

При раннем начале такой терапии эффект гораздо выше. Большим технологическим достижением в области терапии *гормоном роста* явилось создание новых систем для его дозированного введения — шприц-ручек. Первая система, содержащая *жидкий препарат человеческого гормона роста* (НордиПен®), была разработана фирмой Ново Нордиск А/С. Как и ее усовершенствованный аналог — НордиПенМэйт® (шприц-ручка) облегчает самостоятельное пользование препаратом *гормона роста*, что особенно важно у детей и подростков.

Вообще показанием к терапии *гормоном роста* является не любая задержка роста, но именно соматотропная недостаточность. В противном случае пока весьма дорогостоящее лечение не даёт никакого эффекта. Впрочем, имеется опыт успешного лечения *гормоном роста* подростковой низкорослости при синдроме Шерешевского-Тернера и при хронической почечной недостаточности, когда дефицит СТГ носит относительный характер.

Терапия *гормоном роста* должна по возможности имитировать его физиологический ритм секреции. Это достигается подбором оптимальной дозы, способа, частоты и времени введения препарата. В настоящее время рекомендуется подкожный метод введения *гормона роста* (наиболее удобная область инъекций — бедро), что позволяет подросткам при наличии устройств, описанных выше, делать такие инъекции самостоятельно.

При введении его постоянно в одни и те же области могут возникать осложнения — липоатрофии, подкожные инфильтраты, поэтому места инъекций желательно менять.

Более частое введение *гормона роста* оказывает более выраженный лечебный эффект. В настоящее время стандартом являются ежедневные однократные подкожные инъекции. Так как пик естественной секреции СТГ наступает в первую фазу глубокого сна, введение препарата рекомендуется делать на ночь, перед сном, что более физиологично. Кроме того, для больного подростка это время более удобно.

Рекомендуются следующие дозы *рекомбинантного СТГ*.

Суточная доза должна колебаться от 0,07 до 0,1 МЕ на 1 кг массы тела или 2-3 МЕ на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела, которую рассчитывают по общепринятым номограммам (см. Приложение).

Недельная доза должна составлять, таким образом, от 0,5 до 0,7 МЕ на 1 кг массы тела или 14-20 МЕ на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела.

Так как при успешном лечении *гормоном роста* параметры роста и массы тела должны изменяться, то его доза должна корректироваться в зависимости от этих по-

казателей. Во время позднего пубертата в целях достижения адекватного ростового скачка дозу гормона следует индивидуально увеличить.

Встречаемость побочных эффектов от терапии *рекомбинантным человеческим гормоном роста* чрезвычайно низкая.

Критерием прекращения лечения *гормоном* является достижение конечного роста, который считался бы оптимальным для данной популяции. Этот вопрос решается индивидуально. В качестве ориентира считают, что достижение конечного роста происходит при показателях костного возраста 16 лет у юношей и 14 лет — у девушек.

При гипопизарном нанизме длительно применяют *ретаболил*.

До использования анаболиков нельзя применять гонадотропины и половые гормоны, иначе возникает угроза закрытия зон роста костей.

У юношей 15-16 лет для стимуляции клеток Лейдига используют *хорионический гонадотропин*, а у девушек — *эстрогены*, чем достигается имитация месячных. Для поддержания либидо, половой потенции и внешних половых признаков желателен пожизненный прием *половых стероидов*.

По показаниям назначают *тироидные гормоны* (левотироксин, эутирокс, тиреотом) в адекватных дозах, под контролем уровней свободных T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> и ТТГ в крови.

**Профилактика.** В профилактике гипопизарного нанизма важны предупреждение инфекций у беременных; исключение травм головы новорожденного в интра-, пери- и постнатальном периодах.

Детям необходимо обеспечить нормальные условия быта, полноценное питание, ласки, здоровую обстановку в семье и в школе.

Важна своевременная санация очагов латентной инфекции.

**Диспансеризация.** При гипопизарном нанизме диспансерная группа — Д-3. С учета подростки с этой патологией никогда не снимаются.

Посещение эндокринолога необходимо осуществлять каждые 2-3 мес, а при поддерживающей терапии — 1 раз в 6 мес.

Периодически больные с гипопизарным нанизмом осматриваются окулистом, неврологом и психологом, а по показаниям — нейрохирургом.

**Вопросы экспертизы.** Группы здоровья при гипопизарном нанизме — 5 или 4.

При выборе профессии учитывают обычно свойственный больным гипопизарным нанизмом достаточно высокий интеллект с правом выбора специальности. Однако психологические особенности и инфантилизм

являются неподходящими для занятия такими пациентами руководящих должностей.

Больные нанизмом могут заниматься любым умственным трудом по интересам, но без физических нагрузок.

Часто они становятся актерами и в коллективах себе равных (ансамбли лилипутов, цирковые группы и др.) чувствуют себя комфортнее.

Известны случаи, когда люди с гипопизарным нанизмом были выдающимися личностями.

Призыву в армию они не подлежат, хотя выше приводился случай, когда карлик был генералом.

### **ГИПОТАЛАМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА (ОЖИРЕНИЕ С РОЗОВЫМИ СТРИЯМИ)**

**Определение.** Гипоталамический синдром пубертатного периода — нейро-эндокринный синдром возрастной перестройки организма с дисфункцией гипоталамуса, гипофиза и других эндокринных желез.

**Синонимы:** ожирение с розовыми стриями, болезнь Симпсона-Пэйджа, пубертатный базофилизм, базофилизм до полового созревания, юношеский гиперкортицизм, пубертатный гиперкортизолизм, юношеский кушингоид, функциональный кушинг, пубертатно-юношеский диспитуитаризм, транзиторный ювенильный диэнцефальный синдром.

**Распространенность.** Частота заболевания в последние годы нарастает. Это не только самая частая форма ожирения подросткового периода, но и самая частая эндокринно-обменная патология подростков вообще. Заболевание чаще дебютирует в препубертатном или раннем пубертатном периоде на фоне начинающегося полового созревания, а наблюдается в возрасте от 10 до 18 лет. Средний возраст больных — 16-17 лет.

По нашим данным (Строев Ю.И. с соавт., 2003) средний возраст манифестации ожирения при этом заболевании составил  $8,2 \pm 0,36$  года. Общеизвестно, что мальчики болеют чаще, чем девушки. По данным Р.Ф.Рудаковой-Суворовой с соавт. (1980), гипоталамический синдром пубертатного периода составил 3,3% от всех лечившихся эндокринных больных и 19 % от всех больных с патологией гипоталамуса.

**Этиология и патогенез.** Ставим в известность читателей, интересующихся подростковым ожирением вообще, что рассмотрение этой проблемы, важной для эндокринологов, но не сводящейся только к нарушению эндокринной регуляции жирового обмена, вынесено нами в отдельную монографию (Ю.И. Строев с соавт. «Ожирение у подростков», СПб: ЭлБи, 2003). В связи с

этим в данной главе специальной характеристики ожирения не приводится.

Гипоталамический синдром пубертатного периода — заболевание, при котором, как правило, формируется вторичное, то есть не связанное с *лептиновой недостаточностью*, ожирение (Строев Ю.И. с соавт., 2003). Однако, абстрагируясь от природы ожирения при данном синдроме, надо отметить, что сам по себе этот симптомокомплекс не сводится только к вторичному ожирению. Он может развиваться как первично (у подростков с изначально нормальной массой тела), так и вторично (у подростков, уже имеющих первичное лептинзависимое ожирение). В последнем случае «лептинное» и «нелептинное» звенья в патогенезе тучности могут сосуществовать.

Факторами риска *первичного гипоталамического синдрома пубертатного периода* являются:

- Патология беременности (хроническая фетоплацентарная недостаточность).
- Перинатальная энцефалопатия.
- Нейротоксикоз у детей раннего возраста.
- Черепно-мозговые травмы в детском возрасте.
- Нейроинфекции (менингоэнцефалиты, арахноидиты и васкулиты) у детей.
- Частые инфекции верхних дыхательных путей, в том числе — частые ангины.
- Хронические очаги инфекции в носоглотке и придаточных пазухах носа.
- Стрессы в детском и подростковом возрастах.
- Употребление гормональных контрацептивов девочками-подростками.
- Беременности и аборт у несовершеннолетних девушек.
- Аутоаллергические заболевания центральной нервной системы.
- Злоупотребление анаболическими стероидами.

Приведенные многочисленные факторы риска позволяют сделать вывод о том, что при желании в анамнезе всегда можно найти возможную причину этого синдрома.

*Вторичный гипоталамический синдром пубертатного периода* развивается на фоне *лептинового (алиментарно-конституционально-гиподинамического ожирения, по классической терминологии)*.

Перечисленные факторы риска, вероятно, приводят к повреждению диэнцефальной области головного мозга в детском возрасте (например, к вялотекущему диэнцефалиту и к латентной аутоиммунной гипоталампатии) с формированием скрытой неполноценности гипоталамуса без каких-либо клинических проявлений.

Аналогичная ситуация у взрослых, по некоторым представлениям (**Цыган В.Н.** с соавт., 2001), складывается при развитии так называемого *синдрома хронической усталости*.

В пубертатном периоде на фоне нейроэндокринной и морфофункциональной перестройки организма подростка значительно повышается нагрузка на гипоталамо-гипофизарную систему. Это приводит к развитию дисфункции гипоталамо-гипофизарной системы с клинической манифестацией описываемого синдрома.

По другим данным, при этой патологии в 100 % случаев вовлечен аденогипофиз, но могут страдать и гипоталамические ядра.

Заболевание характеризуется дисфункцией гипоталамуса с нарушением продукции аденогипофизотропных гормонов — *кортикотропин-рилизинг фактора (КРФ), соматотропина и люлиберина*. Следствием этого является дисфункция аденогипофиза — *дисгипоталазм* с нарушением секреции тропных гормонов — *АКТГ, СТГ и ЛГ*. При этом нарушается также синтез ряда аминов и нейропептидов головного мозга — *дофамина, серотонина, эндорфинов*.

Для подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода характерна *гиперфункция гипоталамо-гипофизарно-адrenalовой системы* с гиперпродукцией *кортикотропин-рилизинг-гормона* в гипоталамусе, *АКТГ* — в аденогипофизе и *кортикостероидов* — в коре надпочечников. Под действием *АКТГ* усиливается стероидогенез в пучковой и сетчатой зонах коры надпочечников, и повышается секреция *глюкокортикоидов* и надпочечниковых *андрогенов*. Клинические проявления синдрома у подростков определяются в основном гиперпродукцией *кортизола* и *дегидроэпиандростерона (ДЭА)*.

*Кортизол* как мощный контринсулярный регулятор стимулирует у таких больных глюконеогенез в печени и вызывает развитие *инсулинорезистентности*. Усиление процессов глюконеогенеза объясняет отчасти появление на коже, в местах повышенного разрушения мобильных запасов жира, розовых полосок — стрий. Следствием *инсулинорезистентности* являются *гиперинсулинемия (гиперинсулинизм)* и *относительная инсулиновая недостаточность*. *Гиперинсулинемия* возникает в результате инсулинотропного действия на островки *Лангерганса АКТГ*.

Таким образом, механизм ожирения при гипоталамическом синдроме пубертатного периода связан как с собственным липогенетическим эффектом *АКТГ* и *глюкокортикоидов*, так и с инсулинотропным действием *АКТГ* на В-клетки островков *Лангерганса*. Определенное значение имеет повышение под действием *глюкокортикоидов* аппетита.

*Глюкокортикоиды* угнетают экспрессию рецептора ЛПНП, что сопровождается выраженной атерогенной гиперлипотеидемией. *Инсулин* также играет в этом важную роль. Известно, что *инсулин* стимулирует биосинтез холестерина и атерогенных липотеидов в печени, способствует инфильтрации холестерином сосудистой стенки, потенцирует формирование атеросклеротических бляшек. Таким образом, *инсулин является сильным атерогенным гормоном*. Поэтому ожирение с розовыми стриями сопровождается выраженной атерогенной гиперлипотеидемией.

Для подростков с этим заболеванием типичны *функциональный базофилизм* (гиперфункция базофильных клеток аденогипофиза без их гипертрофии и гиперплазии) и *функциональный гиперкортицизм* (гиперфункция железистых клеток пучковой и сетчатой зон коры надпочечников также без их гипертрофии и гиперплазии). В отличие от *болезни Иценко-Кушинга*, при нем в гипофизе нет клона аномальных соматически мутировавших кортиколипотропцитов. Поэтому не формируются базофильные аденомы аденогипофиза (кортикотропиномы), а размеры и масса надпочечников не увеличены.

Результатами наших исследований, проведенных в эндокринологическом отделении Мариинской больницы Санкт-Петербурга, у всех подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода выявлена *адrenокортикотропная гиперфункция аденогипофиза* и *глюкокортикоидная гиперфункция коры надпочечников*.

В отличие от *болезни Иценко-Кушинга*, при этом заболевании существенно не нарушен физиологический циркадный ритм секреции гормонов гипоталамо-гипофизарно-адrenalовой системы (*КРФ, АКТГ и кортизола*).

Для гипоталамического синдрома пубертатного периода характерна *соматотропная гиперфункция аденогипофиза*. При этом у подростков повышается продукция *соматилиберина* в гипоталамусе и *СТГ* в аденогипофизе. Следствием этого является ускорение их роста и физического развития (характерная *высокорослость* и «дородность»).

При этой патологии нарушается также функция *гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы*, особенно — аркуатного ядра, являющегося и составным элементом центра насыщения, и звеном центральной регуляции гонадотропной активности. У девочек повышена выработка *люлиберина* в аркуатном ядре гипоталамуса и *ЛГ* — в аденогипофизе. Поэтому для девочек с этим заболеванием характерно раннее половое созревание и раннее менархе. Под действием гиперсек-

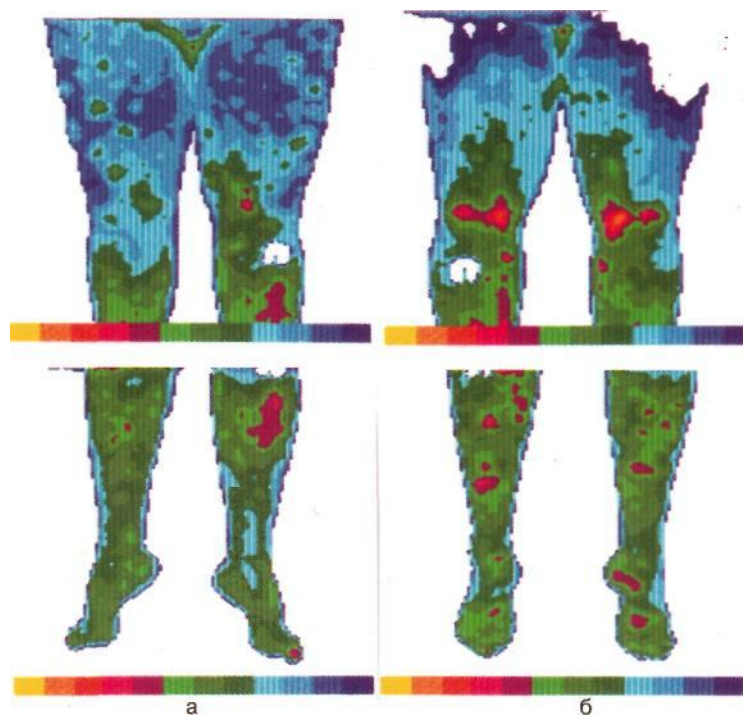


Рис. 35. Термограммы нижних конечностей у тучного подростка с нсйроциркуляторной дистонией, а — вид спереди; б — вид сзади (собств. набл.)

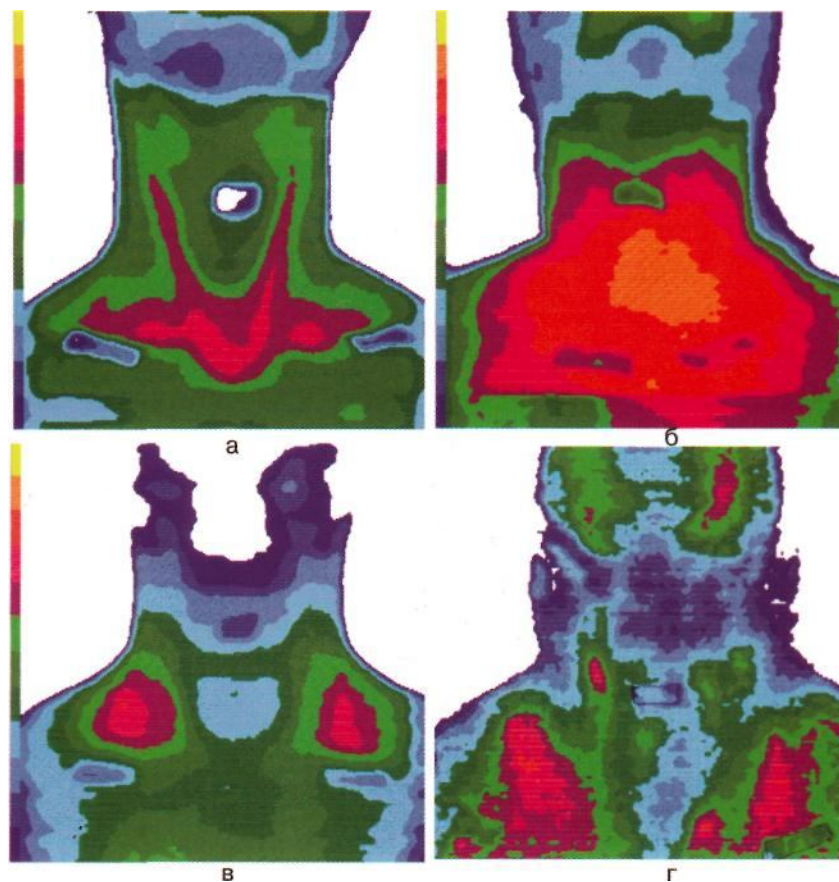


Рис. 36. Термограммы щитовидной железы у подростков: а — нормальная; б — при диффузном токсическом зобе; в — при гипотирозе; г -при аутоиммунном тиреоидите (собств. набл.)



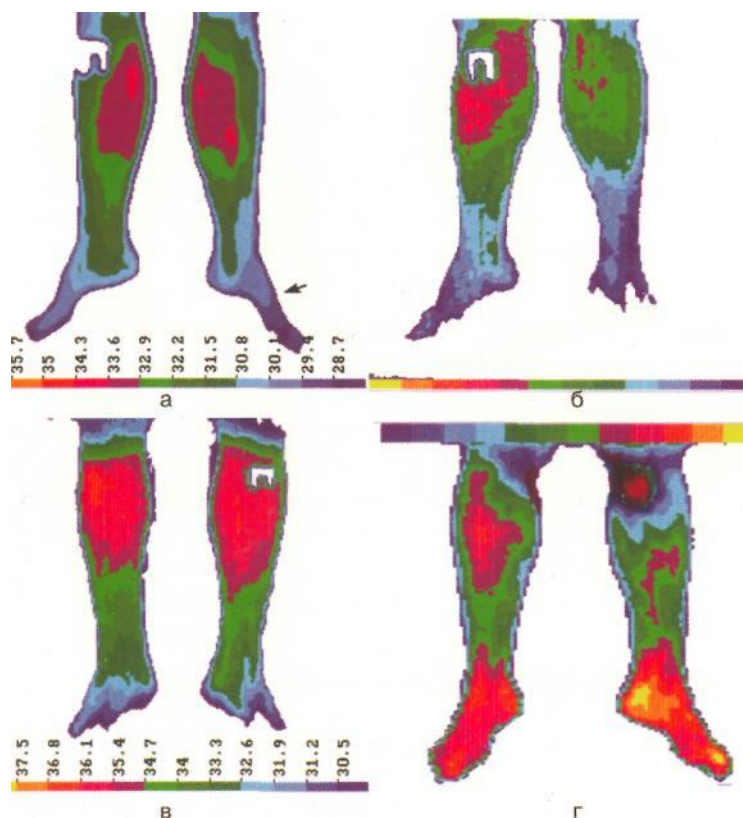


Рис. 37. Термограммы нижних конечностей у подростков; а — нормальная; б — при атеросклерозе периферических артерий с асимметричной "термоампутацией"; в — диабетическая микроангиопатия с симметричной "термоампутацией"; г — венозный застой (собств. набл.)

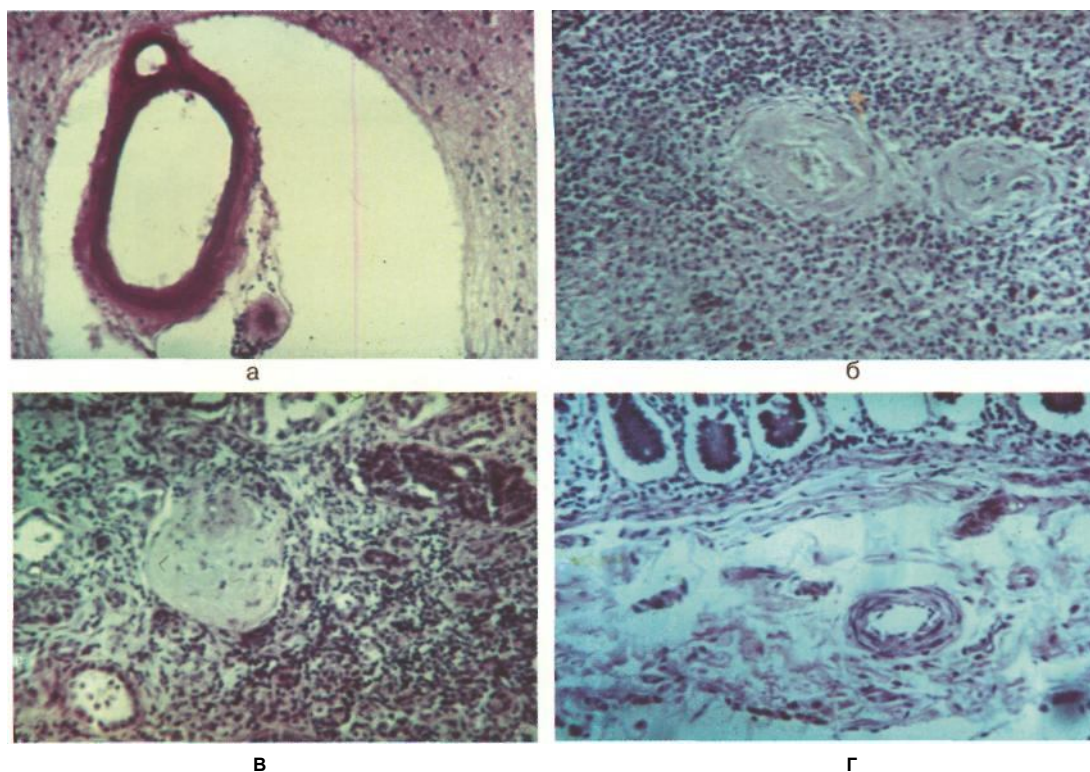


Рис. 85. Диабетическая микроангиопатия внутренних органов, а — срез головного мозга; отложение резко PAS-положительных веществ в стенках сосудов, периваскулярный отек; окраска по Мак Манусу, x 120. б — срез селезенки; резко выраженный гиалиноз, периваскулярный склероз, значительное сужение просвета сосудов; гематоксилин-эозин, x 120. в — срез почки; тотальный гиалиноз почечного клубочка; гематоксилин-эозин, x 120. г — срез стенки тонкого кишечника; гиалиноз и склероз сосуда; гематоксилин-эозин, x 120 (собств. набл.)

реции ЛГ в яичниках развивается кистозная атрезия фолликулов с нарушением стероидогенеза и усилением синтеза андрогенов.

У мальчиков также нарушается продукция *гонадолиберина* в гипоталамусе и *гонадотропинов* — в аденогипофизе. Следствием этого являются нарушения полового созревания (раннее или, напротив, позднее).

Заболеванию свойственна *дисфункция гипоталамо-гипофизарно-тироидной системы* с нарушением продукции *тиролиберина* в гипоталамусе, *ТТГ* — в аденогипофизе и *йодтиронинов* ( $T_3$  и  $T_4$ ) — в фолликулах щитовидной железы. При этом нередко выявляются антитироидные аутоантитела (Строев Ю.И. с соавт., 2003).

Вследствие нарушения синтеза *дофамина* в головном мозге и частичного снятия пролактостатического влияния подбурья на аденогипофиз, у подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода в аденогипофизе усиливается секреция *пролактина* с развитием *гиперпролактинемии*. Поэтому у девочек хорошо развиты молочные железы, часто развивается *мастопатия*. Для мальчиков с этим заболеванием характерна *гинекомастия* (чаще — ложная, вследствие ганоидного ожирения; редко — истинная). *Гиперпролактинемия* стимулирует биосинтез *андрогенов* в сетчатой зоне коры надпочечников и является при этой патологии одной из причин *гиперандрогении* у девочек — гирсутизм по мужскому типу, нарушение менструального цикла вплоть до аменореи, кистозное перерождение яичников.

Созревание гипоталамических структур, регулирующих секрецию рилизинг-гормонов, замыкает на фоне гиперандрогении порочный круг патогенеза этого синдрома.

Гиперпродукция *АКТГ*, *кортизола*, повышение активности *ренин-альдостероновой системы* являются одной из ведущих причин нередкой для таких подростков *артериальной гипертензии*.

Важным звеном ее патогенеза является *гиперинсулинемия*. *Инсулин*, стимулируя реабсорбцию натрия и воды в нефронах, повышает чувствительность коры надпочечников к *ангиотензину II* и увеличивает секрецию *альдостерона*. Это приводит к задержке натрия и воды, увеличению объема циркулирующей плазмы крови и минутного объема кровообращения. *Инсулин* также повышает активность симпатической нервной системы. *Инсулин*, действуя на гладкомышечные клетки в стенках резистивных сосудов (артериолы), повышает в них внутриклеточное содержание ионов кальция и стимулирует их пролиферацию. Все это приводит к росту периферического сосудис-

того сопротивления и к возникновению *артериальной гипертензии*.

Таким образом, гормональные нарушения при гипоталамическом синдроме пубертатного периода проявляются гиперсекрецией *СТГ*, *АКТГ*, *ГКС*, *гиперпролактинемией*, *гиперинсулинизмом*. У девочек развивается *гиперандрогения* и *относительная гиперэстрогения*, снижена секреция *гестагенов*. Для юношей характерна *гиперэстрогения*, содержание *тестостерона* в крови вариабельно. Причиной гормональных нарушений при этом является первичное повреждение гипоталамуса. Строгой хронологической последовательности развития гормональных нарушений при этом синдроме обычно не наблюдается.

*Клиника.* Всех подростков прежде всего беспокоит ожирение — постоянный объект насмешек сверстников и дурно воспитанных взрослых, увеличение молочных желез, появление на коже живота, плеч и бедер розовых полос — «растяжек» (рис 34). Обычно родственники и окружающие отмечают у больных подростков булимию (прожорливость) — результат гиперинсулинизма, особенно во вторую половину суток, к ночи, когда повышается активность вагуса, стимулирующая продукцию инсулина. Неуемный волчий аппетит приводит к тому, что больные подростки часто украдкой едят по ночам. По утрам эти же подростки обычно едят мало, некоторые вообще не завтракают. Реже бывает отказ от еды.

Могут быть жажда и полиурия. Для этого синдрома вообще характерно нарушение толерантности к углеводам (причина — инсулинорезистентность). Уже в



Рис. 34. Розовые стрии у подростка с гипоталамическим синдромом пубертатного периода (собств. набл.)



пубертате может развиваться инсулиннезависимый сахарный диабет 2-го типа. Проба на толерантность к глюкозе бывает патологической более чем у половины подростков, а примерно у каждого пятого-шестого подростка выявляется скрытый сахарный диабет.

Практически все жалуются на почти постоянные головные боли, быстро устают. Физическая работоспособность у них снижена.

Эти подростки отличаются замкнутостью, забывчивостью, плохой успеваемостью. Часты вспыльчивость, грубость из-за колких выпадов досужих окружающих, гораздых на различные обидные прозвища. Может быть плаксивость. Бывают депрессивные состояния.

Половое развитие может быть ускоренным. У юношей часто наблюдаются псевдо-евнухоидные черты телосложения с широким тазом, херувимоподобность или матронизм. Характерно отложение жира по женскому типу. Феминизация юношей связана с дисметаболизмом андрогенов. Гинекомастия чаще ложная, без железистой ткани. У юношей наблюдается гиперсексуальность, они склонны к ранней половой жизни. Для девушек это не характерно. У них бывают ранняя легкая вирилизация, угловатость, гипертрихоз, почти всегда расстраиваются месячные, пигментируются соски, клитор, малые половые губы.

Основной симптом синдрома — ожирение, которое возникает обычно еще в раннем детстве, но особенно они полнеют в 11-13 лет, поэтому выглядят старше своих лет и производят впечатление отменно здоровых. Лишний вес для каждой возрастной группы при этом достигает 35-40 кг. В наших наблюдениях масса тела у таких подростков колебалась от 67 до 140 кг (в среднем —  $108,4 \pm 0,78$  кг).

Формируется равномерное гиноеидное ожирение (по женскому типу), иногда — евнухоидное (с широким тазом). Верхние и нижние конечности в отличие от синдрома Иценко-Кушинга — всегда также ожирелые, полные.

Рост, как правило, высокий. В наших личных наблюдениях рост обследованных подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода колебался от 162 до 195 см, составив в среднем  $180 \pm 0,78$  см. Костный возраст обгоняет паспортный на 2-3 года.

Практически все подростки с гипоталамическим синдромом пубертатного периода имеют чаще поперечные, не западающие полосы на коже живота, внутренней поверхности плеч и бедер, верхнего наружного квадранта ягодиц, реже — в области поясницы, что является предметом тревоги больше родителей, чем самих больных. Полосы могут возникать быстро, в течение нескольких недель, но они не имеют экстрема-

затов. Характерной особенностью стрий при описываемом синдроме является их обратимость при успешном лечении ожирения — снижение массы тела приводит к обесцвечиванию стрий, они становятся белыми и очень часто вообще исчезают.

На коже могут обнаруживаться липомы, бородавки, витилиго, кондиломы, гиперпигментация складок. Дермографизм обычно красный, быстро исчезает. Кожа может быть нежной, не загорающей, почему такие юноши чаще белокожие, с мраморным оттенком (херувимоподобные). Атрофии кожи, как при синдроме Иценко-Кушинга, не бывает. Кожа задней поверхности плеч и кожа ягодиц обычно шершавая («с пупыршками»). Волосы сальные, склонны к выпадению (мы наблюдали трех подростков с гнездной и даже тотальной алопецией — с выпадением бровей, ресниц и т. д.). Ногти тонкие и ломкие. На фоне жирной себореи часто выявляются юношеские угри, особенно у девушек в результате гиперандрогении и повышенной к ней чувствительности волосяных фолликулов.

Руки нежные, мягкие, с длинными пальцами и гипермобильностью суставов, напоминающими кисти больных с соединительнотканной дисплазией марфаноподобного фенотипа (Кадурина Т.И., 2000). Нередко наблюдаются акроцианоз и «ледяные» наощупь кисти. Гипергидроз кистей может быть настолько выраженным, что подростки стесняются подавать руку при встрече.

Внешне подростки эутироидны, но функция щитовидной железы может снижаться, появляются признаки гипотироза (зябкость, дневная сонливость, заторможенность, степенная медлительность, сухости! гиперкератоз кожи локтей и пяток, нередко запоры), Изредка возникает легкий гипертироз (тремор пальцев, потливость, тахикардия).

Температура тела обычно нормальная, но часто асимметричная, реже — субнормальная, что может сопровождаться зябкостью (по-видимому, из-за гипофункции щитовидной железы).

Часто обнаруживается артериальная гипертензия. Ей обычно предшествует нейроциркуляторная дистония (Строев Ю.И. с соавт., 2003), хорошо проявляющаяся при термографических исследованиях нижних конечностей (рис. 35, цв. вклейка). В наших наблюдениях повышенное артериальное давление выявлялось более чем у 70 % юношей с гипоталамическим синдромом пубертатного периода, при этом истинная артериальная гипертензия (по критериям ВОЗ) диагностировалась у 38 %, пограничная — у 33 %. Для этих подростков был характерным гипокинетический тип гемодинамики с низкими показателями сердечного выброса и высоким периферическим сосудистым сопротив-

лением, что является у них основным механизмом артериальной гипертензии (Бельгов А.Ю., 1994).

**Осложнения.** При стрессах (например, экзамены, тяжелые виды спорта в целях похудения, резкая смена климата в виде модных краткосрочных вояжей в Турцию или Египет и пр.) гипоталамический синдром пубертатного периода может обостряться и даже прогрессировать. Истинный синдром Иценко-Кушинга развивается при этом крайне редко.

Артериальное давление может повышаться до гипертензивных кризов. Отмечается повышение внутричерепного давления с микросимптоматикой.

У девушек может возникать поликистоз яичников с аменореей, фиброаденоматоз молочных желез, галакторея. При беременности в первой ее половине бывают отеки и невынашивание, а во второй половине — токсикозы беременности (гестозы) с повышением артериального давления и массы тела.

У юношей иногда прогрессирует гинекомастия. Больные склонны к кандидомикозам.

**Классификация.** Гипоталамический синдром пубертатного периода разделяют по течению на легкий, среднетяжелый и тяжелый, что определяется не столько степенью тяжести ожирения, сколько тяжестью эндокринных и сердечно-сосудистых расстройств.

**Диагностика.** Вид больных (равномерное гиноидное ожирение) достаточно типичный, а розовые стрии для этого синдрома почти патогномоничны (рис. 34).

Анализ крови обычно нормальные. Патология мочи (у 35–40 % больных) чаще обусловлена аномалиями почек, хроническим пиелонефритом или нефролитиазом. Но зато у большинства больных имеются атерогенные нарушения обмена липидов с ростом коэффициента атерогенности.

Секреция гормонов отличается умеренным повышением в крови АКТГ и кортизола с нарушением циркадного ритма последнего (повышение в вечерние и ночные часы), ренина и альдостерона, инсулина. Повышенные уровни АКТГ, кортизола, инсулина, ренина и альдостерона в крови у больных подростков положительно коррелируют с цифрами артериального давления (Бельгов А.Ю., 1994).

Всем подросткам, страдающим ожирением с розовыми стриями, необходимо проводить рутинный тест на толерантность к глюкозе (ГТТ), а при сомнительных его результатах — повторить исследование на фоне кортизола или преднизолона (проба Конна).

Уровень тестостерона у юношей слегка снижается. Концентрации катехоламинов и серотонина нормальные или даже умеренно снижены.

Определение концентраций тироидных гормонов обнаруживает у большинства этих подростков некоторое

снижение  $T_4$ , увеличение  $T_3$  и тиротропина (ТТГ), что свидетельствует у них о тенденции к нарастанию гипofункции щитовидной железы. Нередкое выявление антитироидных аутоантител в сочетании с типичной для аутоиммунного тироидита ультразвукографической и термографической (рис. 36, цв. вклейка) картинами щитовидной железы (гипоэхогенность ткани органа и неоднородность его как ультразвукографической, так и термографической структур) позволяют диагностировать у подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода аутоиммунный тироидит, что дает основание для включения в терапию этой формы ожирения синтетические тироидные гормоны.

Границы сердца слегка расширяются влево, левый желудочек нередко гипертрофирован из-за артериальной гипертензии. У 1/3 подростков выявляется гипертоническая ангиопатия сетчатки глаз. Тип гемодинамики — чаще гипокINETический, с ростом периферического сосудистого сопротивления. Сократительная функция миокарда снижается, на ЭКГ могут быть признаки местных блокад.

Часто выявляются тепловизионные признаки микроциркуляторных расстройств в нижних конечностях по типу микроангиопатии (рис. 37, цв. вклейка), возможно, за счет частого для этих подростков скрытого сахарного диабета (10–15 %) и поголовной гиперинсулинемии после нагрузки глюкозой (рис. 38). Гликемические кривые при глюкозо-толерантном тесте нередко имеют признаки пониженной толерантности к глюкозе и даже выраженного гиперинсулинизма. Признаки периферического атеросклероза встречаются редко и то — при сочетании выраженной дислипидо-

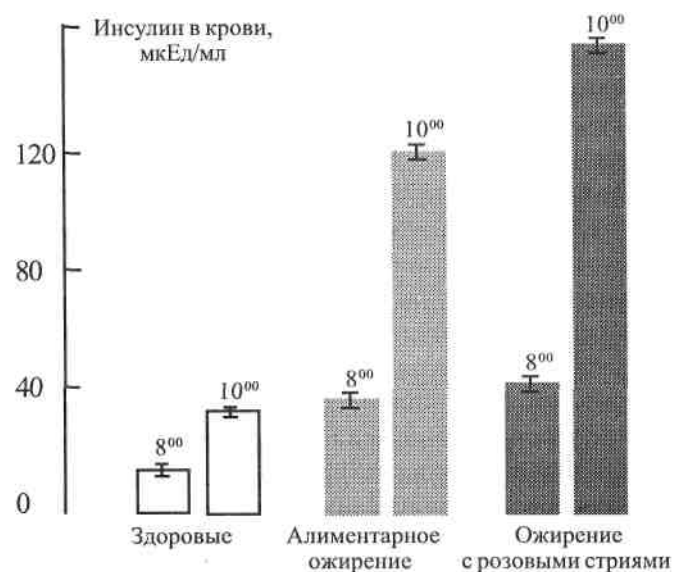


Рис. 38. Базальная (8<sup>00</sup> утра) и стимулированная перорально глюкозой (10<sup>00</sup> утра) инсулинемия у подростков с разными формами ожирения (собств. данные)

протеидемии, гиперинсулинемии и артериальной гипертензии.

Данные ЭЭГ свидетельствуют о диффузных изменениях биоэлектрической активности головного мозга на фоне дисфункции мезодизэнцефальных структур со снижением порога судорожной готовности и совпадением волн с ЭКГ. На ЭЭГ после пробы с гипервентиляцией часто (до 75 %) нарастает индекс медленных волн (рис. 74). Последнее может быть обусловлено гипокальциемией, которая, по нашим наблюдениям, нередко сопутствует аутоиммунному тиреоидиту с гиподисфункцией щитовидной железы (**Строев Ю.И.** с соавт., 2002)

На рентгенограммах поясничного отдела позвоночника вследствие избыточной массы тела обнаруживается слабо выраженный остеопороз. Могут быть признаки внутричерепной гипертензии. Турецкое седло чаще нормальное, встречаются гиперостозы черепа и кальциноз твердой оболочки мозга.

**Критерии диагноза.** Патогномоничен внешний вид подростков с розовыми стриями на животе, ягодицах, внутренней поверхности бедер и плеч и диффузным ожирением по женскому типу, гипоталамической дисфункцией, сопровождающейся умеренным повышением уровня кортизола в крови в течение суток.

**Пример диагноза.** Гипоталамический синдром пубертатного периода. Ожирение III степени с розовыми стриями в области живота и внутренней поверхности бедер. Функциональный гиперинсулинизм. Артериальная гипертензия. Мочекислый диатез. Ложная гинекомастия.

**Дифференциальный диагноз.** Важно подчеркнуть, что *ожирение с розовыми стриями*, несмотря на внешнее сходство с картиной *синдрома Иценко-Кушинга* (см. ниже) и многими формами дисэнцефального ожирения, протекает преимущественно доброкачественно. При этом расстройстве нет опухолей и повреждений, обуславливающих необратимые нарушения в гипоталамо-гипофизарном нейросекреторном аппарате.

Поэтому ожирение, зависящее от *преходящей гиперпродукции АКТГ и соматотропного гормона*, не сопровождается стойким гипогонадизмом, задержкой психического или физического развития. Напротив, рост и созревание таких подростков ускорены, а раннее начало половой жизни даже благотворно влияет на их жировой обмен и способствует нормализации веса.

Ожирение носит смешанный или гиноидный характер, однако и гиноидность контуров фигуры, и ложная гинекомастия у юношей не свидетельствуют о каких-либо аномалиях полового развития, так как сохраняется в основном нормальная продукция гонадотропинов и андрогенов.

Так как в подкожно-жировой клетчатке происходит повышенный катаболизм мобильных жировых депо в результате глюконеогенеза, отмечаются разрывы соединительно-тканых прослоек и формирование жировых кист, появляются обратимые розовые полосы - стрии.

Подростки с *гипоталамическим синдромом пубертатного периода* имеют несколько повышенную *продукцию АКТГ и кортикостероидов* всех трёх групп. Но ожирение не характеризуется типичной для *синдрома Иценко-Кушинга* строгой зональностью. Конечности всегда остаются ожирелыми, полными. В плане дифференциальной диагностики с иными формами ожирения важно учесть ложный характер гинекомастии и розовый (а не фиолетовый или багрово-синюшный, как при *синдроме Иценко-Кушинга*) цвет поверхностных, не западающих, тонких стрий.

При *синдроме Иценко-Кушинга* рост и дифференцировка скелета всегда отстают от паспортного **возраста**, всегда выражены остеопороз и атрофия мышц, почему конечности всегда выглядят худыми. Подростки-юноши феминизируются, бреются очень редко или вообще не бреются. Девушки явно маскулинизируются, что приводит к аменорее, атрофии яичников и **выраженному гирсутизму**. Лицо, как правило, лунообразное, синюшно-багровые полосы на коже атрофичные, западающие, с петехиями и экставазатами, никогда самостоятельно не регрессируют. Лучевые методы при этом часто выявляют объемную патологию гипоталамуса или гипофиза, опухоли или гиперплазию коры надпочечников, что сопровождается патологически высоким уровнем кортизола в крови в течение суток и высоким содержанием *17-ОКС* в моче. Подростковое ожирение с розовыми стриями с возрастом обычно проходит, синдром Иценко-Кушинга без лечения никогда не исчезает. Наличие розовых стрий позволяет отличить гипоталамический синдром пубертатного периода от алиментарно-конституционального ожирения, при котором обычно не бывает ни стрий, ни явных отклонений уровней гормонов в крови от нормы.

**Исходы заболевания и прогноз.** При гипоталамическом синдроме пубертатного периода прогноз чаще удовлетворительный. При рациональной коррекции он исчезает быстрее (к 20-25 годам), в *синдроме Иценко-Кушинга* переходит в единичных случаях.

Заболевание может перейти в хроническую форму с периодами ремиссий и обострений.

Наибольшую опасность представляет *транзиторная гипертензия* как проявление подростковой вегето-сосудистой дистонии. Она может персистировать и переходить в истинную артериальную гипертензию, то

есть артериальная гипертензия может стабилизироваться. *Артериальную гипертензию при ожирении с розовыми стриями следует, по нашему мнению, рассматривать как симптоматическую (вследствие гиперкортизолизма, гиперальдостеронизма и гиперренинемии).*

Репродуктивная функция, особенно у подростков мужского пола, обычно не страдает.

В анамнезе у подростков, перенесших гипоталамический синдром пубертатного периода, может, по-видимому, в зрелые годы формироваться *метаболический X-синдром Камю*. Девушки с гипоталамическим синдромом пубертатного периода, очевидно, могут в дальнейшем развивать *синдром поликистозных яичников (синдром Лесного-Штейна-Левентала)*, так как эти два заболевания имеют патогенетически много общего.

На основании собственных данных и сопоставления известных сведений о патогенезе этих расстройств мы предлагаем гипотезу о том, что гипоталамический синдром пубертатного периода (ожирение с розовыми стриями) представляет собой своего рода предболезнь или пубертатный дебют *синдрома Камю* и *синдрома Лесного-Штейна-Левентала*, имеющих, по-видимому, общую с ним генетическую основу. В будущем вполне возможно появление прямых свидетельств, позволяющих сблизить или объединить эти нозологические формы (Ю.И. Строев, Л.П. Чурилов с соавт., 2003).

*Лечение.* Лечение должно быть длительным и комплексным. Оно требует большого терпения не только у больного и его родственников, но и у врача. Оно во многом зависит от информированности подростка и его родных об ожирении с розовыми стриями и о его исходах (Терещенко И.В., 1994).

Цель лечения—нормализация функции гипоталамо-гипофизарной системы, коррекция гормонально-обменных, а также вегетативных и гемодинамических нарушений.

Первоочередной задачей являются устранение обострения заболевания и профилактика его рецидивов.

Основной метод лечения—редукционная диета, направленная на снижение массы тела и на нормализацию углеводного и липидного обменов. Цель диетотерапии — создание в организме тучного подростка отрицательного энергетического баланса.

*Диета должна быть субкалорийной, с малым содержанием углеводов и животных жиров (стол 8 б).* Этот стол содержит 80-90 г белка, 70-80 г жира и 80-120 г трудноусвояемых углеводов. *Запрещаются сахар, сладости, мучные изделия.* Важны разгрузочные дни, но без сладких фруктов, которые богаты углеводами. Запреща-

ется виноград как источник чистой глюкозы. В настоящее время в продаже имеются многочисленные сахарозаменители и изделия, их содержащие, которые можно использовать при ожирении с розовыми стриями (*сахарин, сластилин, сукралайф, сукрадайт, сорбит, ксилит, аспартам, фруктоза* и др.).

Животные жиры полностью исключать нельзя, так как они являются источником холестерина, необходимого для синтеза всех *стероидных гормонов*, в том числе половых, и *витамина D*. Холестерина растительные жиры вообще не содержат. При резком ограничении жиров обязательно назначать *жирорастворимые витамины* — *A, D<sub>3</sub>(оксидевит, вигантол), K и E* в нужных дозах.

Подростка нужно постепенно приучать к субкалорийной диете. По И.В. Терещенко (1994), больному подростку следует установить 5-разовое питание, при этом завтрак должен укладываться в 30 % суточного калоража, второй завтрак—в 15%, обед—в 35 %, полдник — в 10%, ужины — также в 10 %. На время лечения в семье необходимо прекратить приготовление сладких и мучных блюд или, по крайней мере, не употреблять их в присутствии больного подростка. Лечение идет успешнее при поддержке и поощрении не только со стороны врачей, но и со стороны родных и друзей.

***Полное голодание запрещается, так как оно в качестве стрессора может вызвать гиперкортицизм и обострение болезни.***

Ограничивается прием поваренной соли независимо от того, имеет ли подросток артериальную гипертензию или нет.

При легком течении заболевания на фоне диеты назначают *поливитамины, глютаминую кислоту*.

При среднетяжелом течении проводят дегидратационное лечение (*альдактон, верошпирон* или *триампур*, а при симптомах внутричерепной гипертензии— *диакарб* или *фонурит*). *Спиронолактон* оказывают антиандрогенное действие, что особенно важно для страдающих ожирением с розовыми стриями девушек.

При нормальной пробе на толерантность к глюкозе можно назначать *бигуаниды (метформин, глиформин, сиофор)* в небольших дозах (по 125-250 мг 2 раза в день во время еды), которые у подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода не только уменьшают массу тела, но и устраняют булимию, подавляя избыточную продукцию инсулина, а также нормализуют повышенное артериальное давление.

При наличии признаков гипофункции щитовидной железы и при выраженной степени ожирения показано лечение *синтетическими гормонами щитовидной железы (левотироксин, эутирокс, старшим под-*

росткам можно при необходимости назначать *тиреотом*), которые рекомендуется давать в максимальных переносимых дозах под контролем уровней свободных  $T_3$  и  $T_4$ , ТТГ, пролактина и кортизона.

Эффективны *бальнеолечение (циркулярный душ, солено-хвойные ванны), дарсонвализация*. Показаны *лечебное плавание в бассейне и водная аэробика*.

Лечение повторяют каждые 2-3 месяца в первый год и каждые 6 месяцев — в последующие годы.

Тяжелое течение заболевания лечат длительно и непрерывно.

*Аноректики* применяют под строгим контролем лишь в исключительных случаях, при ожирении III и IV степени {*амфетамин, дезотимон, фепранон, регенон, мирапронт, теронак, мизандол, пондерал*}. Если аноректики не дают эффекта в течение 3-6 недель, то лечение ими следует прекратить как бесполезное и вредное. Многие аноректики обладают свойством вызывать эйфорию, а при длительном приеме — наркотическую зависимость.

Есть положительные отзывы на использование *ингибиторов желудочно-кишечных липаз*, которые подавляют всасывание пищевых жиров (*ксеникал, орлистат*).

Помимо строгой диеты, назначают давно хорошо известный в неврологии препарат *дифенин* в таблетках, содержащих 100 мг препарата. *Дифенин* нормализует нейромедиаторный обмен, синтез дофамина и тормозит продукцию *кортиколиберина* в гипоталамусе и соответственно *АКТГ* — в гипофизе, что вызывает уменьшение секреции *кортизола* и *андрогенов* в надпочечниках и способствует регрессу розовых стрий. Начинать лечение следует с малых доз *дифенина* — по 1/2 таблетки 2-3 раза во время еды, постепенно повышая дозу до 1 таблетки 3 раза в день. Лечение обычно переносится хорошо. *Дифенином* лечат 2-3 месяца. При стойких розовых стриях лечение повторяют.

При гиперпролактинемии показан прием *бромокриптина (парлодела, абергина, каберголина или достинекса)*. Эти препараты могут оказать положительный эффект и при гиперандрогении, в частности, в борьбе с гирсутизмом и вульгарными угрями у девушек. Они эффективно снимают боли в молочных железах во время месячных, на которые нередко жалуются девушки, уменьшают проявления фиброаденоматоза молочных желез.

При наличии легкого снижения толерантности к глюкозе бывает достаточно диеты № 9.

При признаках постпрандиальной гипергликемии, кроме диеты № 9, назначают *бигуаниды* в небольших

дозах, *ксеникал (орлистат)*. В целях подавления всасывания углеводов можно назначать *акарбозу, глюкобай*. К пероральным противодиабетическим сульфониламидам приходится прибегать крайне редко. Потребности в инсулинотерапии у таких подростка в мы вообще не наблюдали.

*Девушки с этой патологией не должны пользоваться гормональными контрацептивами.*

Артериальную гипертензию лечат на фоне низкосолевой или даже бессолевой диеты *блокаторами кальциевых каналов, салуретиками, калийсберегающими средствами*. Показано назначение *ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента (капто-тен, каптоприл, энап, эднит, лизиноприл и др. в не-больших дозах)*.

Коррекция нарушений вегетативных функций достигается с помощью обычных средств — *барбитуратов, эрготамина, алкалоидов красавки (белло-ид, беллатаминал, бекарбон), настоек валерианы, пустырника, пиона, боярышника*. Можно назначать *ново-пассит, гомеопатическое средство из зверобоя — негрустин*.

Больным подросткам рекомендуется прием препаратов, улучшающих микроциркуляцию, трофику и обмен веществ в головном мозге — *ноотропила (тирацетамма), кавинтона (винпоцетина), аминалона, пикамиллона, глицина, фитина, глютаминной кислоты, церебролизина*.

Показана санация очагов латентной инфекции.

Нежелательны поездки на курорты с тропическим и субтропическим климатом, после которых могут наступать выраженные обострения болезни (увеличиваются количество, распространенность и выраженность стрий, что свидетельствует о нарастании продукции *кортизола*).

Обследование подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода должно проводиться в эндокринологическом стационаре.

*Профилактика*. Нужно оберегать детей и подростков от переизбытка, травм головы, инфекций и стрессов. Нежелательны ранняя половая жизнь, беременность и аборт.

Противопоказаны тяжелые виды спорта.

Категорически запрещаются анаболики, допинги и наркотики.

Нельзя чрезмерно загорать, нежелательны поездки летом в жаркие края.

Очень важны ранняя диагностика заболевания и его лечение, почему родители подростков не должны быть равнодушными к избыточному весу своих чад.

*Диспансеризация.* Диспансерная группа — Д-2.

Подростки с гипоталамическим синдромом пубертатного периода наблюдаются эндокринологом и другими специалистами до выздоровления.

По нормализации веса и артериального давления они с учета снимаются, но при условии нормального уровня всех по возможности определяемых гормонов крови.

При тяжелом течении синдрома показаны регулярные госпитализации в эндокринологический стационар.

*Вопросы экспертизы.* Группа здоровья — 4 или 3.

К первой степени ожирения относят превышение должной массы на 10-29 %, ко II — на 30-49 %, к III — на 50-99 %, к IV — на 100 % и более.

Показаны ЛФК и регулярные занятия легкими видами спорта. Категорически запрещена простая аэробика (провоцирует обострение!), но показана аэробика водная. По этой же причине запрещено участие в спортивных состязаниях, в кроссах. При выраженном ожирении желательно посещение групп здоровья.

Показаны все виды интеллектуального труда, а также работа лаборантом, чертежником, слесарем. Нельзя работать в горячих цехах, с профвредностями (шум и вибрация), с предписанными темпами работы (конвейер), не показана работа в вынужденных позах, в ночные смены.

Противопоказана работа, связанная со стрессами и командировками.

При повышенном артериальном давлении нужно освобождать больного подростка не только от переводных экзаменов, но даже от экзаменов на аттестат зрелости, что решает специальная комиссия по заявлению родителей подростка.

При желании подростков с этим синдромом вступить в брак им не следует это запрещать категорически во избежание психотравмы. Практика показывает, что ранние браки у таких подростков обычно прочные, но ранние беременность и аборт нежелательны, так как в дальнейшем может наступить бесплодие.

При III и IV степенях ожирения подростку дают отсрочку от призыва в армию. При меньшей степени ожирения вопрос о призыве решается индивидуально с учетом состояния гемодинамики, толерантности к глюкозе, к нагрузкам и стрессам. В каждом случае при призыве в армию проводится медицинское освидетельствование в эндокринологическом стационаре с привлечением кардиолога, офтальмолога, невропатолога и других специалистов.

## СИНДРОМ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

*Определение.* Гиперпролактинемический синдром — клинический симптомокомплекс, возникающий в результате избыточной продукции *пролактина*. Эта нозологическая единица прежде считалась редким расстройством и дробилась на три синдрома — *синдром Форбса-Олбрайта*, *синдром Хиари-Фроммеля* и *синдром Арагона-дель-Кастильо*. Ныне эти состояния объединены в один синдром.

*Синонимы:* синдром персистирующей галактореи-аменореи, пролактинома, гиперпролактинемический синдром, синдром гиперпролактинемии, лактация внепослеродового периода, патологическая лактация.

*Распространение.* Синдром гиперпролактинемии — одно из самых частых гормональных расстройств, которое наблюдается при различных патологических состояниях нейроэндокринной системы. Частота гиперпролактинемии в популяции — 17:1000. У мужчин встречается реже (1: 6-10). Синдром гиперпролактинемии — в основном патология молодого возраста. Его частоту оценивают по меньшей мере как 1:1050 — у женщин и 1:2800 — у мужчин, причем более часто он диагностируется в возрасте от 20 до 40 лет, но не является редкостью и у подростков, особенно у девушек. Каждый третий случай женского бесплодия сопровождается гиперпролактинемией (*Дзеранова Л.К.*, 1999). Гиперпролактинемия у детей и подростков с аллергическими заболеваниями обнаружена в 30 % случаев против 5 % в общей популяции (*Цветкова Н.И.*, 2001).

При обследовании в 1986 году 10500 здоровых жителей Японии было обнаружено 5 пролактином (0,048%). Пролактинсекретирующие аденомы гипофиза составляют до 40 % всех его гормонообразующих опухолей. Есть сведения, что микропролактиномы, судя по данным аутопсий случайно погибших лиц, имеются у 2-9% людей.

*Этиология и патогенез.* У подростков (как у юношей, так и у девушек), а также у взрослых *пролактин* играет важную роль в становлении и регуляции репродуктивной функции.

*Пролактин* — физиологический ингибитор освобождения *гонадолиберина*, он снижает продукцию *лютеинизирующего* и *фолликулостимулирующего* гормонов, а в больших дозах — и *половых стероидов*. Поэтому после родов на период грудного вскармливания у женщин с высоким уровнем *пролактина* в крови обеспечивается временный гипогонадизм и естественный противозачаточный эффект. Очевидно, это способствует регуляции частоты беременностей и более полноценному раннему уходу за потомством.

*Пролактин* — стимулятор роста и лактации молочной железы. При половом созревании усиленный рост железы в основном регулируется *эстрогенами*, затем — *эстрогенами* и *прогестинами*. Во время беременности высокий уровень *эстрогенов* стимулирует гиперплазию и гиперфункцию лактотрофов аденогипофиза у матери и у плода. *Плацентарный лактоген* и в меньшей мере *пролактин* готовят молочные железы матери к грудному кормлению, но высокий уровень *эстрогенов* перmissивно ингибирует действие *пролактина* на лактацию. Поэтому продукция молока наступает только после родов, на фоне быстрого снижения выработки *эстрогенов*. Гиперпролактинемия у плода и матери важна для предохранения от негативных эффектов родового стресса и иммуностимуляции.

Гормон синтезируется лактотрофами аденогипофиза, составляющими 15-20% его массы. При беременности эта доля может возрасти до 70%!

*Пролактин* — это аденогипофизарный тропный гормон, периферическими мишенями которого в основном служат экзокринная молочная железа, а также, по новым данным, — макрофаги и лимфоциты.

*Пролактин* вырабатывается не только в пролакто troфах аденогипофиза. Он может секретироваться клетками иммунной системы. Как анаболический регулятор *пролактин* адресует своё действие и иммунной системе. Рецепторы *пролактина* обнаружены на макрофагах и лимфоцитах, поэтому *пролактин* считается активатором иммунитета. Имеются основания полагать что пролактиновый дефицит вызывает некоторое понижение иммунитета, особенно что касается продукции секреторного иммуноглобулина А. По крайней мере, накопление соответствующих лимфоцитов в лактирующей молочной железе и секреция IgA в молозиво и молоко, как и некоторые функции макрофагов, являются пролактинзависимыми.

*Пролактин* — один из регуляторов пролиферации клеток печени. Так, печень женщин отличается весьма высоким содержанием рецепторов *пролактина* (Смыслова В.С. с соавт., 2003). У многих животных рецепторы *пролактина* распространены в организме более широко. Рецепторы *пролактина* относятся к соматомаммотрофному типу и опосредуют своё действие через белковые внутриклеточные и аутокринные посредники. Получены блокирующие и имитирующие эффекты *пролактина* антитела к его рецептору, что обосновывает гипотезу о возможности аутоиммунной резистентности к *пролактину* или аутоиммунной «псевдогиперпролактинемии».

Максимальная концентрация *пролактина* в крови появляется вскоре после засыпания. У здоровых лиц содержание *пролактина* начинает повышаться через 2 часа сна (Дедов И.И., Дедов В.И., 1992). Максимум его суточной секреции также приходится на период сна — она в 5-7 раз выше, чем во время бодрствования. Таким образом, сон является основной причиной повышения концентрации *пролактина* в крови в ночное время.

После родов при начале грудного вскармливания продукция *пролактина* дополнительно стимулируется при сосании груди. Во время сосания прирост продукции *пролактина* зависит от рефлекторно мобилизуемых серотонинергических воздействий. Гормон считается также стимулятором секреторной активности жёлтого тела, откуда его старое название — *лютеотропный гормон*, лютеотропин. Эта функция *пролактина* имеет большое значение при беременности. Гипофизэктомия у беременных самок не приводит, однако, к прерыванию беременности, так как функции *пролактина* матери дублируются *плацентарным лактогеном* и *пролактином* плода.

У млекопитающих анаболические эффекты *пролактина* включают синергизм с *соматотропином* в стимуляции роста, особенно — внутренних органов, с *половыми гормонами* — в индукции вторичных внешних половых признаков, эритропоэтическое действие, липогенетическое действие на жировую ткань. *Пролактин* способствует гипергликемии и оказывает ренотропный эффект. Он стимулирует также рост волос, рост сальных желёз и их секрецию. Действие *пролактина* на центральную нервную систему у всех позвоночных индуцирует стереотипы материнского поведения. У нелактирующих женщин и у мужчин дефицит *пролактина* обнаружить трудно.

Хроническая внутричерепная гипертензия является фактором высокого риска развития патологической гиперпролактинемии в подростковом возрасте. Стойкое повышение уровня *пролактина* наблюдается почти у трети подростков с головными болями. Частота транзиторной гиперпролактинемии среди девушек с жалобами на частые головные боли втрое превышает таковую среди юношей с такими же жалобами (Цветкова Н.И. с соавт., 2001).

Многочисленные препараты, применяемые в психоневрологии (нейролептики, транквилизаторы), увеличивают секрецию *пролактина*, что нередко наблюдается в психиатрических стационарах как у женщин, так и у мужчин при хроническом лечении высокими дозами этих препаратов. В настоящее время в мире

невиданными темпами нарастает частота депрессивных состояний, которые приводят к перманентному употреблению антидепрессантов и прочих психотропных препаратов, в частности, подростками. Но большинство антидепрессантов вызывают гиперпролактинемия, в том числе широко используемые в психоневрологической практике *амитриптилин*, *реланиум*, *галоперидол* и др. Известно, что опиаты, кокаин приводят к гиперсекреции *пролактина* (Балаболкин М.И., 1998). Гиперпролактинемия возникает при наркозе. У подростков в происхождении гиперпролактинемии несомненна роль опиоидной наркомании. Опиаты потенцируют эффекты *пролактина* и стимулируют его секрецию. Последние ускоряют рост лактотрофов, и поэтому опиатные наркотики считаются фактором риска пролактином. Известно, что для опиатных наркоманов характерна аменорея.

Так, по данным С. В. Алексеева (1998), до 1 % подростков в возрасте 15-17 лет имеют диагнозы: наркомания, токсикомания, алкоголизм. Статистические данные по Санкт-Петербургу за 1996 год свидетельствуют о том, что к выпускному школьному балу пробовали наркотики 19 % юношей и 13 % девушек, а наркозависимость выявлялась соответственно у 9 % и у 5 % выпускников. Среди юношей частота употребления так называемых «легких» наркотиков (марихуана, гашиш) составляет 52%, в 6 % случаев имеет место опиатная наркомания. С 1995 по 1998 гг. каждый пятый подросток-наркоман, поступивший в Мариинскую больницу Санкт-Петербурга, умер от ангиогенного сепсиса, причиной которого явились «грязные» наркотики, вводимые внутривенно. При обследовании солдат-дезертиров в 35 % случаев выявлены психические болезни, в 6 % случаев — опиатная наркомания (Левина Л.И. с соавт, 1997, 1998). Число наркологических расстройств среди подростков в 90-х годах XX века возросло в 3,7 раза, наркомании — в 15 раз. Реальные цифры наркомании среди подростков — в 6-10 раз выше зарегистрированных (Баранов А.А., 1999).

Повышают продукцию *пролактина* блокаторы кальциевых каналов, в частности, верапамил, Н-блокаторы, широко используемые в лечении язвенной болезни (циметидин, ранитидин и их аналоги). Ускоряют рост лактотрофов эстрогены, поэтому гормональные контрацептивы, содержащие много эстрогенов, также являются фактором риска гиперпролактинемии. Но максимальный пролактинстимулирующий эффект дает безобидный на первый взгляд и весьма широко используемый населением при диспепсических расстройствах церукал (метоклопропамид).

В литературе описываются случаи опоясывающего лишая, ожогов в области 4-6 межреберных нервов, которые приводили к гиперпролактинемии.

Гиперпролактинемия подразделяется на физиологическую (при беременности, лактации и у новорожденных) и патологическую.

Физиологическая гиперпролактинемия наблюдается у беременных (она постепенно нарастает, повышая у беременной либидо и достигая максимума к родам), в процессе родов, при лактации, у новорожденных, при стимуляции сосков, во время полового акта. Она присутствует при гипогликемиях, при физических нагрузках, во время еды и особенно при стрессах. *Пролактин* вообще относится к гормонам стресса. Известно, что даже факт взятия крови из вены у подростка может в качестве стресса вызывать транзиторную гиперпролактинемия.

При хронической почечной и печёночной недостаточности гиперпролактинемия является внежелезистой и вызвана замедлением инактивации данного гормона.

Гипоталамическая гиперпролактинемия может быть следствием разрушения дофаминергических регуляторов в подбугорье. При гиперпродукции *гипоталамического тиролиберина* развивается гиперпролактинемия в сочетании со вторичным гипертириозом. Избыток *тиролиберина* при первичном гипотиреозе также способен вызвать усиленный пролактиногенез. При травматическом обрыве ножки гипофиза он продолжает функционировать, причем пролактогенез усиливается.

У детей и подростков синдром гиперпролактинемии изучен еще недостаточно. Нормальный уровень *пролактина* для возраста  $12,8 \pm 0,5$  года —  $14,1 \pm 0,7$  мкг/л. Дети с гиперпролактинемией чаще рождаются от медикаментозно индуцированной беременности (в 2 раза чаще, чем в контрольной группе), которая протекает с явлениями фетоплацентарной недостаточности и угрозой прерывания во второй половине. По-видимому, имеет значение острая гипоксия в родах.

Динамика концентрации *пролактина* в крови мальчиков и девочек до начала полового созревания существенно не отличается. Во время пубертата уровень гормона у девушек резко возрастает, в то время как у юношей в зависимости от стадий полового созревания выраженных изменений секреции *пролактина* не отмечается (Скородок Л.М., Савченко О.Н., 1984).

У подростков с гиперпролактинемией постнатальный период бывает отягощен гипоксически-травма-



тической энцефалопатией с гипертензивно-гидроцефальным синдромом, нервно-рефлекторной гипервозбудимостью. В их младенчестве отмечена высокая распространенность синдрома малой мозговой дисфункции и хронической внутричерепной гипертензии. Обращает внимание высокая частота функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. Таким образом, комплекс выявленных отклонений пренатального, перинатального и постнатального периодов определяют пестрый «пейзаж» клинических проявлений у детей и подростков с гиперпролактинемией (Цветкова Н.И., Шилин Д.Е., 2001).

Более или менее перманентная гиперпролактинемия в результате подавления ею (по принципу обратной связи) продукции гипоталамического гонадолиберина снижает секрецию *гонадотропных гормонов* гипофиза (*лютеинизирующего* и *фолликулостимулирующего*). На это реагируют половые железы, функция которых снижается. В результате возникает гипогонадизм.

Следует подчеркнуть, что гиперпролактинемия и гиперпролактинемический гипогонадизм не являются синонимами.

Синдром гипогонадизма, как известно, является составной частью гиперпролактинемического синдрома. Уровень *пролактина* в сыворотке, по сути, является диагностическим маркером первичного гипогонадизма (Дедов И.И., Дедов В.И., 1992).

Таким образом, *гиперпролактинемия как у мужчин, так и у женщин часто служит причиной вторичного гипогонадизма, аменореи и бесплодия*. Кстати, об этом упоминал еще Гиппократ — «Если небеременная женщина лактирует, у нее прекращаются менструации». По-видимому, с древних времен, наблюдая за млекопитающими домашними животными (коровы, козы, овцы), женщины уяснили, что наступление последующей беременности маловероятно, если продолжать кормление ребенка от предыдущей. Поэтому в старые времена, когда не было надежных контрацептивов, их у женщин в известной мере заменяла непрерывно продолжавшаяся лактация.

У мужчин гиперпролактинемический гипогонадизм проявляется гипоандрогенизмом. Клетки Лейдига становятся гипофункциональными и могут даже атрофироваться. Семенные каналцы сохраняются. Пациенты теряют половое влечение, имеют гинекомастию, у них уменьшается сперматогенез. Однако

не более 15 % мужчин с гиперпролактинемическим гипогонадизмом имеют настолько выраженные расстройства, что обращаются к врачу. Тем не менее, до 8 % случаев импотенции и до 5 % случаев мужского бесплодия вызваны именно пролактиномами или периферическими формами гиперпролактинемии. Однако в некоторых случаях синдром гиперпролактинемии может сопровождаться гиперандрогенизмом (*пролактин* стимулирует продукцию *дегидроэпиандростерона* в коре надпочечников), ожирением с перламутровыми стриями, склонностью к депрессивным состояниям.

Все эти проявления не обязательны и зависят от сопутствующих гипоталамо-гипофизарных нарушений. Например, первое описание данного синдрома вообще сделано у женщины с галактореей и кахексией («молочная сухотка»). Для гиперпролактинемии характерна склонность к депрессиям, эмоционально-личностным расстройствам и даже к суицидам, что связывают с изменением у больных уровня биогенных аминов.

Гораздо ярче клиника женского гиперпролактинемического синдрома. Угнетение пролактином секреции лютеинизирующего гормона в середине менструального цикла приводит к ановуляторным циклам и к гипозестрогении. У женщин даже умеренная гиперпролактинемия может укорачивать лютеиновую фазу овариального цикла и вести к нерегулярным месячным и к бесплодию. При выраженной гиперпролактинемии может наблюдаться классический *синдром персистирующей галакторей-аменореи*.

*Галактореей* следует называть патологическое выделение молока, а *лактореей* — естественное, во время нормальной лактации.

Однако галакторея как первый симптом гиперпролактинемии бывает только у 1/5 больных девушек. Степень галактореи — от нескольких капель при надавливании на сосок до спонтанного обильного выделения молока.

Неконтролируемая повышенная продукция *пролактина* является причиной развития гиперпролактинемического синдрома и чаще всего наблюдается при продуцирующих в избытке *пролактин* доброкачественных аденомах — пролактиномах (реже — при соматотропиномах и адренокортикотропиномах). Свидетельством гормональной активности пролактиномы являются нарушения менструального цикла, галакторея и бесплодие.

Пролактиномы чаще имеют небольшие размеры — не более 2-3 мм (микроаденомы), но макроаденомы могут достигать больших размеров — более 1 см.

В большинстве случаев причину пролактиномы выяснить не удается. Так, в этиологии макропролактином могут играть роль само начало половой жизни (особенно раннее), беременность, роды, черепно-мозговые травмы, нейроинфекции, психоэмоциональное перенапряжение. Изредка пролактинома является следствием приема нейролептиков (ятрогенная).

Пролактиномы — самые распространённые гормонообразующие аденомы гипофиза, они составляют более трети опухолей этой подгруппы. В 90% случаев больные с микропролактиномами — женщины. Макропролактиномы более редки, но у мужчин встречаются чаще.

Наконец, существуют соматотропиномы и аденокортикотропиномы, секретирующие *пролактин* наряду с основным гормоном, а также псевдопролактиномы, клиника которых проявляется только симптомами внутричерепной компрессии. По-видимому, это можно объяснить тем, что *пролактин* у человека вырабатывается в различных молекулярных формах. Есть люди, у которых отмечается так называемая big-пролактинемия, когда вырабатывается избыток биологически неактивного гормона с большой молекулярной массой. Поэтому big-пролактинемия не считается патологической и не имеет клиники гиперпролактинемии (Мельниченко Г.А., 2000).

Опухоли, ранее квалифицировавшиеся как *хромобластные аденомы*, при современных исследованиях оказались пролактиномами. В 1968 г. в Маршинской больнице Санкт-Петербурга мы наблюдали пожилую женщину с диагнозом «хромобластная аденома гипофиза», установленным на основании рентгенограмм турецкого седла и клиники внутричерепной гипертензии. Больная вообще никогда в жизни не имела месячных, что, впрочем, не мешало ей несколько раз быть замужем. В то время в больнице еще не было возможности определять уровень пролактина в крови. Но, по всем клиническим данным, хромобластная аденома была, по-видимому, пролактиномой.

Наступление месячных у многих девушек с пролактиномой запаздывает (14-15 лет). У каждой пятой больной месячные нерегулярные с самого начала болезни. В дальнейшем месячные нарушения всегда связаны со стрессами. Отмечено, что небольшое повышение уровня *пролактина* может быть причиной недостаточности желтого тела, ановуляторного цикла и бесплодия.

**Клиника.** Одной из самых частых жалоб при пролактиномах является жалоба на головные боли, что

почти у половины пациентов является поводом к посещению врача. Эти головные боли обычными анальгетиками практически не снимаются. Частыми являются также жалобы на изменение веса тела, повышение артериального давления, выраженную слабость, вегетативные кризы, боли в костях, расстройства сна, нарушение зрения, изменения психики и настроения (в 1/3 случаев наблюдаются выраженные депрессии), снижение памяти.

Каждая вторая женщина с пролактиномой (чаще с макропролактиномой) жалуется как на первичное, так и на вторичное бесплодие, что служит основным предлогом обращения к гинекологу или к гинекологу-эндокринологу. Именно у молодых женщин одна из основных жалоб — бесплодие. Их беспокоит гирсутизм, который выражен довольно умеренно, скорее легкий. Либи́до нередко снижается, появляется фригидность, отсутствует оргазм, нарастает сухость влагалища. Нередко женщины жалуются на выкидыши — на невынашивание на ранних сроках беременности.

В табл. 3 приводятся жалобы больных при микропролактиномах в порядке убывания их частоты.

У большинства больных с макропролактиномой наблюдается галакторея с молокоподобным характером выделений.

Расстройства менструального цикла достаточно пестрые. Могут быть отсутствие или задержка менструации, ановуляторный цикл, гипофункция желтого тела, укорочение лютеиновой фазы, олигоменорея, опсоменорея, альгоменорея, аменорея, изредка — обильные маточные кровотечения. Аменорея чаще наблюдается именно при макропролактиномах. Первичная аменорея при пролактиноме может возникать в случаях, когда пролактинома функционирует до наступления полового созревания. В других случаях аменорея — вторичная.

Для пролактиномы характерны гипоплазия матки, отсутствие симптома «зрачка» и симптома «натяжения» слизи. Более чем у половины больных с пролактиномой наблюдается гипоплазия матки, могут выявляться миомы. У половины женщин яичники вообще не определяются, у 14 % они увеличенные и болезненные, а у 7 % они могут быть мелкокистозно измененными.

Если заболевание возникло до пубертата, то у девушек-подростков может наблюдаться гипоплазия клитора и малых половых губ. При раннем развитии гиперпролактинемического синдрома молочные железы остаются ювенильного типа с бледными плоскими или втянутыми сосками. Гигантомастия и акро-

мастия практически не встречаются, воспалительных изменений ареолы сосков у подростков также не наблюдается. В молочных железах в каждом третьем случае наблюдается фиброзно-кистозная мастопатия. В каждом пятом случае развивается их инволюция.

Таблица 3

Частота различных жалоб у больных с микропролактиномами (по И.И. Дедову и В.И. Дедову, 1992)

Жалобы	Частота, % от числа больных
Галакторея	100
Аменорея	83
Бесплодие	71
Ожирение	44
Головная боль	36
Слабость, утомляемость	20
Избыточный рост волос	20
Нарушение менструального цикла	17
Сексуальные расстройства	17
Кардиалгии	14
Отечность	8
Абдоминальный синдром	5
Артериальная гипертензия	4
Головокружение	3
Выпадение волос на голове	3
Нарушение зрения	0

Как видно из таблицы, женщины с микропролактиномами практически не предъявляют жалобы на нарушения зрения.

У мужчин, для которых типичны макропролактиномы, чаще наблюдаются симптомы повышения внутричерепного давления (что проявляется как раз нарушениями зрения, снижением зрения на один глаз, головными болями), брадикардия и склонность к гипотензии. Может развиваться гидроцефалия. Из нарушений зрения чаще выявляется битемпоральная гемиянопсия. Может быть двоение в глазах, нарастающее падение зрения на один глаз, паралич экстраокулярных мышц. Крупные пролактиномы могут приводить к судорожному синдрому, эпилепсии, а при разрушении опухоли основной кости — к назолликворе (Дзеранова Л.К., 1999).

Галакторея у мужчин встречается гораздо реже, так как мужские железы не подготовлены к галакторее предварительной эстрогенизацией. В связи с этим пролактиномы у мужчин диагностируются гораздо позже, когда появляются признаки выраженной внутричерепной гипертензии, и формируется клиника явного гипогонадизма. У юношей с пролактиномой появляются акне, гинекомастия, снижение сексуального

влечения, импотенция, а в дальнейшем — бесплодие из-за олигоспермии.

Медикаментозная гиперпролактинемия долгое время остается вообще бессимптомной, хотя ее проявления могут варьировать от минимальных расстройств менструального цикла до типичного синдрома галактореи-аменореи (Мельниченко Г.А., 2000).

**Классификация.** Различают эссенциальную (первичную) патологическую гиперпролактинемия как самостоятельное гипоталамо-гипофизарное заболевание и симптоматическую (вторичную) как симптом других состояний и заболеваний. Исходя из этого, разработанная этиологическая классификация гиперпролактинемического синдрома, приводимая ниже.

#### I. Первичная гиперпролактинемия:

- а) микропролактинома;
- б) макропролактинома.

#### II. Гиперпролактинемия на фоне анатомических дефектов, опухолей и системных поражений гипофиза:

- а) синдром «пустого» турецкого седла;
- б) «псевдоопухоли» мозга (хроническая внутричерепная гипертензия);
- в) гормонально-неактивные аденомы;
- г) объемные образования супраселлярной области (краниофарингиомы, глиомы, пинеаломы, хондромы);
- д) гистиоцитоз X, саркоидоз;
- е) аутоиммунный гипофизит; перерезка ножки гипофиза.

#### III. Вторичная (симптоматическая) гиперпролактинемия на фоне различных заболеваний и приема лекарств.

Степень галактореи оценивают по специальной шкале:

- I (±) — галакторея непостоянная;
- II (+) — единичные капли при сильном надавливании на сосок;
- III (++) — струйно или обильные капли при несильном надавливании на сосок;
- IV (+++) — спонтанное отделение молока.

**Диагностика.** В диагностике пролактиномы необходимо подробно анализировать анамнез жизни подростков с изучением приема ими каких-либо лекарств или средств (наркотики!), влияющих на выработку пролактина. Нужно тщательно оценивать клинические синдромы и симптомы, проводить обследование подростков офтальмологом, невропатологом, гинекологом,

исследовать, по возможности, уровни всех тропных гормонов гипофиза, включая проведение специальных тестов на их угнетение или стимуляцию, а также МРТ гипофиза (**Бондарь И.А., Рогова И.Л., 2003**).

Важнейшее диагностическое значение имеет определение уровня *пролактина* в сыворотке крови. Но однократного обнаружения повышенного уровня *пролактина* еще недостаточно для диагноза пролактиномы без специальных методов инструментальной диагностики. В целях подтверждения преходящей (транзиторной) гиперпролактинемии необходимо исследовать уровень *пролактина* в разное время суток, а у девушек-подростков — и в разные фазы менструального цикла.

Принято считать, что диагноз пролактиномы становится достоверным при персистирующем повышении уровня *пролактина* в сыворотке более 200 мкг/л, причем даже в отсутствие рентгеновских изменений формы турецкого седла. У здоровых женщин уровень *пролактина* не превышает 20 нг/мл (600 мкЕд/л), а у мужчин — 13-15 нг/мл (450 мкЕд/л). Диагноз можно считать вероятным при спонтанном повышении уровня *пролактина* до 3000 мкЕд/л, когда даже однократное его определение практически патогномично для диагноза пролактиномы (**Дзеранова Л.К., 1999**). Существенную помощь в диагностике пролактиномы оказывают функциональные пробы.

Чаще всего используются пробы с церукалом (метоклопрамидом) и тиролиберином (**Балаболкин М.И. с соавт., 1990**).

**Проба с тиролиберином.** Утром натощак у подростка производят забор венозной крови для определения пролактина, а затем внутривенно вводят 200-500 мкг *тиролиберина*, после чего на 15, 30, 60 и 120-й минутах заборы крови повторяют. У здоровых подростков пик секреции *пролактина* после пробы наступает на 15-30-й минуте, при этом он в 4-10 раза превышает исходные его значения. При гиперпролактинемии после пробы с тиролиберином уровень *пролактина* сохраняется исходным или становится даже пониженным. При истинной пролактиноме ответная реакция *пролактина* после пробы или незначительная, или вообще отсутствует.

**Проба с церукалом (метоклопрамидом).** Церукал является антагонистом дофамина центрального действия и оказывает выраженное стимулирующее влияние на продукцию *пролактина*. Забор венозной крови при пробе с церукалом проводится примерно так же, как и при пробе с тиролиберином. Церукал вводится внутривенно в дозе 2 мл (10 мг).

При пероральной пробе (доза церукала при этом — 120 мг) забор крови осуществляется каждые 30 минут в течение 4 часов. В норме после церукала пик секреции *пролактина* повышается в 10-15 раз в сравнении с исходным. При пролактиноме после церукала продукция *пролактина* практически не изменяется, в то время как при функциональной пролактинемии может отмечаться дальнейшее повышение уровня пролактина, но оно несравненно ниже, чем при пролактиноме.

При подозрении на пролактиному обязательно физикальное исследование молочных желез с попыткой выявить скрытую галакторею путем надавливания на соски. Необходимо определять степень увеличения молочных желез по **Дж. М. Таннеру** (см. Приложение 5).

Даже при незначительной гиперпролактинемии необходимо обязательно включать в обследование таких подростков цветную периметрию и осмотр глазного дна.

Обязательно ультразвуковое исследование малого таза, желательное врачом ультразвукографистом-гинекологом.

Ренгенография гипофиза — обязательный метод исследования подростков с подозрением на гиперпролактинемию, но он позволяет лишь ориентировочно судить о форме гиперпролактинемии.

Использование КТ в диагностике пролактином у подростков чревато большими лучевыми нагрузками на гипоталамо-гипофизарную зону, чего следует по возможности избегать, тем более что метод КТ без специального контрастирования обладает малой разрешающей способностью в выявлении пролактином, так как их ткань по плотности мало отличается от здоровой ткани гипофиза.

Наиболее информативным методом выявления пролактиномы служит МРТ. При этом на краниограммах выявляются косвенные признаки объемного образования в области турецкого седла: остеопороз спинки турецкого седла, ее истончение, усиление пальцевых вдавлений и пневматизации основной пазухи, иногда — обызвествление мозговых оболочек.

Использование МРТ гипоталамо-гипофизарной области с контрастированием практически во всех случаях позволяет выявлять микроаденомы, которые не видны при использовании всех прочих методов исследования.

**Критерии диагноза.** Основными признаками заболевания (по **Г.А. Мельниченко, 2000**) являются: — клиническая картина — галакторея и/или нарушение менструального цикла и бесплодие у

девушек, бесплодие и /или снижение потенции у юношей;

— стойкая гиперпролактинемия, сниженное выделение *пролактина* при стимулирующих пробах;

— исключение симптоматической гиперпролактинемии, прежде всего при гипотирозе;

— обнаружение тех или иных изменений (микро- и макроаденома, «пустое» турецкое седло) при КТ и МРТ головного мозга.

**Пример диагноза.** Первичная гиперпролактинемия. Микропролактинома гипофиза. Аменорея. Галакторея (+). Гирсутный синдром, умеренно выраженный. Нейроциркуляторная дистония.

**Дифференциальная диагностика.** Гиперпролактинемия является клиническим проявлением значительного числа эндокринных и неэндокринных расстройств. Так, при хронических болезнях печени, а также более чем у половины лиц с хронической почечной недостаточностью, систематически подвергающихся гемодиализу, нередко выявляется гиперпролактинемия.

Ложная галакторея может быть симптомом рака молочной железы, наблюдаться при папилломатозе молочных протоков, а также у девушек, часто стимулирующих свои молочные железы.

Особенно сложна дифференциальная диагностика между стертыми и симптоматическими формами гиперпролактинемического синдрома, а также нечетко очерченными и малоизвестными клиническими синдромами. При них галакторея может развиваться даже на фоне нормальной продукции *пролактина*, а ее коррекция не изменяет течения основного заболевания и не улучшает состояние больных (Мельниченко Г.А., 2000).

Причиной галактореи могут быть различные супраселлярные опухоли (краниофарингиома, глиома и пр.), базальный туберозный менингит, саркоидоз, болезнь Хенда-Крисчена-Шюллера, травмы основания черепа с эмболией гипоталамической области, прием гормональных контрацептивов, которые содержат избыток эстрогенов (более 35 мкг *этинил-эстрадиола*).

Нередко гиперпролактинемия является симптомом «пустого турецкого седла». Для него характерны следующие признаки (в порядке убывания их частоты): галакторея (характерно ее непостоянство), относительная редкость вторичного бесплодия (фертильность обычно сохранена), аменорея, первичное бесплодие, головная боль, сексуальные расстройства, слабость, утомляемость, головокружения, повышение артериального давления, кардиалгии, отеки, выпадение волос, могут быть желудочно-кишечные расстройства (Дедов И.И., Дедов В.И., 1992).

Само исследование уровня *пролактина* в сыворотке крови имеет дифференциально-диагностическое значение. Значительное повышение уровня *пролактина* в крови (более 200 мкг/л) наблюдается чаще всего при пролактиномах. Во всех случаях дифференциальной диагностики пролактиномы важно определять суточную секрецию *пролактина*, так как повышенная его секреция при пролактиноме в течение суток наблюдается постоянно.

Сочетание ожирения с ускоренным ростом у подростков служит основанием для поиска гиперпролактинемии. У детей и подростков с патологической триадой — «гиперпролактинемия, ожирение и/или ускоренный рост» — органические изменения гипофиза (аденомы) выявляются в каждом шестом случае (Цветкова Н.И. с соавт., 2001).

Гиперпролактинемия нередко (до 40 %) наблюдается и у девушек с ожирением с розовыми стриями (Куликова Л.В. с соавт., 1992). Проведенное нами, совместно с М.Ю. Сабельниковой (2002), исследований девушек-подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода также выявило у них значительные колебания уровня *пролактина* в крови — от 144 до 850 мкМЕ/л. Более высоким значения *пролактина* соответствовали более высокие показатели *тиротропно-го гормона*, свидетельствующие о гипофункции щитовидной железы. Удалось отметить, что нарушения менструальной функции у таких девушек-подростков наблюдались не только при повышении, но и при понижении уровня *пролактина* в крови относительно средних его значений. Однако более высоким уровням *пролактина* соответствовали более частые нарушения менструального цикла (Строев Ю.И. с соавт., 2003).

Во всех случаях аутоиммунного тиреоидита у подростков возникает гиперпролактинемия, обусловленная закономерно наступающим гипотирозом (Цветкова Н.И. с соавт., 2001).

Синдром поликистозных яичников сопровождается гиперпродукцией надпочечникового *тестостерона*, что сочетается с повышением в крови *дегидроэпиандростерона* и сопровождается гиперпролактинемией.

Изредка гиперпролактинемия с галактореей наблюдается у лиц с первичным гипокортицизмом.

У больных с другими опухолями гипофиза, а также при опухолях гипоталамической области (краниофарингиомах) отсутствует ночной пик подъема уровня *пролактина* в крови.

При других опухолях гипофизарно-гипоталамической области внутривенное введение *тиролиберина* не повышает концентрации *пролактина*, как в норме или у подростков с пролактиномой.

Наконец, дифференциально-диагностическое значение имеет лекарственная терапия гиперпролактинемия

с помощью агонистов дофамина. Так, уменьшение размеров аденомы при лечении этими препаратами наблюдается только при пролактиноме.

**Исходы заболевания и прогноз.** Буквально до середины XX века пролактинома считалась неизлечимой. Моноглетные (более 5 лет) наблюдения показали, что при современных методах лечения пролактином прогноз для жизни подростков относительно благоприятный. Симптомы внутричерепной компрессии при этом развиваются редко. Обычно восстанавливается и сохраняется фертильность. Восстанавливается и суточный ритм секреции *пролактина*. Эффект может наступить уже через 1-1,5 месяца от начала лечения. Но регресс размеров опухоли происходит гораздо позже. Полная стабилизация патологического процесса наблюдается всего у 5-10 % больных. Однако у некоторых больных эффект терапии с нормализацией продукции *пролактина* наступает лишь спустя годы упорного лечения.

Вследствие больших размеров пролактином мужчины с таким заболеванием лечению агонистами дофамина поддаются плохо. Поэтому их принято лечить хирургическим или лучевым методами. При макропролактиномах постоянно существует риск их роста с вовлечение в процесс параселлярных структур (Дзеранова Л.К., 1999). Примерно в 1/5 случаев в пролактиноме происходит кровоизлияние (апоплексия пролактиномы), при этом может внезапно ухудшаться зрение, так как наступает усиление симптомов внутричерепной компрессии с неврологической симптоматикой. При макропролактиноме вследствие недостаточности кровоснабжения ее центральной части может развиться инфаркт опухоли с некрозом.

Микроаденомы менее 10 мм в диаметре иногда способны к спонтанному уменьшению. Рост их неинвазивный.

Самопроизвольные выкидыши наблюдаются почти у каждой пятой женщины с микропролактиномой.

При длительном гиперпролактинемическом анамнезе у мужчин и женщин может развиваться остеопороз с остеалгиями.

У части больных подростков при лечении агонистами дофамина возникают тошнота, рвота, головокружение, ортостатические коллапсы, сонливость, головные боли, запоры, двигательное возбуждение, сухость во рту, дискинезия желчевыводящих путей. Возможны аллергические кожные реакции. Изредка наблюдается синдром Рейно.

После операции — аденомэктомии — прогноз гиперпролактинемического синдрома зависит от объема хирургического вмешательства. При макроаденомах тотальная гипопизотомия приводит к пангипопитуитаризму с последующей пожизненной заместительной

коррекцией наступающих гормональных расстройств *тироидными гормонами, глюкокортикоидами, половыми гормонами.*

При использовании современных методов микрохирургии под контролем МРТ появилась возможность более экономных операций на гипофизе, что значительно улучшает послеоперационный прогноз. Обычно после удаления микропролактиномы нормализация продукции *пролактина* восстанавливается у 60-90 % оперированных, а после удаления макропролактиномы — лишь у 2-40 %. У девушек через 6-8 недель может восстановиться менструальный цикл. В дальнейшем нарушения менструального цикла бывают связаны, как правило, со стрессами.

**Лечение.** Лечение определяется причиной гиперпролактинемии. Цель лечения заключается в снижении и в нормализации продукции *пролактина* и в устранении проявлений гипогонадизма.

Необходимо стремиться к уменьшению размеров аденомы и к восстановлению функции черепно-мозговых нервов (особенно зрительного нерва).

На сегодня медикаментозное лечение синдрома агонистами дофамина является методом выбора. Используются *леводопа (допар)* по 0,5 г в сутки, *парлодел (бромокриптин)* по 2,5 мг 2-3 раза в сутки, *лизурид* — по 0,2-1,6 мг в сутки, *лерготил* — 6 мг в сутки, антагонист гистамина и серотонина — *перитол (ципрогептадин)* — от 6 до 10-12 мг в сутки и др.

Лучшим препаратом из перечисленных считается алкалоид спорыньи — *парлодел*. Однако у части больных к нему возникает резистентность. Увеличение доз *парлодела* приводит к нежелательным побочным эффектам — болям в животе, запорам, головным болям, возможны галлюцинации, нарушения периферического кровообращения (вазоспазм по типу синдрома Рейно).

Лечение *парлоделом* приводит к замедлению роста пролактиномы и к ее регрессу, в том числе при синдроме «пустого турецкого седла». В последние годы получен *пролонгированный парлодел*, который применяется внутримышечно по 50-200 мг 1 раз в месяц.

Опыт показывает, что *парлодел* может восстанавливать репродуктивную функцию даже у больным с макропролактиномами.

При непереносимости *парлодела* используют другие алкалоиды спорыньи — *достинекс (каберголин)*, *метэрголин*, *лисенил* и др.

Новые селективные агонисты дофамина существенно расширили возможности консервативной терапии микропролактином (Каширина Е.П., Брызгалина С.М., 2003).

*Достинекс (каберголин)* обладает выраженным и длительным гипопролактинемическим эффектом. Сниже-

ние уровня *пролактина* после его приема начинается через 3 часа и может продолжаться в течение 7-28 дней. Поэтому его можно применять 1-2 раза в неделю или даже реже. Прием пищи не влияет на усвоение препарата. На фоне *достинекса* галакторея исчезает практически у всех пациентов. Значительно уменьшаются размеры пролактиномы. Устойчивое подавление продукции *пролактина* сохраняется на протяжении 3-6 месяцев после его отмены. Нельзя назначать *достинекс* одновременно с психотропными средствами, а также при после родовых психозах. Если после лечения *достинексом* восстанавливается нормальный менструальный цикл, то за месяц до предполагаемого зачатия препарат не принимается. Перед назначением *достинекса* желательно провести тест на беременность. Если на фоне лечения *достинексом* возникает беременность, то лечение *достинексом* необходимо прекратить.

В России получен новый препарат — *абергин*, состоящий из двух изомеров *бромокриптина*. Он обладает более длительной способностью подавлять продукцию *пролактина*, а также выраженной нейротропной активностью. Препарат лучше переносится, чем парлодел, и почти не обладает гипотензивным действием. Он эффективен не только при изолированных пролактиномах, но и при смешанных опухолях гипофиза — соматотропиномах-пролактиномах, при склерокистозе яичников, при ановуляторных циклах, а также для подавления лактации и ее профилактики в целях уменьшения болей в молочных железах, которые возникают у некоторых девушек во время месячных.

В последние годы используется препарат, не имеющий отношения к алкалоидам спорыньи, который относится к *дофаминовым D2-агонистам*, — *норпролак*. Он используется в дозах 0,05-0,175 мг в день однократно. *Норпролак* подавляет в основном продукцию *пролактина*, не оказывая особого влияния на продукцию других гормонов аденогипофиза. Но он может также нормализовать секрецию *гонадотропинов*.

Если гиперсекреция *пролактина* связана с гипотирозом различного происхождения, то часто для нормализации его секреции бывает достаточно терапии гипотироза *тироидными гормонами* (*левотироксин*, *эутирокс*, *тиреотом*). Терапия тироидными гормонами гипотироза не только нормализует секрецию *пролактина*, но и ликвидирует галакторею (в том случае, если пролактинемия была функциональной). Обычно это приводит к нормализации продукции *гонадотропинов* и к восстановлению менструального цикла, а также — фертильности. При наличии пролактиномы лечение только *тироидными гормонами*, по нашему впечатлению, эффекта не дает. Поэтому в таких случаях приходится параллельно применять *агонисты дофамина* — *бромокриптин*, *достинекс* и др. в адекватных дозах.

*При наступлении беременности лечение агонистами дофамина необходимо прекратить.* При беременности пролактиномы не отличаются выраженным ростом. При макропролактиномах размером 7-10 мм лечение *парлоделом* проводится перед планируемым зачатием в течение 1 года.

Если у беременных женщин с пролактиномой возникает нарушение зрения (хиазмальный синдром), то при положительном эффекте *парлодела* или *бромокриптина* лечение ими следует продолжать до наступления родов.

При консервативном лечении синдрома гиперпролактинемии каждые 2-3 года на 2-3 месяца следует под контролем уровня *пролактина* в сыворотке крови прерывать лечение для получения представления о стабилизации процесса и для решения вопроса о дальнейшем лечении.

Если макропролактинома разрушает турецкое седло (что доказывается рентгенологически), если при ее суп-раселлярном росте возникает компрессия на хиазму с прогрессирующим нарушением зрения, а также при неэффективности консервативной терапии возникают показания к хирургическому или лучевому удалению пролактиномы. Хирургическое удаление макропролактиномы производится путем транссфеноидального доступа.

В настоящее время разработаны методы хирургического лечения гиперпролактинемии даже на стадии только гиперфункции клеток пролактотрофов аденогипофиза.

*Радиотерапия* в виде протонового пучка или гамматерапии используется при недостаточной эффективности *агонистов дофамина*, а также в качестве дополнительного метода после гипотизэктомии.

М.И. Балаболкин и Э.И. Кандель (1998) получили эффект от деструкции пролактиномы с помощью *криохирургии*.

При ятрогенной гиперпролактинемии, связанной с приемом каких-либо препаратов, лечение этими препаратами необходимо срочно прекратить. Обычно при лекарственной гиперпролактинемии через 1-1,5 месяца галакторея исчезает, а нарушенный менструальный цикл восстанавливается.

*Профилактика.* Профилактика первичной идиопатической пролактиномы, как и других опухолей, проблематична. Детей и подростков необходимо оберегать от черепно-мозговых и прочих травм, в том числе от психотравм (от стрессов). Следует избегать злоупотребления сотовыми телефонами, воздействием ионизирующих излучений, СВЧ-полей.

Раннее начало у подростков половой жизни нецелесообразно. Важна профилактика среди подростков наркоманий, особенно опиоидных. Не желательно подросткам злоупотребление лекарствами, способствующими повышению продукции *пролактина* (*транквилизаторы*, *антидепрессанты*, *нейролептики*, *H<sub>2</sub>-блокаторы*).

ры, блокаторы кальциевых каналов), а также гормональными противозачаточными средствами.

Очень важна профилактика заболеваний щитовидной железы. Раннее выявление аутоиммунного тиреоидита и его лечение в целях предупреждения гипотироза способствует предотвращению гиперпролактинемии и ее последствий. В связи с этим во всех случаях аутоиммунного тиреоидита необходимо обследование подростков на содержание в сыворотке крови *пролактина*.

В связи с опасностью роста пролактиномы во время беременности зачатие можно допускать только после длительного (не менее года) лечения *парлоделом*.

*Диспансеризация.* Диспансерная группа — Д-3.

При пролактиноме показано постоянное наблюдение подростка эндокринологом, даже после успешного консервативного, оперативного или лучевого лечения. Кроме этого, их должны наблюдать офтальмолог (нейроофтальмолог), невропатолог и, конечно, гинеколог-эндокринолог.

С эндокринологического учета они не снимаются.

Перед каждым посещением эндокринолога необходимо, кроме *пролактина*, исследовать уровень других гипофизарных гормонов.

Если гиперпролактинемия обусловлена гипотирозом в исходе аутоиммунного тиреоидита, то в целях профилактики трансформации функциональной гиперпролактинемии в органическую лечение *синтетическими тиреоидными гормонами* следует проводить пожизненно.

*Вопросы экспертизы.* Группа здоровья — 5.

Подростков с гиперпролактинемическим синдромом необходимо оберегать от травм и психо-эмоциональных перегрузок. Поэтому их необходимо освободить от уроков физкультуры, от массовых мероприятий. Показана лечебная физкультура.

Вопрос об освобождении от переводных и выпускных школьных экзаменов решается индивидуально, в зависимости от причины гиперпролактинемии (транзиторная или стабильная, вследствие опухоли гипофиза — пролактиномы).

Запрещается работа с профессиональными вредностями, вибрацией, ионизирующими излучениями, с токами высокой частоты.

Так как у юношей синдром гиперпролактинемии чаще обусловлен пролактиномой, то при подтверждении диагноза пролактиномы к службе в армии они не годны. В других случаях вопрос службе в армии решается индивидуально. К приему в военно-учебные заведения такие подростки не годны.

## НЕЙРОГЕННЫЕ АНОРЕКСИЯ И БУЛИМИЯ

*Определение.* Нейрогенная анорексия — гипоталамическое расстройство, ведущее к нарушению пищевого

гомеостаза, патологическому пищевому поведению, к отказу от пищи и к уменьшению веса тела до состояния кахексии.

*Синонимы:* неврогенная анорексия, нервная анорексия, анорексия менталис, постпубертатное истощение, анорексия нервоза (аногехия nervosa).

По современным представлениям, нейрогенные анорексия и булимия могут быть фазами одной болезни.

В отличие от анорексии, при нейрогенной булимии **вес** держится в норме или слегка понижен. В отличие от других форм булимии, приступы повышенного аппетита чередуются с периодами отказа от еды и попытками «чисток».

*Распространение.* Нейрогенная анорексия — болезнь юных девушек и молодых женщин. 95 % больных нейрогенной анорексией — женского пола, и у 80% болезнь наступает в первые 7 лет после прихода месячных. Болеют, как правило, представительницы образованных слоев населения — в колледжах США частота недуга достигает 1 %, тогда как среднепопуляционная встречаемость не превышает 3,27:100000.

Подростковые психологи отмечают тревожную тенденцию учащения заболевания по мере торжества в mass media нового идеала женской красоты и социальности, близкого к «типу будущего» по **П. Матесу (Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 1999,2001)**. В 80-х годах XX века за 10 лет частота нейрогенной анорексии выросла в 6,5 раза! Среди подростков анорексия наблюдается в 0,5-1 % случаев, новые случаи заболевания в возрасте 15-19 лет составляют 5-10:100000 населения (**Мукоз М.Т., Аргенте Н., 2002**). Заболевание свойственно девочкам-подросткам, реже—юношам. Чаще оно встречается у девушек в возрасте от 14 до 17 лет. Отношение численности больных юношей и девушек, как 1: 7-25. Частота — 1 % от девушек **16-18 лет (Т.Е. Чазова, 1991)**. В России нейрогенная анорексия часто встречается среди учащихся балетных школ и среди студентов высших учебных заведений.

*Нейрогенная булимия* встречается в несколько **раз** чаще, чем нейрогенная анорексия. Оба расстройства протекают у мужчин тяжелее, чем у женщин. В развитых странах не менее 10 % населения испытывали хотя бы лёгкие формы нейрогенной булимии.

*Этиология.* Нейрогенная (психогенная) анорексия — одно из самых загадочных заболеваний, поражающее преимущественно подростков и провоцирующее эндогенное голодание.

Это — классическое психосоматическое (иногда — первично-психическое) заболевание с тяжелым нарушением аппетита (анорексия), резким истощением и вторичной соматической и эндокринной **симптоматикой**.



Случаи нейрогенной анорексии всегда привлекали не только медицинское, но и повышенное общественное внимание. Несомненно, описанные в истории голодовки духовных подвижниц, аскетов и столпников, отказывавшихся от приема пищи, в ряде случаев представляли собой патологическое пищевое поведение больных нейрогенной анорексией.

Впервые научное описание заболевания у 18-летней пациентки дал английский врач XVII века Мортон. Много позже Уильям Галл (1874) предложил термин «anorexia nervosa».

Фотография истощённой больной с нейрогенной анорексией, впервые опубликованная в 1913 г. М. Симмондсом, стала одной из самых часто воспроизводимых медицинских иллюстраций (рис. 39). К несчастью, из-за редакционной ошибки, некритически воспроизведенной многими последующими руководствами, это фото фигурировало для десятков поколений студентов-медиков как пример совершенно другого заболевания — пангипопитуитаризма, при котором на деле нет истощения, если не присутствует параллельное поражение гипоталамуса.

Нередко начало заболевания связано с конфликтными ситуациями, иногда оно обусловлено повышенным весом больных, отношением его к пище, модными поветриями. Так, известны случаи подражания эталону модной «красоты» — английской манекенщице Твигги, прославившейся необычайной худобой, в результате чего медицина приобрела во всем мире сотни тысяч девушек-подростков, больных нейрогенной

анорексией, причем в ряде случаев с летальным исходом от некупирующегося истощения.

В последнее время в связи с введением в практику таких методов исследования, как КТ и МРТ головного мозга, при нервной анорексии все чаще стали выявлять органические изменения гипоталамо-гипофизарной области, в частности, микроаденомы гипофиза, «пустое турецкое седло» и др. (Строев Ю.И., Карповская Е.Б. 1998).

Обычно болеют эмоционально неустойчивые подростки с живым интеллектом, артистическими склонностями. Заболевание чаще вызывается конфликтами с окружающей средой и внутрисемейными неурядицами. Время проявления заболевания охватывает период физического созревания и не обязательно совпадает с психическим и социальным созреванием.

Заболевание проявляется резким снижением массы тела (не менее чем на 25 % от исходной), аменореей, поведенческими нарушениями.

К нейрогенной анорексии существует полигенная наследственная предрасположенность (среди однояйцевых близнецов индекс конкордантности в 5 раз выше). Определённый модус воспитания, вырабатывающий повышенное чувство долга и ориентирующий больше на соответствие определённому внешнему стандарту или примеру, чем на самоактуализацию, способствует проявлению заболевания. Фактором риска может явиться психоэмоциональный стресс, порождённый, в частности, исходно повышенной массой тела и подростковым кризисом самооценки.

**Патогенез.** Болезнь в большинстве случаев считают следствием вторичных психических и первичных эндокринно-метаболических нарушений.

Основные проявления связаны с половым и физическим созреванием. В основе патогенеза нейрогенной анорексии лежат нейроэндокринные нарушения. Столь самоуничтожающая страсть к похуданию не может возникнуть без участия гипоталамических механизмов. Ведь подбугорье — это отдел мозга, порождающий страсти. Подростки одинакового роста могут иметь разную массу тела. Массу тела можно изменять произвольно, что подвержено в значительной степени влиянию моды. У девочек во время максимального пубертатного ускорения роста прекращается отложение подкожного жира, что свойственно началу пубертата. Толщина подкожного жирового слоя в большинстве случаев является более точным показателем, чем попытка выразить дефицит массы тела в стандартных отклонениях. Широкий разброс индивидуальных показателей массы тела подростков одного возраста обусловлен прежде всего неодинаковым ожидаемым ростом (зависящим от роста родителей) и различием темпов развития (особенно ко времени пубертатного ускорения роста).

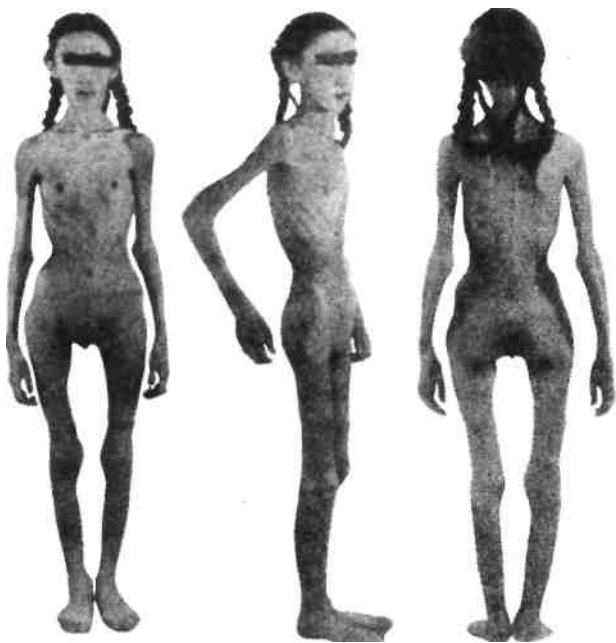


Рис. 39. Нейрогенная анорексия (по М. Симмондсу, 1913) 98

Есть точка зрения, что полипептидный цитокин — интерлейкин-1, продуцируемый активированными клетками макрофагальной линии, включая элементы микроглии, стимулирует освобождение гипоталамического *кортиколиберина*, который в свою очередь оказывает центральное действие на мозг, вызывая уменьшение поглощения пищи. Это позволяет представить связь между иммунной и нейроэндокринной системами и механизм, приводящий к анорексии, посредством активации иммунной системы в результате иммунологических изменений при острых инфекциях. Инфекционный индекс при нейрогенной анорексии значительно превышает таковой в контрольной группе. Однако в ткани мозга специфических изменений при этом не обнаруживают.

В формировании пищевого поведения известно участие гипоталамуса, миндалин и лимбических структур. Так, при разрушении миндалин возникает исчезновение пищевых предпочтений, то есть еда теряет положительные эмоциональные корреляты (**Гайтон А.**, 1989). **В.Ю. Шанин** (1996) считает, что нейрогенная анорексия связана с застойным возбуждением, охватывающим вентромедиальное ядро гипоталамуса. **Д.А. Дроуссман** (1987) указывает при нейрогенной анорексии на изменение метаболизма *андрогенов* с избыточной продукцией *этиохолоналона* вместо *тестостерона*. *Этиохолоналон* известен как активатор катаболических процессов, ответа острой фазы и метаболической мобилизации при лихорадке.

При нейрогенной анорексии снижена продукция *эстрогенов*, что со временем вызывает остеопороз (см. стр. 260).

Обнаруживается значительное повышение уровня натрийуретического гормона предсердий, так как предсердный натрийуретический пептид вызывает постоянную потерю натрия и, следовательно, воды, что является одной из причин снижения массы тела. А это приводит к снижению активности системы «ренин-ангиотензин-альдостерон», что является причиной гипотонии. Однако предсердный натрийуретический гормон приводит к повышенной экскреции кальция.

Последнее является причиной судорог, которые часто обнаруживаются у больных анорексией.

Наиболее интересной особенностью гормональной регуляции при нейрогенной анорексии считается обнаруженная у значительного числа пациенток с этим диагнозом аномально высокая концентрация в крови *кахексина*. Считается, что *кахексин* может вырабатываться мононуклеарами, адипоцитами и, возможно, опухолями глиального происхождения (см. клинический пример ниже).

Хотя при тяжелой нейрогенной анорексии наблюдается гиполептинемия, о роли *лептина* в патогенезе нейрогенной анорексии пока нет единого мнения (**Чернихова Е.А.**, 2000; **Каландра С.** с соавт., 2003).

В спинномозговой жидкости больных нейрогенной анорексией отмечается повышенная концентрация аппетитаподавляющего гормона *холецистокинина*. Так или иначе, но история изучения патогенеза заболевания показывает, что за психическими симптомами стоят вполне материальные патохимические механизмы, связанные преимущественно с патологией гипоталамуса.

Для нейрогенной анорексии характерна аменорея, обусловленная снижением *лютеинизирующего* и *фолликулостимулирующего* гормонов с утратой пульсирующего характера секреции *лютеинизирующего* гормона. Содержание *тироксина* незначительно снижено, содержание *трийодтиронина* резко снижено. Уровень *кортизола* повышен. Экскреция *17-КС* снижена.

Изменения гипоталамуса при нервной анорексии вторичны по отношению к ней и к снижению массы тела. Несмотря на повышение уровня *кортизола* как общего, так и свободного, не бывает клиники гиперкортицизма. По-видимому, возникает тканевая резистентность к *кортизолу*. Избыток *кортизола* может играть роль в развитии остеопороза, при этом падает поглощение кальция и фосфатов (**Коркина М.В.**, 1998). Повышение продукции *гормона роста* обусловлено резким уменьшением подвоза белков.

Повышается уровень *тестостерона* надпочечникового происхождения, что связывают с уменьшением жировой подкожной ткани, в которой происходит превращение *андрогенов* в *эстрогены* путем их ароматизации.

Стройной системы объяснения механизмов заболевания до сих пор не существует. Предполагается кортико-висцеральный патогенез с основным звеном участия гипоталамуса. При депрессии уровня катехоламинов (в частности, *дофамина*) его количество в гипоталамусе падает, из-за чего возникают функциональные нарушения гипоталамических центров с потерей аппетита. Антидепрессант амитриптилин повышает уровень *норадреналина* в гипоталамусе и приводит больных с депрессией к повышению аппетита и веса.

Таким образом, причина нейрогенной анорексии — в нарушении гипоталамических центров регуляции аппетита, центров регуляции АКТГ-функции гипофиза.

Переход от убежденной сознательной редукции массы тела с помощью диеты к патологическому пубертатному истощению осуществляется незаметно. При этом определить границу, за которой начинается патологический процесс, невозможно. После того, как появляются другие характерные симптомы нейрогенной анорексии, психопатологическая ситуация настолько фиксирована, что вряд ли приходится надеяться на спонтанную ремиссию.

Более мягкой формой того же расстройства, что и нейрогенная анорексия, считается *нейрогенная булимия*. При булимии попытки сбросить вес не характеризуются той степенью самоотречения и фанатизма, как при анорексии. Поэтому через некоторое время соблюдения диеты следует эпизод «запойной еды», когда больные поглощают огромное количество пищи, причём совсем не относящейся к деликатесам. Рекордный уровень ежедневного потребления энергии при этом превышает 50 000 ккал в сутки! После такого пароксизма наступают раскаяние и попытки «очиститься», в том числе с помощью искусственной рвоты и применения слабительных средств и клизм.

Нейрогенная булимия была известна еще древнеримским авторам, оставившим нам описания симпозиев (в нынешнем звучании — *симпозиумов*), на которых объевшиеся пирующие, щекоча себе глотки павлиньими перьями, вызывали искусственную рвоту, после чего пиршество возобновлялось! Интересно, что пировавшие лежа участники симпозиев периодически укладывались на левый бок, так как уже в древности было известно, что в таком положении замедляется продукция желудочного сока, и аппетит снижается.

Среди современных завсегдатаев фуршетов и презентаций описан профессиональный синдром «социального едока», напоминающий мягкую форму булимии. Любил поесть небезызвестный шекспировский Фальстаф, в честь которого названа одна из форм мужского ожирения андроидного (яблочного) типа, которая возникает у кутил-мужчин зрелого возраста — *ожирение Фальстафа*.

С течением времени у больных нейрогенной булимией прогрессирует депрессия, при тяжелой булимии не менее 5-6 % из них предпринимают суицидальные попытки.

Развитию нейрогенной булимии способствуют наследственная предрасположенность и особенности семейного воспитания. В семьях, где существовал культ здоровой еды, а праздники содержали обильное застолье в качестве центрального момента, формируется отношение к еде как к источнику большого биологического и психического удовлетворения, как к чему-то выходящему за рамки обычного насыщения. Статистика указывает на повышение частоты булимии при таком семейном анамнезе.

Нейрогенная булимия связана с особенностями продукции *эндогенных опиатов* после акта еды. Указывается также на дефицит аппетитаподавляющих регуляторов — *серотонина* и *холецистокинина* — в спинномозговой жидкости пациенток на высоте булимического приступа. При нейрогенной булимии, в отличие от анорексии, продукция *лютеинизирующего гормона* в ответ на *люлиберин* и секреция *пролактина* повыше-

ны, половая функция более чем у половины больных сохранена. При нейрогенной булимии наиболее интересной особенностью гормональной регуляции может оказаться гиперпродукция *нейропептида Y* — стимулятора пищевого поведения (Фостер Д.У., 1994). В целом эта **фор-**ма расстройства пищевого поведения протекает более благоприятно, чем нейрогенная анорексия.

По-видимому, при нейрогенной анорексии пациента следуют избранной программе поведения, находясь в относительной гармонии с собой, а при нейрогенной булимии — налицо конфликт поведенческих программ, порождающий психопатогенные последствия.

*Клиника.* Основные жалобы у больных нейрогенной анорексией — на слабость, обмороки.

Всегда присутствуют практически постоянные жалобы на боли в животе, зябкость. Нередко больные предпочитают, чтобы пищу им готовил близкий родственник; Больные девушки часто страдают депрессией. Аменорея — ведущий симптом, с которым девушки с анорексией чаще всего обращаются к врачу.

Симптоматика классическая: анорексия, падение массы тела, запоры, нарушения менструального цикла, рвота (обычно скрываемая). Она появляется тогда, когда масса тела снижается более чем на 25 % от исходной.

Клиника складывается из трех синдромов:

- 1) *изменения психики с отказом от пищи;*
- 2) *изменения внутренних органов;*
- 3) *эндокринные и лабораторные изменения.*

Всегда налицо имеются вторичные проявления белкового голодания — гипопроотеинемия, анемия. Нарастает гипотермия. Злоупотребление слабительными и искусственной рвотой (втайне от окружающих!) после каждого приема пищи приводит к нарастанию истощения. Могут возникать голодные отеки, в основном — на нижних конечностях. Внешний вид таких больных представлен на рис. 40,41.

Практически всегда наблюдается желтушность кожных покровов, слизистых (кроме всегда голубых склер!), что обусловлено накоплением в организме растительных красителей — каротинов. Может наблюдаться тотальная алопеция. На теле обычно имеются пушковые волосы («лануго»).

На ЭКГ выявляется снижение амплитуды зубцов. Развивается гипотония. Нередки ортостатические коллапсы, нарушения ритма сердца, иногда при ультразвукографии сердца обнаруживается пролапс митрального клапана, систолическая и диастолическая дисфункция желудочков. Сердечная недостаточность обусловлена в том числе дистрофией и деструкцией кардиомиоцитов. В результате снижается толерантность к физической нагрузке, несмотря на явную внешнюю гиперреактивность.

У подавляющего большинства больных развивается анацидный гастрит, уменьшается объем желудка, поэтому прием пищи вызывает боль и чувство тяжести в животе. Практически у всех больных выявляются признаки спастического колита, проявляющегося мучительными запорами.

Повышается продукция *альдостерона*, *гормона роста* при нормальном или даже повышенном уровне *кортизола*, при отсутствии нарушений со стороны оси «*кортиколиберин-АКТГ-кортизол*». Гипонатриемия, гипокалиемия и гипохлоремия нарастают из-за рвоты и постоянного приема слабительных. Нередко появляется относительная гипогликемия.

Уменьшается продукция *андрогенов* и оволосение лобка. Значительной атрофии молочных желез не бывает.

Аменорея может быть как следствием гипоталамических процессов, так и результатом недоедания. Гипоталамо-гипофизарные нарушения регуляции овариальной функции являются следствием первично-психического заболевания. Больные внешне напоминают картину вторичного гипогонадизма. Аменорея сохраняется все время, пока масса тела остается низкой. Иногда этому предшествует олигоменорея. Это сопровождается гипогонадизмом и гипогенитализмом. Яичники маленькие, гипотрофичные.

У юношей с нервной анорексией уменьшаются семенники.

В то же время они физически весьма активны и обычно весьма резистентны к седативным средствам.

**Осложнения.** На фоне значительного истощения может развиваться вторичный пангипопитуитаризм. Похудание более чем на 50 % приводит к развитию кахексии. Возможен смертельный исход в коллапсе или в гипогликемии.

Внезапная смерть объясняется набуханием мозга и аритмией из-за электролитных изменений на уровне клеток. Несмотря на сокращение объема циркулирующей крови по отношению к массе тела, наступает гиперволемия.

Всегда развиваются нарушения репродуктивности. В наших наблюдениях (Строев Ю.И. с соавт., 1997) все девушки с нервной анорексией имели аменорею.

Вместе с тем эпизоды рвоты приводят к эзофагиту, фарингиту, аспирационным бронхо-лёгочным нарушениям и даже к *синдрому Маллори-Вейсса* и тяжелым сердечным аритмиям, которые сами по себе могут привести к смертельному исходу.

Тотальный выраженный остеопороз может быть причиной компрессии грудных позвонков, переломов костей таза и др.

Имеется высокая подверженность острым инфекциям и даже сепсису. Инфекционный индекс при нервной анорексии составляет 4,6, а в контрольной группе—3,2.



Рис.40. Нейрогенная анорексия у юноши (по А. Попову, 1968)

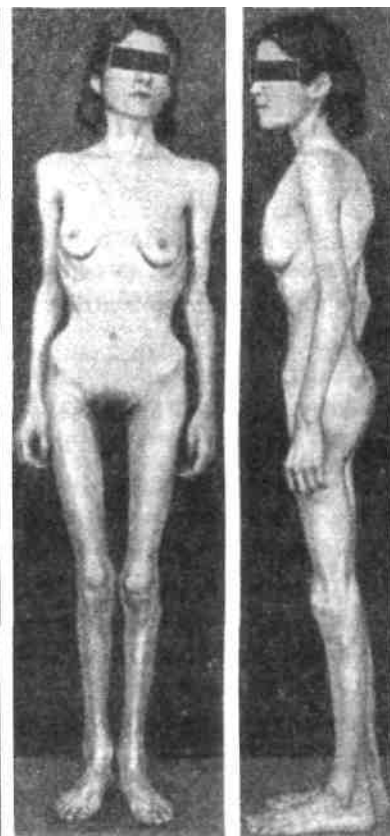


Рис. 41. Нейрогенная анорексия у 18-летней девушки (по А. Гроллману, 1969)

**Классификация.** Выделяются следующие периоды нейрогенной анорексии: инициальный, аноректический, кахектический, реконвалесценции.

Первый период— это формирование дисморфомании (недовольство внешностью, стремление к коррекции недостатка). При втором периоде больные худеют на 20-50 %, что приводит их к настоящей кахексии с тяжелыми возможными последствиями. Изредка, при благоприятном исходе (выживание), наступает период реконвалесценции.

**Диагностика.** Основными диагностическими признаками нервной анорексии служат:

- Диморфобия, при которой больные воспринимают собственный вес как повышенный, собственные формы как неизящные и испытывают навязчивое стремление похудеть. Ощущение избыточной массы тела не проходит, а стремление похудеть не исчезает, несмотря на истощение.
- Аменорея (первичная или вторичная). Эндокринной основой этого симптома при нейрогенной анорексии является понижение продукции *гонадотропинов гипофиза* и инфантильная неответственность *аденогипофиза* на *гипоталамический люлиберин*.

- Несмотря на то, что больные хотят есть, они отрицают или преуменьшают такие интерорецептивные ощущения, как голод, утомление, депрессию. Нередко это сопровождается ритуализованными упражнениями «for fitness». Характерной психологической особенностью жертв нервной анорексии является большая зависимость от мнений и оценок окружающих, а также отсутствие уверенности в себе. Внешний вид больных нередко включает проявления каротинемической ложной желтухи. На коже — пушковые волосы.

Все наблюдения отмечают значительное снижение концентрации Тз. Но при этом имеется нормальный уровень ТТГ. Реакция ТТГ на тиролиберин замедленная. В плазме крови повышен уровень холестерина, что объясняют снижением функции щитовидной железы. СТГ повышается, но симптомов гигантизма или акромегалии не бывает. Очевидно, падает продукция соматомединов — посредников анаболического влияния СТГ, что, возможно, вызвано повышением в крови больных нейрогенной анорексией концентрации кортизола. Критерии диагноза. Возникновение заболевания в периоде пубертата, достаточно высокий интеллект, демонстративный постоянный отказ от еды, выраженная потеря веса, аменорея, низкий основной обмен при отсутствии внешних признаков гипотироза или микседемы, нормальное оволосение лобка и подмышек, лануговидное оволосение преимущественно спины и лица являются важными признаками подкрепления диагноза.

**Дифференциальный диагноз.** У подростков нет ни одного первичного заболевания желез внутренней секреции, при котором истощение было бы ведущим симптомом. Поэтому, если у даже тучного подростка катастрофически падает вес, это во всех случаях следует рассматривать как довольно серьезный симптом.

Возникающие вторичные изменения гипоталамуса дают повод диагностировать несуществующую эндокринную патологию. Так, уже в дебюте нервной анорексии нормальная продукция ГЗТ сопровождается значительным снижением в крови уровня трийодтиронина, что ведет к гиперлептинемии (Матарезе Дж. с соавт., 2003), повышается продукция СТГ, но без клиники гигантизма или акромегалии, нарастает продукция кортизола и надпочечникового тестостерона, но без внешних признаков гиперкортицизма, что связано, по-видимому, с потерей чувствительности гормональных тканевых рецепторов к тройным гормонам.

Многие черты эндокринно-метаболической картины нейрогенной анорексии совпадают с типовыми изменениями, наблюдаемыми и при других формах голодания (в частности, нарушения тиреоидной и соматотропиновой

анорексии продукция вазопрессина понижена, а не увеличена, как при многих других формах голодания. Молочные железы, даже если они атрофичные, все равно пальпаторно определяются. Нередко имеется апластическая анемия.

При пангипопитуитаризме вес тела не падает так сильно, но работоспособность резко снижена, больные вялы, безынициативны. Кожа обычно алебастровой бледности, не загорает. Молочные железы пальпаторно вообще не определяются. Нередко бывает апластическая анемия.

Лица с анорексией обычно активны, оволосение при анорексии сохранено, при пангипопитуитаризме оно может исчезать. Высокая толерантность к инсулину при пангипопитуитаризме отсутствует.

При анорексии все эндокринные отклонения после восстановления веса нормализуются, а при пангипопитуитаризме требуется пожизненная заместительная гормональная терапия, отказ от которой приводит к смерти от вторичного хронического гипокортицизма. Заболевания необходимо дифференцировать от ши-

зофрении с аноректическим синдромом, от депрессий, поэтому больных нейрогенной анорексией должен обязательно осматривать психиатр.

**Лечение.** Нейрогенная анорексия — прежде всего не только эндокринная, но и психиатрическая проблема. Поэтому при лечении таких больных целесообразно придерживаться следующих принципов:

- 1) изоляция в стационарных условиях с исключением с окружающими и в особенности с родственниками;
- 2) прогрессивное увеличение пищевого режима
- 3) психотерапия.

Проводится комплексная терапия, направленная на нормализацию жизнедеятельности организма. Диетическое лечение проводится крайне осторожно, начиная с легко усвояемых продуктов, не предъявляющих к организму высоких требований при их усвоении (соки). Лечение должно проводиться психиатрами или по согласованию с ними. Можно добавлять седативные средства, витамины, амитриптилин (с осторожностью!)] Иногда приходится кормить больных через зонд.

На первом этапе основное внимание уделяется коррекции нарушений сердечно-сосудистой системы. Особая осторожность требуется при внутривенных инфузиях, так как от дисэлектролитических нарушений может наступить летальный исход.

Вопрос о целесообразности коррекции гормональных сдвигов до сих пор не решен.

Инсулин, который традиционно, по старинке, вводится «для аппетита», нужно использовать крайне осторожно ввиду опасности внезапного развития у больных ней-

рогенной анорексией летальной гипогликемической комы.

**Исходы заболевания и прогноз.** Прогноз остается не вполне удовлетворительным.

Результаты лечения могут быть благоприятными, но они достигаются с большим трудом, в течение длительного времени и требуют от врача большого («ангельского») терпения. Не редки рецидивы, особенно у девушек-подростков после завершения периода созревания. Интересно, что при нейрогенной анорексии процент суицидальных попыток невелик (до 1%). В дальнейшем могут развиваться тотальная гипопитарная недостаточность, а также шизофрения.

Длительные наблюдения показывают, что и нейрогенная анорексия, и нейрогенная булимия примерно в половине случаев упорно не поддаются терапии. Если и наступает выздоровление (у 64 % больных), то не ранее, чем через 10-12 лет после манифестации заболевания (**Чазова Т.Е.**, 2000). Наступление и полное восстановление овуляторной функции бывает всего у 36-84 % больных нейрогенной анорексией.

Число смертельных исходов колеблется от 2-3 % до 16-20 %. Причины летального исхода — сердечная и дыхательная недостаточность в результате тяжелой кахексии и дистрофии всех внутренних органов, инфекции, сепсиса, некроза кишечника, осложнений терапии. Примером может служить наше наблюдение. Больная Г., 19 лет (и/б № 2247), студентка III курса мединститута. Была обнаружена без сознания возле собственного дома. После внутривенного введения глюкозы пришла в себя и была доставлена в Мариинскую больницу Санкт-Петербурга. Больна с 11 лет. Наблюдалась с диагнозом «гипо-физарный нанизм». После нервного стресса (конфликты в семье) пропал аппетит, стала худеть. С диагнозом «нервная анорексия» в течение 2 лет лечилась в психиатрической клинике транквилизаторами, самостоятельно принимала пищу. В 17-летнем возрасте (костный возраст соответствовал 13 годам) обследовалась в эндокринологическом отделении ИАГ РАМН с диагнозом «гипофизарный нанизм», лечилась соматотропином.

Окончила школу, поступила в мединститут. Училась хорошо, охотно. На занятия ходила с трудом из-за слабости, с помощью однокурсников поднималась по лестнице, постоянно зябла (на кафедре патофизиологии ее усаживали поближе к горячему сушильному шкафу). За 2 месяца до настоящей госпитализации вообще прекратила принимать обычную пищу, пила воду и всего полстакана сока в день.

Поступила в крайне тяжелом состоянии, заторможена. На вопросы едва отвечает, веки опущены. Выраженное истощение на грани кахексии. Кожа

бледная, умеренно влажная. Волосистой покров сохранен. Температура тела нормальная. Кожа и слизистые чистые. Явные признаки инфантилизма, но небольшие молочные железы с железистой тканью определяются. Коленные суставы несколько деформированы. Атрофия мышц. Пульс не прощупывается. АД — 60/20 мм рт.ст. Пульс — 110 уд./мин. Тоны сердца едва прослушиваются. Живот втянут, печень слегка увеличена.

Больная направлена в реанимационное отделение. Получала преднизолон, мезатон, сердечные гликозиды, витамины, аминокровин, препараты кальция. Пришла в себя, жаловалась на одышку.

В клиническом анализе крови: эр. —  $4,0 \times 10^{12}/л$ , гем. — 130 г/л, Ц.П. — 0,88, лейкоц. —  $6,4 \times 10^9/л$ , п. — 23 %, с. — 57%, э. — 1 %, л. — 15 %, м. — 4, СОЭ — 10 мм/ч. Моча — без патологии. Билирубин крови — 8,7 мМ/л, холестерин — 2,6 мМ/л, мочевины — 10, 3 мМ/л, креатинин — 66 мкМ/л, глюкоза — 2,8 мМ/л, кальций — 2,06 мМ/л, калий — 4,6 мМ/л.

В течение трех дней периодически впадала в забытие, пульс едва прощупывался. АД — 50/0 и 60/20 мм рт.ст. Состояние постепенно улучшалось, стала контактной. Жаловалась на головную боль, жажду, боли в животе. Пила кипяченую воду, разведенные виноградный и яблочный соки, затем — цельные в количестве 200-250 мл каждые 3 часа. Появились позывы на стул, который был скудным, но оформленным. Диурез — 400 мл. Заключение психиатра — нервная анорексия как реакция на ситуацию (развод родителей), кахексия.

Состояние продолжало улучшаться. Обмороки исчезли. Стала активной, садится в постели. Гемодинамика стабилизировалась, но тоны сердца очень глухие, маятникообразные. Переведена в эндокринное отделение. Масса тела — 33 кг при росте 146 см (ИМТ — 1,55). На второй день пребывания в отделении внезапно потеряла сознание, появились признаки явной тетании («рука акушера», «конская стопа», «рыбий рот», напряжение брюшных мышц), которые купировались внутривенным введением 10 % кальция хлорида. В сознание не пришла. Вновь переведена в реанимационное отделение, где состояние расценено как агональное. Пульс и АД не определялись. После кардиостимуляции на ЭКГ — редкие комплексы. Несмотря на реанимационные мероприятия (ИВЛ, дефибрилляция и непрямой массаж: сердца), наступила смерть.

На аутопсии после тщательного изучения многочисленных препаратов гипофиза была выявлена опухоль, расцененная как микроаденома гипофиза, фаринома. Обнаружены атрофия миокарда, печени и почек, гипоплазия матки, яичников и молочных же-

лез, нерезко выраженная узелковая гиперплазия коры надпочечников при явлениях умеренного гирсутизма. По заключению патологоанатома (доц. Ю.В. Мам-веев), весьма малые размеры опухоли делали диагноз микроаденомы гипофиза крайне затруднительным.

Таким образом, у подростков с диагнозом «нервная анорексия» необходимо тщательное обследование головного мозга (КТ, МРТ), в частности, гипофиза, так как за этим диагнозом может скрываться серьезная органическая патология гипоталамо-гипофизарной области — опухоли.

**Дифференциальная диагностика.** Частая тщательная диссимуляция больными своего состояния, что приводит к постановке самых разных диагнозов, появление вторичных эндокринных нарушений дают повод для необоснованной терапии нейрогенной анорексии эндокринными препаратами.

Следует дифференцировать *нейрогенную анорексию* от *органических причин* истощения.

*Гипоталамические опухоли* — очень редкая причина истощения. Истощение встречается всего в 18 % случаев гипоталамических заболеваний.

Выраженной потерей массы тела могут сопровождаться *болезнь Аддисона, гипертироз, гипопитуитаризм, хронические интоксикации (фосфор, свинец, мышьяк, окись углерода), хронические инфекции (туберкулез, бруцеллез, ВИЧ-инфекция), опухоли (в том числе при лечении цитостатиками), болезни желудочно-кишечного тракта, клинические синдромы с истощением (прогерия, парциальная прогрессирующая липодистрофия, например, с исчезновением жировых комочков Бита при полной сохранности остальной клетчатки), генерализованная липодистрофия и лепреконизм (синдром Донохью или «синдром эльфа» — наследственная женская патология, характеризуется гипотрофией, маленьким лицом, увеличением молочных желез, клитора и малых половых губ, гипоплазией яичников и островкового аппарата поджелудочной железы, накоплением гликогена и железа в печени).*

*Нейрогенная анорексия* отличается от *первичного пангипопитуитаризма* следующим — отсутствием преждевременного старения, сохранением вторичных половых признаков, отсутствием астении даже на этапе значительного истощения.

Зябкость, запоры, брадикардия, гипотония, бледная, сухая и холодная кожа, чувствительность к низкой температуре, потеря интереса к окружающему могут вызывать подозрение на *гипотироз*. Но при нейрогенной анорексии сохраняется гиперактивность (возможно, это реакция защиты против голода), какой не бывает при гипотирозе.

При *первичном гипотирозе* также не бывает потери веса, а уровень *ТТГ* — повышается.

При нейрогенной анорексии сохранены функциональные резервы гипофизарных *гонадотропинов*, чего не бывает при *болезни Симмондса*.

**Профилактика.** Если в процессе полового созревания масса подростка уменьшается, то это следует расценивать как симптом, внушающий опасение, даже если она вначале была увеличенной.

Многие полагают, что в происхождении нейрогенной анорексии важную роль играет предшествующая психогения — колкие замечания сверстников, преподавателей и родителей по поводу тучности подростков, частые разговоры окружающих взрослых о желании похудеть и пр.

Желательно оберегать подростков от вовлечения их в сомнительные компании, в религиозные секты, изнуряющие себя молитвами и постами и пр.

Нужно создавать в семье хороший моральный климат, взаимоуважение. Не следует посвящать подростка во все семейные неурядицы. Подростки тяжело переживают семейные раздоры, особенно развод родителей.

Не следует устраивать в доме культа еды и наоборот — культивировать бесконечные посты.

**Диспансеризация.** Диспансерная группа — **Д-3**.

Нейрогенная анорексия требует длительного (годами) наблюдения и лечения.

Длительная диспансеризация во многом определяется склонностью подростков с нейрогенной анорексией к рецидивам, также требующим продолжительного наблюдения за больными, к тяжелым психическим заболеваниям (шизофрения), к суицидам.

Поэтому больные подростки нуждаются в постоянном наблюдении психоневрологом, психотерапевтом, эндокринологом, а также в периодических госпитализациях в эндокринологический стационар или в клинику неврозов.

**Вопросы экспертизы.** Группа здоровья — **4** или **5** в зависимости от состояния больного подростка и перспектив к выздоровлению.

Подростки с нейрогенной анорексией обычно сохраняют умственную и физическую работоспособность. Они интеллектуально развиты, могут выполнять привычную работу. Поэтому им показаны различные виды не тяжелого интеллектуального труда. Запрещается работа в предписанном темпе, с профессиональными вредностями, в ночную смену.

Они нуждаются в освобождении от занятий физической культурой. Показана лечебная гимнастика.

К призыву в армию юноши с такой патологией не годны. В военно-учебные заведения не принимаются,

## Патофизиология надпочечных желез

Надпочечники — источник почти 60 стероидных, катехоламиновых и пептидных гормонов. Это единственные производители *глюко-* и *минералокортикоидов*, главные продуценты *андрогенов* в женском организме, основные источники *половых стероидов* перед периодом полового созревания, важнейшие эффекторы стресса — типового неспецифического нейроэндокринного ответа организма на повреждение и угрозу гомеостазу.

Они участвуют также в поставке *прогестинов* и *эстрогенов*, *опиатов*, в конверсии *тироидных гормонов*. Вся человеческая жизнь — от появления на свет до предсмертной агонии — проходит под знаком высочайшей активности этих небольших органов, суммарный вес которых составляет всего лишь около 8 граммов. Не удивительно, что именно их гормоны нашли самое широкое клиничко-фармакологическое применение.

Нарушения функций надпочечников очень распространены. Их суммарная частота превышает 1,5 % населения, а в некоторых регионах оказывается еще выше. Так, среди эскимосов Юпик одна только врожденная гиперплазия коры надпочечников, редкая у представителей других этносов, достигает частоты 1:280.

Патология надпочечников включает не только первичные приобретённые и наследственные нарушения, но и вторичные эндокринопатии вследствие расстройств регуляции роста и функций этих органов.

В данной книге подробное описание истории изучения, структуры и функции надпочечных желёз, а также спектра производимых ими гормонов, вопросы центральной регуляции функций надпочечников со стороны гипоталамо-гипофизарного нейросекреторного аппарата и вегетативной нервной системы, характеристика участия этих органов в стрессе — не освещаются. Они содержатся в ранее вышедшем руководстве (Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 1999, 2001).

Ниже лишь кратко излагаются основные положения, существенные для клинической характеристики болезней надпочечников у подростков.

Надпочечники — органы, корковое вещество которых у взрослых состоит из клубочковой (минералокортикоидной), пучковой (глюкокортикоидной) и сетчатой (андрогенпродуцирующей) зон. У плода и новорожденного существует особая фетальная зона коры надпочечников, исчезающая к подростковому периоду. Моз-

говое вещество надпочечных желёз — параганглии, состоящий из катехоламин-продуцирующих хромаффинных клеток.

Установлено, что надпочечник растёт внутри — с центрипетальной миграцией клеток от капсулы к мозговому веществу. При этом его клетки видоизменяют свою функциональную программу и дифференцировочные характеристики под действием секреторно-митогенных стимуляторов.

Для клубочковой зоны такими основными стимуляторами служат *ангиотензин* //(частично возникающий в самом надпочечнике из печеночного ангиотензиногена под влиянием местного и почечного *ренина*), а также *АКТГ*. Дополнительную роль играют калий-натриевое соотношение, *липотропин*, *меланоцитостимулирующий гормон* и продукты эпифиза.

Для пучковой зоны эта роль безраздельно принадлежит *АКТГ* (*адrenокортикотропину*).

Клетки сетчатой зоны находятся под сочетанным контролем *АКТГ* и — в более слабой степени — *гонадотропинов*, *пролактина* и *нейротензина*.

Секреция мозгового вещества усиливается в ответ на симпатический нервный сигнал (от Th<sub>9</sub>-Th<sub>10</sub>) и, возможно, на некоторые *нейропептиды* (*нейропептид У*). Определённую роль играют местные ростовые *цитокины*, особенно — *фактор роста фибробластов* (Шрейбер В. 1987).

Таким образом, главными гипоталамическими регуляторами надпочечников служат *вазопрессин*, *кортиколиберин* и *ангиотензин*, а аденогипофизарным — *адrenокортикотропин* (*АКТГ*) (рис. 42).

Главный гипоталамо-гипофизарный путь стимуляции коры надпочечников предусматривает участие *адrenокортикотропина* (*АКТГ*), существование которого доказал П.Э. Смит (1926), а выделил в чистом виде П. Белл (1953).

Это — хорошо изученный полипептид (рис. 42). Он не имеет существенных видовых различий в своей биологически эссенциальной части (с 1-го по 24-й аминокислотный остаток), в связи с чем *АКТГ* животного происхождения действует у человека не менее, а иногда — даже более эффективно, чем гомологичный.

Все видовые различия относятся к пептиду с 25-й по 39-ю аминокислоту, который для действия на рецептор не обязателен (Панков Ю.А., 1976; Клонофф Д.К., Карам Дж.Х., 1998).

*АКТГ* и его взаимоотношения с *ПОМК*, а также биологические эффекты и основные закономерности секреции охарактеризованы во многих источниках (Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 1999, 2001).

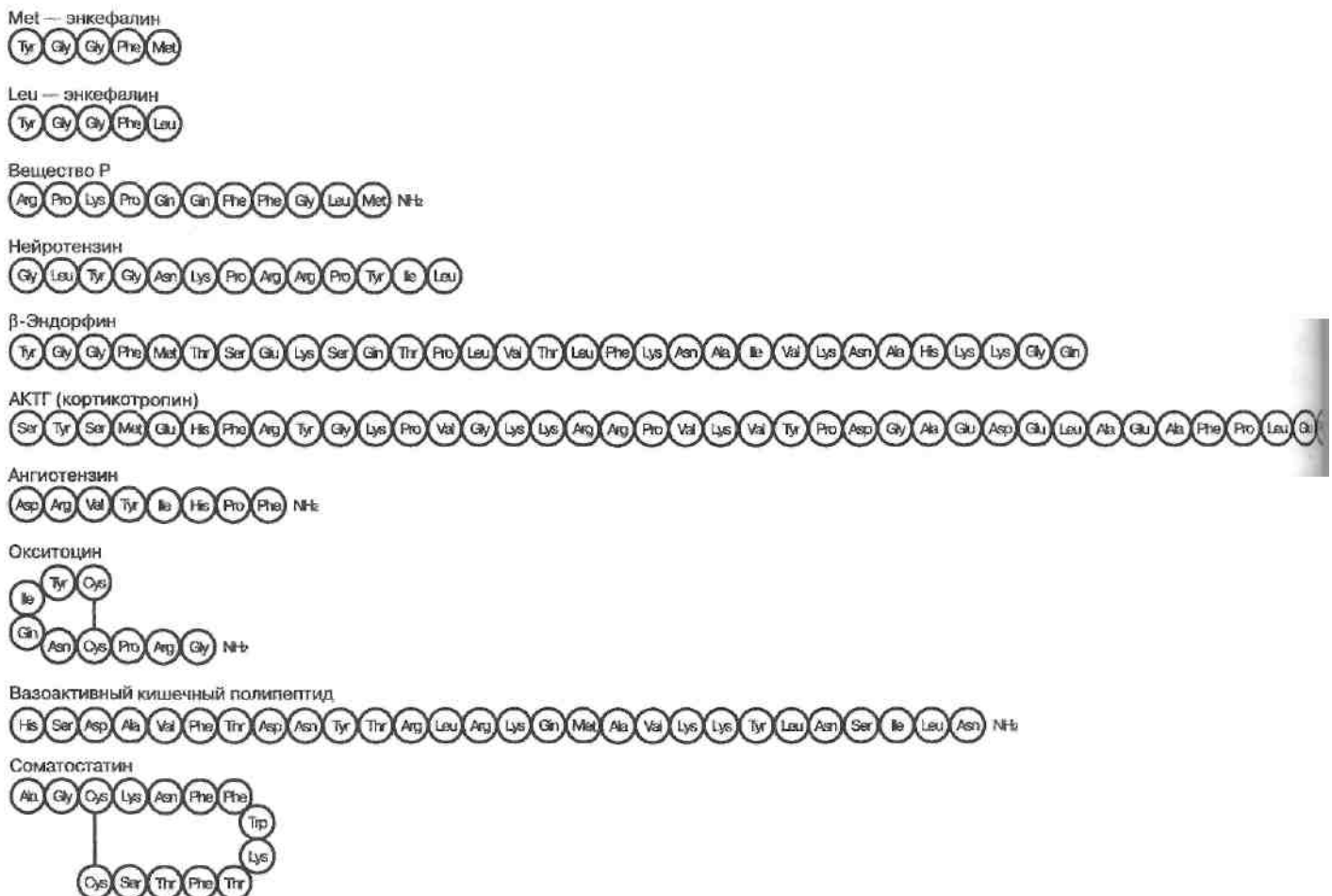


Секреция *АКТГ* стимулируется *кортиколиберин*ом и *вазопрессином*, а также *ангиотензином* //гипоталамуса, холинергическими и серотонинергическими нейронами подбугорья, а ингибируется *опиатами*, ГАМК-эргическими нейронами, и— наиболее сильно — *глюкокортикоидами*. Последние подавляют и продукцию кортиколиберина. Эффект отрицательной обратной связи носит двухфазный характер — процессинг и секреция *АКТГ* подавляется *кортизолом* через глюкокортикоидный рецептор I типа остро, в первые 10 минут, а затем наступает продолжённая фаза подавления продукции всего *ПОМК*, растянутая на несколько часов и опосредованная через II тип глюкокортикоидных рецепторов.

*АКТГ*— короткоживущий гормон и уже через 10 минут его концентрация в плазме снижается более чем наполовину. Однако в кровь секретируется долгоживущий полипрогормон *ПОМК*, который может отщеплять *АКТГ* и другие пептиды впоследствии при его протеоллизе в надпочечниках.

Рецепторы *АКТГ* относятся к типичным представителям семейства, ассоциированного с G-белками. По Л.Д. Гаррену с соавт. (1971), немедленный пострецепторный механизм предусматривает активацию аденилатциклазы и спектра протеинкиназ А, фосфорилирующих белки — участники стероидогенеза.

Это позволяет достичь увеличения выброса и синтеза стероидных гормонов, обращаясь к трансляции-



Ala Аланин  
Arg Аргинин  
Asn Аспарагин  
Asp Аспаргиновая к-та  
Cys Цистеин  
Gln Глутамин  
Glu Глутаминовая к-та  
Gly Глицин  
His Гистидин  
Ile Изолейцин

Leu лейцин  
Lys Лизин  
Met Метионин  
Phe Фенилаланин  
Pro Пролин  
Ser Серин  
Thr Треонин  
Trp Триптофан  
Tyr Тирозин  
Val Валин



онным и посттрансляционным механизмам в течение нескольких минут после воздействия АКТГ на рецептор.

По Р. Фариси с соавт. (1981), важным моментом служит активация фосфатидил-инозитоловых посредников и протеинкиназы С, ответственных за митогенное действие на клетки-мишени.

Наконец, А. Дазо с соавт. (1983) показали, что АКТГ опосредует свои отсроченные эффекты (проявляющиеся 2-4 ч спустя после рецепции) через ключевые белки стероидогенеза, дерепрессирующие транскрипцию определенных ферментов в адренокортикоцитах.

АКТГ очень сильно стимулирует выработку глюкокортикоидов и андрогенов, а также умеренно стимулирует продукцию минералокортикоидов, уступая в этом первые роли ренин-ангиотензиновой системе.

Ангиотензин II — пептидный гормон ренин-ангиотензиновой системы — служит главным митогенным и секреторным стимулятором для клубочковой зоны коры надпочечников и выработки минералокортикоидов. Он может также стимулировать и продукцию глюкокортикоидов, но гораздо слабее (Нассдорфер Г. Дж. с соавт. 1982).

Центральным звеном этой системы служит юстагломерулярный аппарат почек (ЮГА) (рис. 43).

Ренин — гликопротеид, вырабатывается юстагломерулярными клетками, лежащими вблизи плотного пятна (*macula densa*) в стенке афферентных и, в меньшей степени, эфферентных артериол клубочков почек (Бэкстер Дж., 1987; Рейд Я.А., 1998).

Эти клетки тесно связаны с АПУД-системой. Непосредственно они вырабатывают *препроенин*, который переходит в *проренин*, подвергающийся протеолизу, вследствие чего в этих клетках и их паракринном окружении, а также в плазме крови формируется ренин.

Переход *проренина* в ренин заторможен при инсулинозависимом сахарном диабете, что является результатом гликирования прогормона и приводит к нарушению почечного кровотока, способствующему диабетической нефропатии. *Проренин* продуцируется также в печени и мозге. Переход в вертикальное положение усиливает продукцию ренина. На этом основана ортостатическая проба, которая используется в дифференциальной диагностике артериальных гипертензий. Многие простагландины (в частности,  $E_2$ ) усиливают секрецию ренина и ведут к гиперплазии ренинпродуцирующих клеток (*синдром Бартте-*

*Ангиотензиноген* — продуцируемый печенью гликопротеидный препрогормон. Его синтез стимулируют глюкокортикоиды, эстрогены, тироидные гормоны и ангиотензин II. Беременность, некоторые заболевания печени, тиротоксикоз и гиперкортицизм протекают с выраженной гиперангиотензиногенемией.

Под влиянием ренина формируется ангиотензин I — прогормон, лишенный собственной биологической активности (рис. 43).

Ангиотензин I служит субстратом для фермента дипептидил-карбоксипептидазы, известного под условным названием «ангиотензин-конвертаза». Этот фермент эндотелиоцитов и плазмы имеется повсеместно, но наиболее активен на сосудистом ложе лёгких — важный участник протеолиза пептидных прогормонов и гормонов. Он превращает ангиотензин I в октапептидный гормон плазмы крови — ангиотензин II, первый из известных гормонов, не имеющий клетки-источника, а возникающий прямо в плазме.

Ингибиторы ангиотензинконвертазы (каптоприл и его многочисленные аналоги) вошли в широкую клиническую практику как средства против артериальной гипертензии.

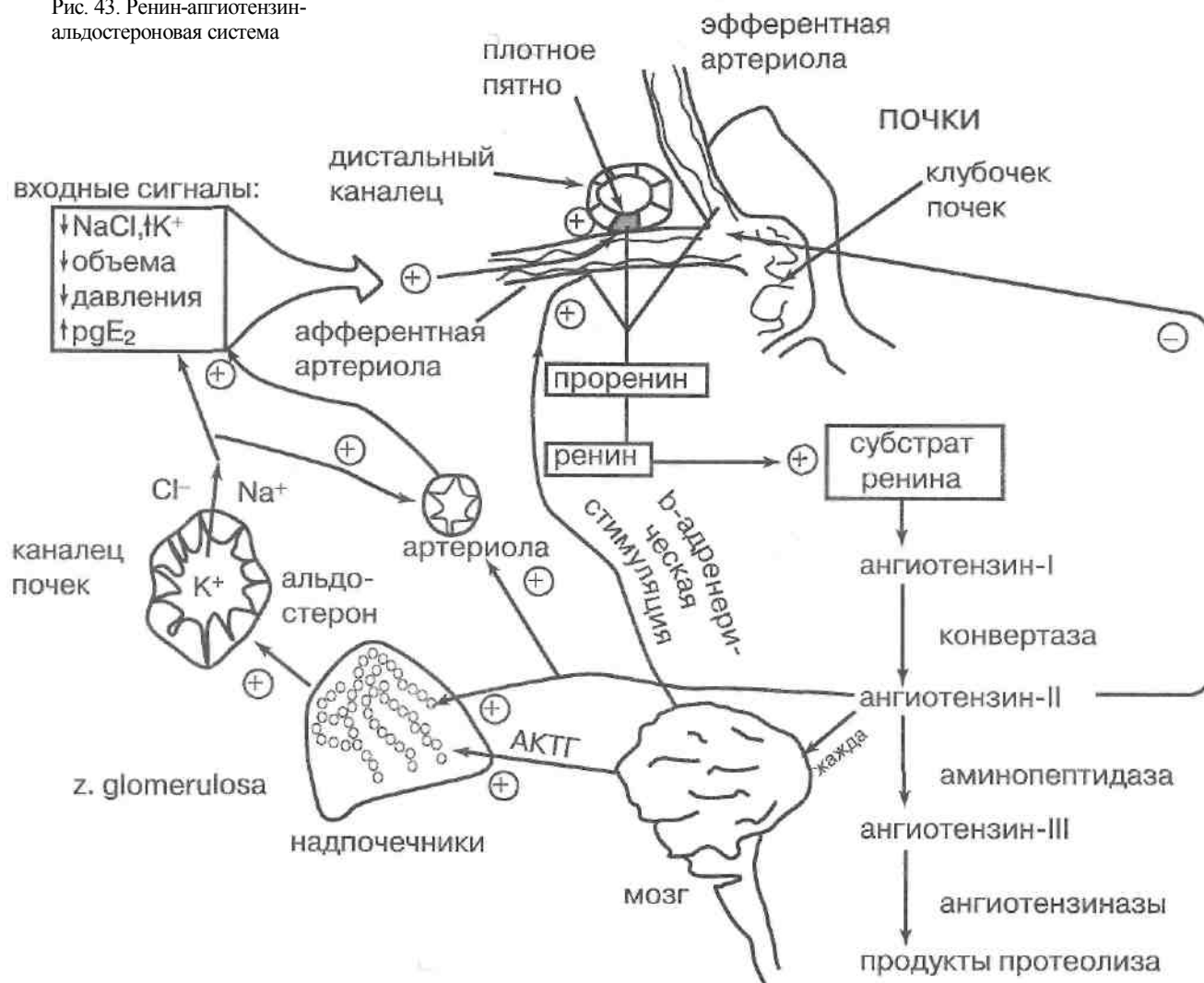
Ангиотензин II — ключевой эффектор в рениновой системе.

Ангиотензин II — мощный вазоконстриктор (в десятки раз активнее нор адреналина). В почках ангиотензин II не только подавляет продукцию ренина, замыкая обратную связь, но и усиливает реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах. Он вызывает сужение почечных сосудов. Ангиотензин II в мозге стимулирует центр жажды и является прямым дипсогеном — провокатором питьевого поведения. Через ангиотензинергические нейроны он усиливает продукцию вазопрессина в гипоталамусе, что способствует выработке АКТГ.

Ангиотензин II — служит тропным гормоном минералокортикоидной зоны коры надпочечников, что, как уже упоминалось, впервые доказано Г. Дж. Нассдорфером с соавт. (1982).

Собственно ангиотензин II усиливает продукцию альдостерона, действуя на несколько этапов: как ранних — конверсия холестерина в *прегненолон*, так и поздних — превращение кортикостерона в 18-гидроксикортикостерон (рис. 3). Кроме того, ангиотензин II способствует секреции минералокортикоидов, а для клеток клубочковой зоны он служит митогеном. В больших концентрациях он стимулирует и синтез глюкокортикоидов. Интересно, что и на гладкие миоциты сосудов этот гормон оказывает митогенное действие, а в кардиомиоцитах — способствует внутриклеточной гипертрофии.

Рис. 43. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система



Время жизни этого гормона в кровотоке достаточно короткое — до 2 минут. При последовательном протеолизе он дает ряд дериватов.

Среди них — продукт отщепления аспарагинового остатка **аминопептидазой** — гептапептид **ангиотензин III**. Он обладает слабой, сходной с предшественником, биологической активностью, также стимулирует и минералокортикоидный биосинтез, и чувство жажды. Его уровень у человека составляет до 20% от концентрации **ангиотензина II**.

Работа ренин-ангиотензиновой системы *in vivo* неотделима от регуляторных эффектов других вазоактивных пептидов — **кининов** и **атриопептинов**. **Кининовая система** влияет на функции надпочечников незначительно, и ее эффект сводится к активации освобождения катехоламинов из мозгового вещества.

**Атриопептины** — важные тормозные регуляторы клубочковой зоны коры надпочечников. Они существенно влияют на минералокортикоидные реакции и поэтому нуждаются в кратком описании.

Так называемые секреторные кардиомиоциты предсердий, которые относят к нейроэндокринным клеткам, концентрируются в ушках предсердий, но присутствуют и в желудочках сердца. Эти клетки синтезируют пре-прогормон из 151 аминокислоты, из которого образуются **атриопептины A** (28 аминокислот) и **атриопептин B** (32 аминокислоты). Оба пептида имеют сходную циклическую часть (17 аминокислот), а также отходящие от нее короткую и длинную ветви (рис. 44). **Атриопептины** убиквитарны и продуцируются также клетками АПУД-системы лёгких и нейроэндокриноцитами центральной нервной системы и вегетативных ганглиев.

В настоящее время считается (Кумар П., Кларк М., 2002), что в предсердиях выделяется главным образом мозговой *натрийуретический фактор* (*атриопептин В*). Секреторные кардиомиоциты предсердий и желудочков способны также выделять *предсердный натрийуретический фактор* (*атриопептин А*) и небольшие количества *атриопептина С*, высокой продукцией которого отличается головной мозг.

В мозге преобладает *атриопептин С* (22 аминокислоты, цикл и одна нециклическая ветвь), но выделяется и *атриопептин В*. Тем не менее во многих источниках *атриопептина* рассматриваются как гормоны сердца—воплощение его давно предполагавшихся и, наконец, описанных эндокринных функций.

*Атриопептины* блокируют действие ренин-ангиотензиновой системы, увеличивают диурез, пресорную натрийуретическую реакцию почек и вызывают вазодилатацию, всем этим способствуя снижению нагрузки на сердце. Установлено повышение секреции *атриопептинов*, особенно *мозгового натрийуретического фактора*, при перегрузке сердца, главным образом, дополнительным объемом крови. Перерастяжение предсердий наиболее сильно стимулирует секреторные кардиомиоциты.

Секреция *атриопептинов* возрастает при гиперволемии, при переходе в горизонтальное положение, при физических усилиях и при солевой нагрузке. Интересно, что механизм стимуляции *атриопептиногенеза* растяжением миокарда не требует участия рефлексов (Нидлмен Ф., 1987).

*Глюкокортикоиды, альдостерон и вазопрессин* усиливают секрецию *атриопептинов*. Их уровень растет также при сердечной и почечной недостаточности. *Атриопептины* сильно подавляют функцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, уменьшая секрецию ренина и альдостерона, а также снижают продукцию АДГ. *Атриопептины* действуют на особые рецепторы трех типов — ANP<sub>A-C</sub>, представляющие собой трансмембранную гуанилатциклазу (см. выше). Стимуляция этого фермента повышает уровень ц-ГМФ и снижает количество кальция в цитозоле клеток-мишеней. Затем гормоны подвергаются эндоцитозу. В минералокортикоидной зоне коры надпочечников представлены *атриопептиновые* рецепторы, непосредственно угнетающие продукцию *альдостерона*.

*Атриопептины* оказывают сосудорасширяющий и гипотензивный эффекты, снижают реабсорбцию и увеличивают фильтрацию натрия в почках. Поэтому они являются основными эффекторами при реализа-

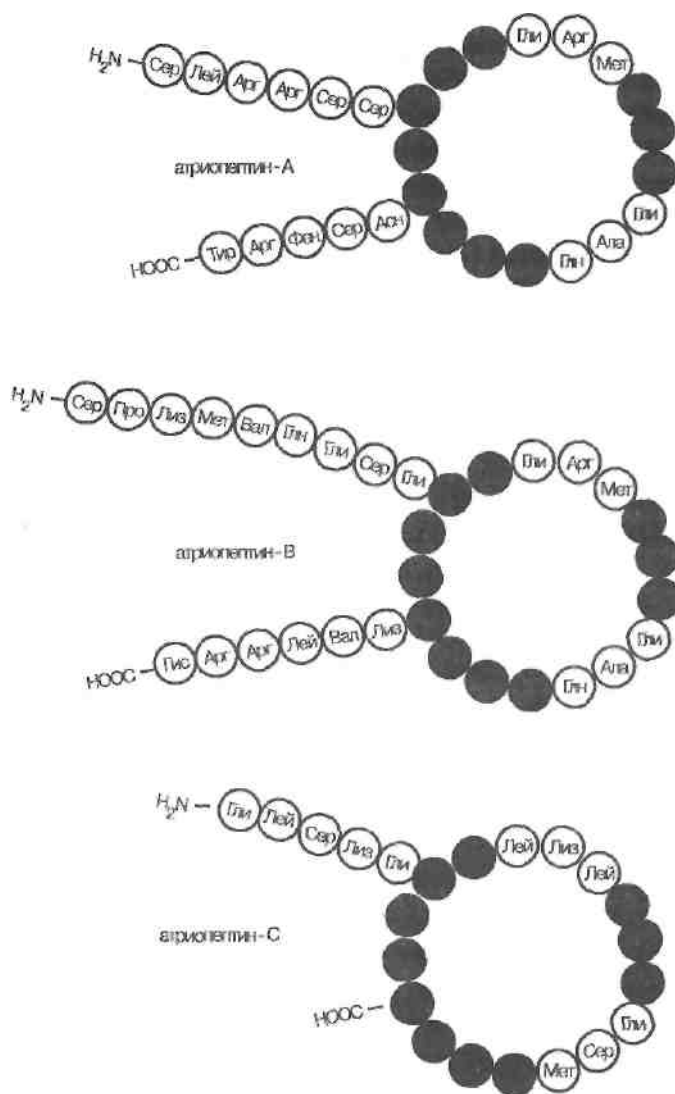


Рис. 44. Структура *атриопептинов* у человека (по Я. А. Рейду, 1998)

ции важнейшего физиологического механизма — *пресорного натрийуреза*, предохраняющего от перехода острых гипертензий в хронические. При повышении кровяного давления, как установлено А. Гайтоном (1989), почки усиливают экскрецию натрия и воды, что обеспечивает мощную долговременную стабилизирующую реакцию в отношении артериального кровяного давления.

Данная реакция требует одновременно усиления действия *атриопептинового* и ослабления влияния ренин-ангиотензинового звена пептидной регуляции объема внеклеточной жидкости. На фоне высокого уровня активного *ренина* она осуществиться не может. Таким образом, данные гормоны предохраняют организм от перегрузки жидкостью и солью, препятствуют артериальной гипертензий и развитию застойной сердечной недостаточности.

Эффект *атриопептинов* — не только периферический. Обнаружены нейроны, чувствительные к атриопептину, в гипоталамусе — в прилегающей ко дну III желудочка передневентральной части перивентрикулярного ядра. Эта область гипоталамуса связана с регуляцией кровяного давления и водно-солевого гомеостаза (см. выше).

Есть указания на продукцию в наружной субкапсулярной части минералокортикоидной зоны коры надпочечников неидентифицированных натрийуретических стероидов антиальдостеронового действия, связанных с *атриопептинами* (ДеВарденер Х.Э., Кларк-сон Э.М., 1985). Ставится вопрос о существовании естественных лигандов убаиновых и дигоксиновых рецепторов, которые обладали бы натрийуретическим действием за счет блокирования калий-натриевого насоса, либо антинаперстячным действием (Шрайбер В., 1987). Этим гипотетическим соединениям отводят важную роль даже в сенсбилизации сосудов к прессорным воздействиям при недостаточном прессорном натрийурезе, что свойственно эссенциальной гипертензии (Нидлмен Ф., 1987). Но их строение и источник неизвестны, хотя они отождествляются некоторыми авторами с предполагаемыми антиальдостероновыми кортикостероидами, а другими — с уже известными *минералокортикоидами*. Если такие натрийуретические вазоконстрикторные агенты будут найдены, то речь пойдет еще об одном модуляторе эффектов ренин-ангиотензин-атриопептиновых взаимодействий.

Повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и снижение эффективности атриопептиновых контррегуляторных механизмов считаются ключевыми в патогенезе всех видов системных отёков. Оно приводит к *вторичному гиперальдостеронизму*. Нарушениям регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновых механизмов и связанной с ними атриопептиновой и кининовой регуляции придают большое значение в патогенезе артериальных гипертензий и сердечной недостаточности.

В дополнение к схеме стероидогенеза в надпочечниках, представленной выше, приводим краткую цитофизиологическую схему их продукции (рис. 45), отражающую локализацию и ферментативное обеспечение основных этапов биосинтеза кортикоидов.

Гормоны коры надпочечников выполняют разные, но частично перекрывающиеся биологические функции. Удаление надпочечников смертельно, однако при введении *минералокортикоидов* адреналэктомизованным животным последние избегают острой гибели

и живут в условиях глубоких метаболических расстройств и пониженной стрессоустойчивости.

*Минералокортикоиды* — в основном *альдостерон* и *дезоксикортикостерон* — важнейшие регуляторы калий-натриевого гомеостаза и объема внеклеточной жидкости. Их действие адресовано главным образом почкам и тесно увязано с функцией ренин-ангиотензиновой и атриопептиновой систем.

*Минералокортикоиды* выраженно действуют также на желудочно-кишечный тракт, на потовые и слюнные железы.

Во всех клетках-мишенях они адресуют свое отсроченное действие цитозольному минералокортикоидному рецептору (он же — глюкокортикоидный рецептор I типа), который обеспечивает их проникновение в ядро и дерепрессию определённых генетических программ. Этот рецептор связывает *альдостерон* в 100 раз активнее, чем *кортизол*.

Под действием этих эффекторов клетки собирающих трубок и соединительного сегмента нефрона начинают активно захватывать натрий и обменивать его на калий и водород. Следовательно, при наличии натрия в фильтрате почек пропорционально его доступности *альдостерон* и его аналоги будут осуществлять задержку натрия и воды, способствовать экскреции калия и подкислению мочи. Если натрия в первичной моче мало, эффективность этих процессов минимальна.

*Ренин* и *ангиотензин*, делая натрий доступным для обменного транспорта, создают условия для эффективной альдостероновой регуляции, а не просто повышают концентрации *альдостерона*. *Атриопептин* служит неконкурентным антагонистом *альдостерона*. Потеря калия и водорода и задержка натрия происходят под влиянием гормонов также в потовых и слюнных железах, в тонком и толстом кишечнике.

Большое значение имеют эффекты *минералокортикоидов* за пределами почек. Установлено, что у этих гормонов имеются быстрые эффекты, не связанные ни с цитозольным рецептором, ни с модуляцией транскрипции. Как и предсказывает принцип Г. Расмуссена (см. выше), ранние эффекты *минералокортикоидов* связаны с их прямым действием на плазматические мембраны клеток, их водород-натриевый противотеносчик и фосфатидил-инозитоловые посредники.

Даже минимальные концентрации *альдостерона* на протяжении 1-2 минут активируют данную транспортную систему, что ведет к задержке ионов натрия и потере протонов и ионов калия всеми исследованными клетками, даже теми, где ядерные механизмы

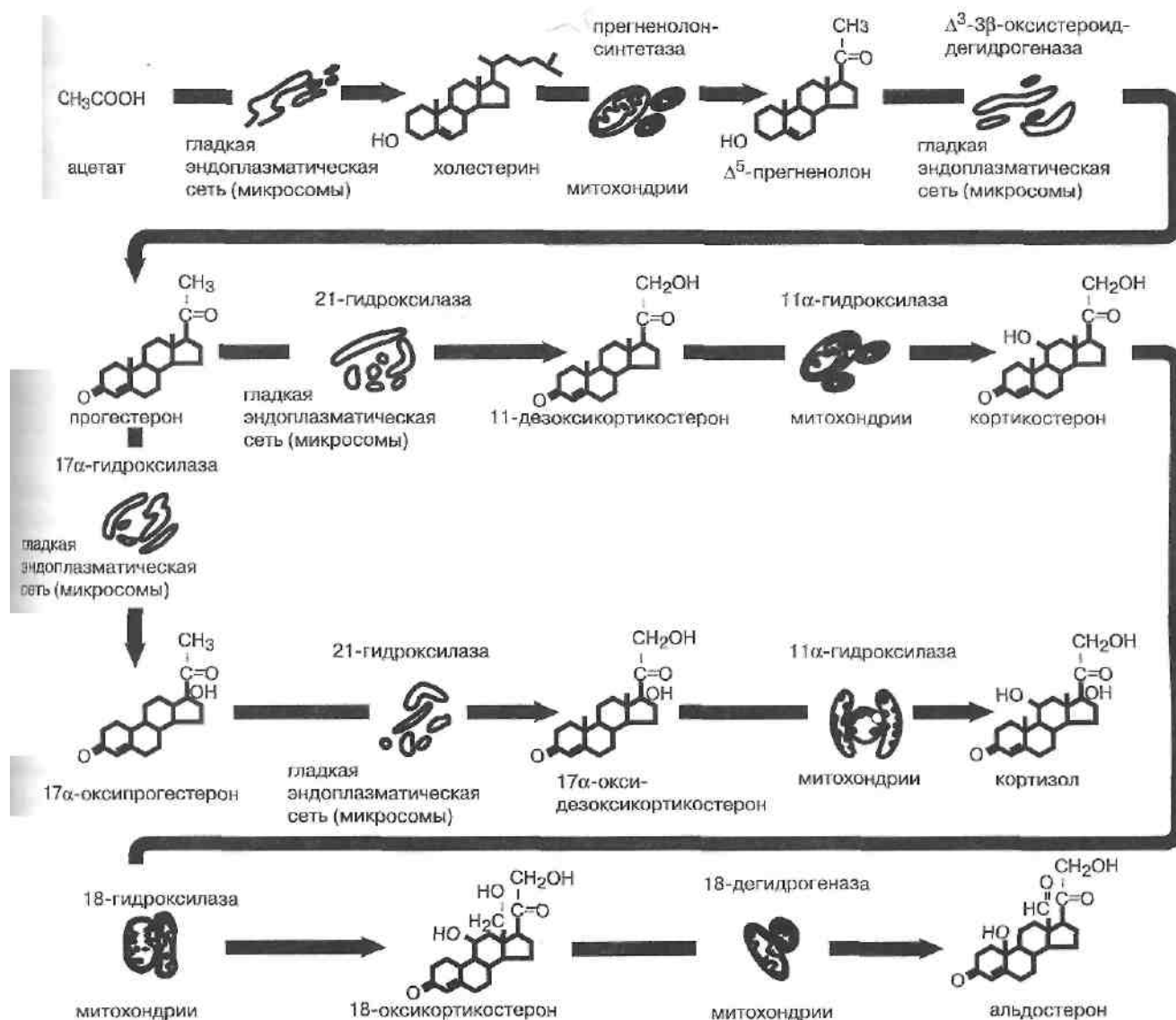


Рис. 45. Цитофизиологические перемещения и биохимические превращения при биосинтезе кортикостероидов (по В. И. Кандрору, 1991)

действия минералокортикоидов неактуальны (например, лейкоцитами и миоцитами, мозгом и плацентой). Эти эффекты влияют на объём клеток, на их чувствительность к другим гормонам, на системный водно-солевой и кислотно-основной обмен, на выделение и всасывание ионов в желудочно-кишечном тракте, потовых железах, на акклиматизацию к жаре и т.д.

Расстройства секреции минералокортикоидов известны в форме гипогальдостеронизма и в форме гипергальдостеронизма. И тот, и другой синдромы могут быть результатом надпочечниковых поражений (первичные формы) и нарушений экстранадпочечниковой регуляции (вторичные формы).

Глюкокортикоиды (у человека прежде всего кортизол, и в меньшей степени — кортикостерон и кортизон) — гормоны универсального метаболического действия, основные эффекторы стресса и контринсулярные регуляторы, биорегуляторы, сдерживающие воспаление и иммунный ответ в рамках ортофлогоса и предупреждающие шок. В малых и средних количествах они действуют на глюкокортикоидный рецептор II типа, а в больших концентрациях — через рецептор I типа — оказывают и некоторый минералокортикоидный эффект.

Подчеркнем, что в большинстве тканей (кроме печени) глюкокортикоиды способствуют катаболизму белков и липидов, понижают использование глюкозы в

тех клетках, которые имеют лишь инсулинзависимые глюкозные транспортёры. Этим определяется их диссимильаторное действие. Одновременно в печени они стимулируют синтез глюкозы и гликогена, захват аминокислот, синтез ряда белков и использование жирных кислот.

В органах с инсулиннезависимыми транспортёрами глюкозы (например, в центральной нервной системе, сердце и диафрагмальной мышце) *глюкокортикоиды* увеличивают потребление глюкозы (рис. 46).

*Глюкокортикоиды* — перmissive регуляторы экспрессии рецепторов многих других гормонов. Они влияют на скорость апоптоза в лимфоидных и других клетках.

При повышении продукции *глюкокортикоидов* развивается *гиперкортицизм*. Он может быть как *первичным*, надпочечниковым, так и *вторичным* — при аномалии регуляции глюкокортикостероидогенеза. Так как *АКТГ* и другие регуляторы совместно активируют продукцию *глюко-иминералокортикоидов*, при гиперкортицизме нередко имеются и черты *гиперальдостеронизма*. Первичная недостаточность функций коры надпочечников или отсутствие должной стимуляции со

стороны ее регуляторов могут соответственно обусловить первичный или вторичный гипокортицизм.

После попадания в кровь и *глюко-* и *минералокортикоиды* связываются белком транскортином, а-глобулиновым белком печёночного происхождения. Его продукция усиливается при гиперэстрогенизме, беременности, гипертирозе, при сахарном диабете. Существует наследственная аномалия, проявляющаяся в аутосомно-рецессивном усилении продукции транскортина.

Все эти состояния характеризуются повышенным связыванием кортикостероидов. При подобных ситуациях происходит уменьшение фракции активного *свободного кортизола*, что влечёт за собой активацию продукции *АКТГ*. Нормокортицизм устанавливается при повышенном уровне неактивного *связанного кортизола*.

Гипотироз, печёночная недостаточность и нефротический синдром ведут к понижению уровня транскортина. Он понижен при *миеломной болезни Рустицкого-Калера* и при семейном наследственном дефиците этого глобулина. За счет действия центрального сервомеханизма во всех этих случаях устанавливается нормокортицизм с пониженным резервом *неактивного кортизола* в крови.

*Кортизол* связывается транскортином активнее других *глюкокортикоидов* и имеет большее время полу выведения из плазмы крови — 1-1,51 часа, против 45 минут — у *кортикостерона*. Только 10% плазменных *глюкокортикоидов* свободны и метаболически активны.

*Минералокортикоиды* связываются не только транскортином, но и альбумином менее активно, чем *глюкокортикоиды*. Поэтому более 30% общего их содержания в плазме представлено свободными гормонами. Понижение продукции альбумина и транскортина при печёночной недостаточности и голодании, их потеря при нефротическом синдроме косвенно способствуют *вторичному гиперальдостеронизму* с системным отёчным синдромом.

Время полувыведения *альдостерона* — 20-30 минут. Как *глюкокортикоиды*, так и *минералокортикоиды* инактивируются в печени путём образования водорастворимых парных соединений — глюкуронидов и сульфатов, а затем экскретируются с мочой и желчью. Свободные кортикостероиды составляют не более 1% суточной экскреции. Печеночная недостаточность, голодание, кахексия различной этиологии и гипотироз замедляют их инактивацию, что имеет значение при этих состояниях для поддержания *гиперальдостеронизма* и *относительного гиперкортицизма*.

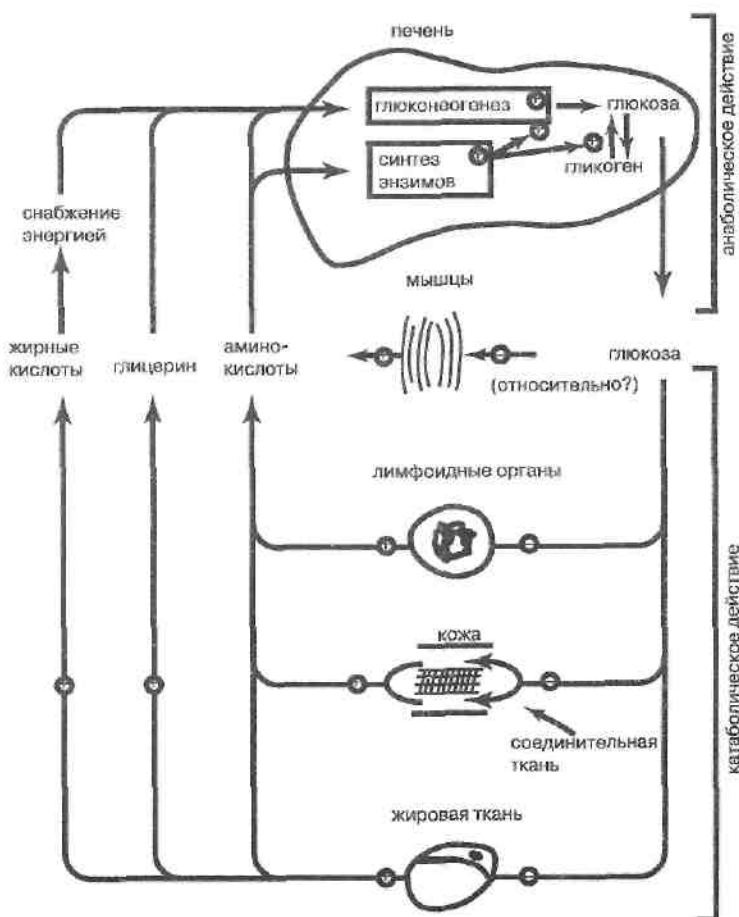


Рис. 46. Биологические эффекты глюкокортикоидов (по Н. А. Юдаеву, 1976)



Андрогены сетчатой зоны (*андростендион*, *дегидроэпиандростендион* и его сульфат, а также самый активный из них, хотя и секретируемый в наименьших количествах андроген — *тестостерон*) участвуют в регуляции половых функций, стрессе и контроле анаболических процессов. У мужчин их образование при стрессе существенно для наиболее эффективной психологической и метаболической адаптации, а также для уменьшения негативных последствий дистресса. У лиц обоего пола они влияют на формирование либидо. К тому же у женщин надпочечники — это единственный источник андрогенов, необходимых для оптимального развития клитора, что связано с возможностью испытывать оргазм. Выше уже шла речь о механизмах стимуляции их продукции. Они секретируются в свободном виде и лишь незначительно связываются с альбумином. Конверсия этих гормонов идет не только путем образования парных соединений в печени, но и в тканях-мишенях, где они метаболизируются в более активные *тестостерон* и *дегидротестостерон*. Плацента и жировая ткань, особенно локализованная в гиноидных зонах, способны превращать *андрогены* в *эстрогены*.

Нарушения секреции андрогенов могут сопровождать расстройства продукции других кортикостероидов (например, при тотальном гиперкортицизме, при синдроме Иценко-Кушинга). Однако возможны и изолированные нарушения их секреции, в частности, надпочечниковый гиперандрогенизм при некоторых опухолях и врожденной гиперплазии коры надпочечников. Эти нарушения известны под собирательным названием «*адреногенитальные синдромы*».

*Катехоламины* мозгового вещества — *адреналин*, *норадреналин* и *дофамин* — весьма существенные компоненты обеспечения острого ответа организма на повреждение. Они — участники регуляции гемодинамики. Кроме того, путем процессирования *проопиомеланокортина* в корковом и мозговом веществе надпочечника образуются *опиатные пептиды*, прежде всего *энкефалины*, что необходимо в фазу физиологического выхода из стресса (**Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П.**, 1999, 2001). Известны гормонообразующие опухоли мозгового вещества надпочечников, нарушающие баланс адреномедуллярных гормонов.

Таким образом, всё разнообразие патологии надпочечников можно условно подразделить на состояния, характеризующиеся *гиперадренизмом* и *гипоадренизмом*. Оба синдрома могут быть *тотальными*, то есть предусматривающими уменьшение выработки гормонов во всех функциональных частях надпочечников,

и *парциальными* — сводящимися к избирательной недостаточности функции какой-либо части. Термин «*тотальный гиперадренизм*» неупотребителен в европейских источниках, поскольку фактически этот синдром представляет собой скорее *гиперкортицизм* и относится к гиперфункции *только коры надпочечников*. Тотальный гипоадренизм, напротив, известен и в виде *гипокортицизма*, и в форме, затрагивающей секрецию как коркового, так и мозгового веществ (например, при апоплексии надпочечников — *синдроме Уотерхауза-Фридериксена*). Отметим, что из-за универсальной роли АКТГ как стимулятора адренокортикоцитов всех трёх зон гиперкортицизм не является только гиперглюкокортицизмом. *Тотальный гиперкортицизм включает, как правило, более или менее выраженные симптомы как гиперальдостеронизма, так и гиперандрогенизма.*

*Парциальные формы гиперфункции* коркового вещества надпочечников предусматривают резкое преобладание гиперсекреции и эффектов какой-либо из групп кортикостероидов. Фактически чисто парциальных форм по существу нет, так как и эффекты гормонов, и действие стимуляторов их продукции перекрываются. Выше уже шла речь о глюкостеромах, вырабатывающих избыток *глюкокортикоидов*. Хотя формально это вызывает, казалось бы, парциальный гиперкортицизм, у больных на практике отмечаются, как правило, и минералокортикоидные, и андрогенные эффекты.

Тем не менее можно выделить состояния с преобладанием гиперактивности тех или иных зон коры надпочечников или гиперсекреции какой-либо группы кортикоидов. Интерес среди них в первую очередь представляет *гиперальдостеронизм*.

Выделяют *первичный альдостеронизм*, вызванный избыточной, нерегулируемой секрецией минералокортикоидов в коре надпочечников, а также *вторичный*, то есть вызванный чрезмерной ренин-ангиотензиновой стимуляцией.

Кроме *истинного гиперальдостеронизма* существует и ложный — *псевдогиперальдостеронизм*. Он развивается при употреблении в пищу избытка солодки (лакрицы), которая содержит ингибитор 11-в-гидроксилазы — глицирризиниевую кислоту. У лиц, жующих табак и употребляющих леденцы с лакрицей, а также у энтузиастов траволечения превращение *кортизола* в *кортизон* при передозировке солодки тормозится, и избыток первого оказывает альдостероноподобное действие. Воспроизводятся клинические признаки альдостеронизма.

Аналогичный ферментативный дефект бывает при гипертензивной форме врожденной наследственной ги-

перплазии коры надпочечников, вызванной дефектом 11-в-гидроксилазы.

*Псевдогиперальдостеронизм* также воспроизводится при *синдроме Лиддла* — первичной гиперчувствительности к *альдостерону*, когда при нормальном уровне *минералокортикоидов* наступают гипокалиемия, артериальная гипертензия и гипоренинемия.

*Экзогенный альдостеронизм* может быть также ятрогенным результатом введения *минералокортикоидов*, которые иногда входят в состав некоторых назальных капель и аэрозолей.

При всех формах *первичного альдостеронизма* и при *псевдоальдостеронизме* имеет место *низкая активность ренина*. Продукция *ренина* тормозится за счет активации рецепторов растяжения избыточным объёмом внеклеточной жидкости и повышенным давлением, создающимися при превышении (адекватного уровня *альдостерона*).

*Вторичный гиперальдостеронизм*, распространенный во много раз больше, чем первичный, протекает с *высоким уровнем ренина* (это иногда обозначают звучным термином — *ренинизм*) и активной ренин-ангиотензиновой стимуляцией минералокортикоидного стероидогенеза. Данная форма *гиперальдостеронизма* создается в нескольких ситуациях:

- При ишемии почек, вызванной атеросклерозом и артериосклерозом бассейна почечных артерий, что обычно связано с хроническими гипертензиями, диабетическим гломерулосклерозом (*синдром Киммельстиля-Уилсона*) и т.д.
- При снижении объёма внутрисосудистой жидкости (застойная сердечная недостаточность, нефротический синдром, хроническая печёночная недостаточность, голодание, другие гипопропротеинемические состояния, передозировка мочегонных и слабительных).
- При гипонатриемии и усиленных потерях натрия (хроническая почечная недостаточность, почечный канальцевый ацидоз).
- При первичной гиперплазии юкста-гломерулярного аппарата (*синдром Барттера*, избыток простагландина E<sub>2</sub>).
- При рениномах — опухолях, секретирующих *ренин* автономно (юкстагломерулярной и редко — овариальной локализации). Эта форма иногда обозначается как *синдром первичного ренинизма* (Шрайбер В., 1987).
- При беременности, так как эстрогены стимулируют продукцию *ангиотензиногена* и *ренина*, а *прогестины* снижают эффективность действия *альдостерона* («физиологический вторичный гиперальдостеронизм»).

При *вторичном гиперальдостеронизме* в *адреногломерулокортикоцитах* наблюдаются признаки гиперсекреции и гипертрофии-гиперплазии, однако опухоль или проявления нодулярной гиперплазии отсутствуют. Уровень *альдостерона* при *вторичном гиперальдостеронизме* выше, чем при первичном. Типичны выраженная задержка натрия и воды, системные отёки.

В подростковом периоде актуален *первичный альдостеронизм*, который проявляется достаточно ранее. Ниже приводится его подробное обсуждение.

Вопросы вторичного гиперальдостеронизма как синдрома, широко распространенного в основном у взрослых и пожилых пациентов, в данной книге затронуты только в дифференциально-диагностических целях.

## Основные заболевания надпочечников в подростковом периоде

Ниже вначале рассматриваются заболевания, характеризующиеся нарушениями функций коры надпочечников, а затем — важнейшие заболевания мозгового вещества надпочечников у подростков. При этом заболевания, протекающие с парциальной, мозаичной и тотальной гиперпродукцией соответствующих гормонов, описаны в первую, а протекающие с их гипопродукцией — во вторую очередь.

### ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ

*Определение.* Первичный гиперальдостеронизм — заболевание вследствие гиперсекреции *альдостерона* при аденоме или гиперплазии коры надпочечника, реже — при раке надпочечника.

*Синонимы:* первичный альдостеронизм, альдостерома, *синдром Конна* (Конн Дж., 1955).

*Распространенность.* Первичный гиперальдостеронизм выявляется у 8-12 % лиц с артериальной гипертензией, но истинный *синдром Конна* — лишь в 1 % случаев. Среди подростков первичный гиперальдостеронизм наблюдается в основном у девушек (соотношение девушек и юношей, как 3:1).

*Этиология и патогенез.* Причины первичного гиперальдостеронизма неизвестны, но очевидна роль общих причинных факторов неоплазии. Для возникновения гормонообразующего опухолевого клона клеток в надпочечнике необходимы соматические мутации, а их этиология связана с действием химических, физических и/или вирусных мутагенов на соответствующий орган (Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 2002).

В 70-90 % случаев первичного гиперальдостеронизма находят (чаще слева) солитарную аденому — альдостерому (до 4 см в диаметре, до 86 г весом), исходящую из клубочковой зоны. В 6 % случаев изменений надпочечников не находят. Обычно аденомы на разрезе — оранжевые или золотисто-желтые. Они имеют автономную секрецию *альдостерона*.

Альдостеромы могут иметь эктопическую локализацию (яичник, кишечник, щитовидная железа). Так как минералокортикоиды не ингибируют продукцию АКТГ, альдостеромы не сопровождаются, в отличие от глюкокостером, атрофией остальной коры надпочечников.

Разновидностью альдостером являются *глюкокортикоидподавляемые минералокортикоидпродуцирующие аденомы*, в которых сервомеханизм ограничения минералокортикоидной секреции не полностью отсутствует и может быть индуцирован большими дозами глюкокортикоидов. Такие доброкачественные опухоли характерны для *наследственного первичного гиперальдостеронизма I типа*, который встречается редко. Это — глюкокортикоидзависимая форма первичного гиперальдостеронизма. Во время мейоза в гаметам, из которых развиваются носители данной аномалии, происходит неравномерный кроссинговер, и формируется результат слияния участков двух разных генов — гена альдостерон-синтазы и гена 11-в-гидроксилазы. Гибридный химерический онкобелок CYP11B1-CYP11B2 сохраняет активность ключевого фермента биосинтеза *альдостерона*, но приобретает сильную зависимость от стимуляции АКТГ.

АКТГ как митоген оказывается для клубочковой зоны таких больных сверхэффективным. Глюкокортикоиды, снижая продукцию АКТГ, тормозят экспрессию данной аномалии.

У взрослых изредка (у подростков — гораздо чаще!) бывает *симметричная узелковая гиперплазия коры надпочечников с первичным гиперальдостеронизмом*. Природа неопухолевой *билатеральной гиперплазии клубочковой зоны* коры надпочечников неизвестна, но, по аналогии с микронодулярной гиперплазией пучковой зоны коры надпочечников или щитовидной железы, предполагают важную роль аутоиммунной стимуляции роста и функций адреногломерулокортицитов и при данной форме первичного гиперальдостеронизма. Такая гиперплазия порождает либо неподдаваемую продукцию минералокортикоидных гормонов (*идиопатический первичный гиперальдостеронизм*), либо частично подавляемую их продукцию (*неопределённый гиперальдостеронизм*).

Патогенез и проявления гиперальдостеронизма всех видов до известной степени типичны, но варьируют в зависимости от этиологии. Манифестация первичного гиперальдостеронизма обусловлена огромным переизбытком *альдостерона* (в 70-100 раз) с подавлением ренин-ангиотензиновой системы и функциональной атрофией противоположного надпочечника.

При любом гиперальдостеронизме *минералокортикоиды* вызывают задержку натрия и воды, а также потерю калия и катионов водорода почками. Поначалу стимулируется реабсорбция натрия в собирательных трубках почек и обмен натрия на калий и протоны — в дистальных извитых канальцах. Повышается объём внеклеточной жидкости, и растёт артериальное кровяное давление.

*Артериальная гипертензия — главный симптом первичного альдостеронизма*. Особенно повышается диастолическое давление. На развитии артериальной гипертензии сказывается и то, что задержка  $\text{Na}^+$  в тканях повышает чувствительность к *катехоламинам*.

Формируются гипертрофия и дилатация сердца. Артериальная гипертензия осложняется колебаниями давления ортостатического характера, поскольку при потере калия барорецепторы малочувствительны и не обеспечивают адекватной постуральной стабилизации артериального давления.

По достижении и длительном удержании определенного уровня давления крови, если этому не мешает избыток ренин-ангиотензиновых регуляторов, включается и «наращивает обороты» механизм прессорного натрийуреза, предохраняющий от хронической артериальной гипертензии.

Это означает усиление секреции *атриопептинов*, что ведет к ускользанию собирательных трубок почек из-под эффекта *альдостерона*. Выделение натрия и воды увеличивается, что позволяет пациентам с первичным гиперальдостеронизмом не иметь отёков (*эффект утечки*). Но в дистальных извитых канальцах атриопептиновые рецепторы не имеют столь выраженного представительства, поэтому там действие *альдостерона* продолжается в полной мере. Это ведет к продолжению потери калиевых и водородных катионов. Гипернатриемия носит умеренный характер из-за разведения натрия, но гипокалиемия и выделительный метаболический алкалоз продолжают прогрессировать. Полиурия может сопровождаться жаждой и гипостенурией.

*Клиника*. Картина болезни складывается из мышечных, почечных и гипертензивных симптомов.

Больные жалуются на головную боль, головокружения в ортостазе, повышение артериального давления,

а также на жажду, никтурию, парестезии, подергивания мышц и судороги, приступы мышечной слабости, периодические парезы, нарушения зрения.

Умеренная артериальная гипертензия имеется у всех больных, но она обычно переносится хорошо. Изредка она течет с кризами (до 200/130 мм рт.ст.), ретинопатией, осложняется недостаточностью сердца. Иногда артериальная гипертензия — единственный симптом первичного гиперальдостеронизма, что весьма характерно для такой патологии у подростков.

Наиболее постоянная жалоба при первичном гиперальдостеронизме — мышечная слабость, особенно в ногах. Она проявляется в виде кризов, длящихся часами и днями, доводящих до вялых псевдопараличей, моно-, геми- и параплегии, простраций. Мышцы мягкие, слабые, с картиной миастении. Могут быть птоз век и дисфагия. Чувствительность сохранена. Кризы проходят от больших доз хлорида калия без четкого соответствия калиемии и степени миоплегии.

Калийурия оборачивается увеличением диуреза, особенно по ночам. Полиурия с потерей калия исключает возникновение отеков, но значительная калиевая депривация нарушает работу градиентсоздающих биоэлектрических систем организма. На этой почве могут возникать тяжелые тахикардии, парестезии, атония кишечника. На ЭКГ притупляется и сглаживается зубец Т, и появляется выраженный зубец U.

Длительная тяжелая гипокалиемия сказывается на работе почек (*«гипокалиемическая нефропатия»*). Эффективность работы АДГ-зависимого механизма реабсорбции воды падает, что усиливает полиурию и никтурию, наблюдающиеся у таких пациентов. Возникают параллели с клинической картиной несахарного диабета (см. выше), но плотность мочи при первичном гиперальдостеронизме — выше и достигает 1,012.

Больные более обезвожены, чем отечны (натрий задерживается внутриклеточно). При первичном гиперальдостеронизме отеки наблюдаются лишь после развития осложняющих его сердечной и почечной недостаточности или при наличии сопутствующих тромбозов (не более, чем у 3 % пациентов, и почти всегда — у взрослых).

Так как входной ток калия сопровождает утилизацию глюкозы клетками, тяжелая гипокалиемия понижает толерантность организма к глюкозе. Это диабетогенное действие не зависит от других контринсулярных эффектов кортикостероидов и корректируется с нормализацией электролитного баланса.

Как уже было указано выше, из-за перехода водородных эквивалентов внутрь клеток и в мочу развивается метаболический выделительный гипокалие-

мический гипохлоремический алкалоз. В условиях алкалоза в плазме снижается уровень *ионизированного кальция*, что ведет к тетании. Из-за этого (особенно у девушек) нередко приступы судорог с контрактурой конечностей, конвульсиями, с положительными симптомами Труссо и Хвостека, а также временным лечебным эффектом от приема препаратов кальция.

*Осложнения.* При первичном гиперальдостеронизме артериальная гипертензия, как уже упоминалось, может осложняться кризами, ретинопатией, амблиопией, развитием вторично-сморщенной почки с хронической почечной недостаточностью.

Для *альдостеромы* типично доброкачественное течение артериальной гипертензии, для *билатеральной микронодулярной гиперплазии клубочковой зоны коры надпочечников* — обычно злокачественное.

Алкалоз может дать аритмию сердца и даже его гипокалиемический паралич. Развиваются тетанические приступы со спазмом голосовой щели, парезами.

Возникают вторичная гипокалиемическая нефропатия и инфицирование мочевых путей. Из-за гипокалиемии и избытка *альдостерона* с его контринсулярным эффектом может развиваться *симптоматический сахарный диабет*.

*Классификация.* Различают легкую, средней тяжести и тяжелую формы первичного гиперальдостеронизма.

Выделяют также редкую наследственную форму (чаще у юношей) с мелкоузловой гиперплазией коры надпочечников и подъемом уровня артериального давления после введения АКТГ. В таких случаях прием дексаметазона снижает секрецию альдостерона (дексаметазонзависимая форма).

*Диагностика.* Для первичного гиперальдостеронизма характерна триада: гипокалиемия, полиурия, артериальная гипертензия. *Характерно отсутствие отеков, которые обязательны для вторичного гиперальдостеронизма.* У каждого подростка с артериальной гипертензией необходимо попытаться исключить первичный гиперальдостеронизм имеющимися в распоряжении методами.

По Дж. Конну (1955), при первичном гиперальдостеронизме артериальная гипертензия имеет место в 96% случаев, мышечная слабость — в 73%, полиурия (особенно никтурия) — в 72%, головная боль — в 51 %, жажда — в 46%, парестезии — в 24 %, тетания — в 21 %, быстрая утомляемость — в 19%, мышечная слабость — в 16% случаев.

В анализах крови отмечаются избыток натрия и гипокалиемия, алкалоз, редко — умеренная гипергликемия. Гематокрит постоянно снижен из-за гиперволе-

Стойкая гиперволемиа подавляет продукцию ренина (вплоть до функциональной атрофии юкстагломерулярного аппарата почек). Поэтому уровень альдостерона в плазме крови повышен, а ренина, напротив, понижен, иногда он вообще не определяется («нулевой» уровень).

Полиурия, как правило, ночная (никтурия), и она не устраняется *адиуретиком*. Моча — пониженной плотности, иногда — с признаками инфицирования мочевыводящих путей вследствие алкалоза, способствующего развитию инфекции. Бывает кальциноз почек без остеопороза.

Пульс неустойчивый. На ЭКГ выявляются гипертрофия левого желудочка, признаки гипокалиемии (удлинение интервала QT, удлинение и снижение зубца T, появление зубца U, различные блокады).

*Критерии диагноза.* Специфические признаки первичного гиперальдостеронизма — *гиперальдостеронемия и гипоренинемия*, что является *кардинальным симптомом*. За 10 дней до определения уровня альдостерона и ренина в крови исключаются салуретики, гипотензивные средства, все препараты калия, а также слабительные.

*Важный признак болезни* — *гипокалиемия* (уровень калия в сыворотке крови — ниже 3 мМ/л), *отношение Na/K* — *всегда выше 32*.

Диагноз подкрепляют лучевые методы: урография, ангиографическое, УЗИ, КТГ и МРТ — исследование надпочечников.

При поисках аденомы необходимо сканирование надпочечников с  $^{131}\text{I}$ -19-йодхолестерином. Перед сканированием назначают *дексаметазон* по 0,5 мг каждые 6 часов в течение 4 суток.

Прием *хлорида натрия* (3-4 суток по 9 г) снижает уровень калия в крови при резком ухудшении самочувствия (пробу проводят только в стационаре!).

Прием *верошпирона* или *альдактона* (3 дня по 100 мг) приводят к гиперкалиемии (на 1 мМ/л и выше).

Прием 25 мг *каптоприла* уровни артериального давления, *альдостерона* и *ренина* при первичном гиперальдостеронизме не снижает, а прием 80 мг *фуросемида* — повышает уровень *альдостерона*, но снижает уровень *ренина*. *Ортостатическая* — «*маршевая*» — проба (4 часа ходьбы) снижает уровень *альдостерона*, уровень *ренина* при этом не изменяется. Так же действует ограничение введения поваренной соли в течение 3 дней.

*Пример диагноза.* Опухоль левого надпочечника (альдостерома). Первичный гиперальдостеронизм (синдром Конна). Симптоматическая артериальная гипертензия. Преходящая левосторонняя гемиплегия.

**Дифференциальный диагноз.** Первичный гиперальдостеронизм дифференцируют с другими причинами артериальной гипертензии, *несахарным диабетом, феохромоцитомой, вторичным гиперальдостеронизмом, генерализованной миастенией*.

Высокий уровень *альдостерона* при низком уровне *ренина* крови, гипокалиемия и гипернатриемия исключают прочие формы артериальной гипертензии, кроме *первичного гиперальдостеронизма*.

При *эссенциальной гипертензии (гипертонической болезни)* прием 80 мг *фуросемида* снижает уровень как *альдостерона*, так и *ренина*.

При *феохромоцитоме* уровни калия и натрия крови нормальные, артериальная гипертензия течет с кризами, при которых появляются лейкоцитоз, гипергликемия, высокие уровни *катехоламинов* в крови и моче. Высокий уровень *ренина* плазмы с артериальной гипертензией типичны для *синдрома Барретта*.

*Несахарный диабет* отличается низкой плотностью мочи (не более 1,005).

При *генерализованной миастении* сохраняется стойкость мышечной симптоматики, наблюдается положительный эффект от антихолинэстеразной терапии (*прозерин, калимин*), выявляются аутоантитела к никотин-холинергическому рецептору в крови.

При всех формах *вторичного гиперальдостеронизма* уровень *ренина* в плазме крови повышен, кроме конечной стадии *диабетического гломерулосклероза*. В этих случаях продукция *ренина* вследствие амилоидного перерождения юкстагломерулярного аппарата почек так же, как и при первичном гиперальдостеронизме, может падать до нуля (Строев Ю.И., Чурилов Л.П., 2002), а дизэлектролитемия никогда не бывает такой критической, как при первичном гиперальдостеронизме.

*Исходы заболевания и прогноз.* При раннем удалении альдостеромы возможно полное выздоровление.

Аденома может озлокачиваться. При карциноме надпочечника прогноз всегда плохой.

Развитие вторично-сморщенной почки приводит к хронической почечной недостаточности, которая определяет прогноз даже при успешной операции по удалению альдостеромы.

Консервативное лечение первичного гиперальдостеронизма эффекта обычно не дает: из-за артериальной гипертензии с тяжелыми кризами прогрессируют осложнения, а также из-за опасного влияния на сердце гипокалиемии.

Прогноз зависит также от тяжести и от локализации судорог, которые могут привести к ложному крупу и смерти от асфиксии.

**Лечение.** Диета должна быть богатой солями калия {курага, изюм), но бедной поваренной солью.

Консервативная терапия паллиативна и используется либо перед операцией, либо у неоперабельных больных.

Спиронолактоны (верошпирон, альдактон, триамтерен) в высоких дозах дают временный эффект.

В эндокринологическом отделении Мариинской больницы нами наблюдалась пациентка с первичным гиперальдостеронизмом, у которой артериальное давление снижалось до нормы лишь при ежедневном приеме до 50 таблеток альдактона (1250 мг препарата!).

Имеются и другие антагонисты альдостерона — канренон, канреноат К и канреноиновая кислота. Следует помнить, что антагонисты минералокортикоидов имеют антигонадный и кататоксический, то есть сенсibiliзирующий к боли и стрессу, эффект (Шрейбер В., 1987).

Разрушающий надпочечники метопирон (метипирон) используют по 1,5 г в день в комбинации с дексаметазоном для подавления гиперпродукции АКТГ.

Амфенон в силу его токсичности у подростков не используют.

Только наследственная (дексаметазонзависимая) форма не требует операции, так как ее успешно лечат дексаметазоном (1-1,75 мг в сутки).

Радикальное лечение первичного гиперальдостеронизма—односторонняя адреналэктомия или аденомэктомия. В последние годы разработана методика лапараскопической адреналэктомии.

Успех от операции наблюдается примерно в 50 % случаев. У 20-25 % больных артериальная гипертензия после операции так и не исчезает, у 40 % больных спустя годы могут возникать рецидивы болезни.

После удачной операции симптомы первичного гиперальдостеронизма исчезают, при этом даже гипертоническая ангиопатия сетчатки регрессирует, а ЭКГ становится нормальной.

Примерно через неделю после операции в сыворотке крови вначале нормализуется уровень калия, а спустя несколько недель -и концентрация плазменных альдостерона и ренина.

В отличие от операций по удалению кортикостеромы, при вмешательствах по поводу альдостеромы надпочечниковая недостаточность встречается редко.

**Профилактика.** Специфическая профилактика первичного гиперальдостеронизма как опухолевого заболевания пока не известна.

У детей и подростков возможны функциональные формы первичного гиперальдостеронизма, которые при коррекции соответствующей бессолевой диетой могут закончиться выздоровлением.

Не следует увлекаться употреблением лакрицы и ее продуктов.

Профилактика же вторичного гиперальдостеронизма проводится в рамках патологии, которая его вызывает (цирроз печени, нефротический синдром, сердечная недостаточность, квашиоркор и др.).

**Диспансеризация.** Диспансерная группа — Д-3.

Подростки до операции и после нее должны пожизненно наблюдаться эндокринологом и другими специалистами (по показаниям). Эффективность терапии определяется нормальными показателями артериального давления, уровнями альдостерона и ренина в плазме а калия и натрия — в сыворотке крови.

**Вопросы экспертизы.** Группы здоровья при первичном гиперальдостеронизме — 5, реже — 4.

Больные подростки должны освобождаться от любой физкультуры как до, так и после операции.

При повышенном артериальном давлении их необходимо освобождать от всех экзаменов.

При выявлении первичного гиперальдостеронизма и даже при подозрении на него показана немедленная госпитализация в специализированное учреждение с расчетом на предстоящую операцию.

Профессиональную подготовку подростков определяют уровни артериального давления и характер первичной патологии (опухоль или гиперплазия клубочковой зоны надпочечника).

Тяжелые умственный и физический труд противопоказаны, особенно после операции из-за опасности развития надпочечникового (аддисонова) криза.

Призыву к службе в армии такие подростки не подлежат, заболевшие с военного учета снимаются.

## СИНДРОМ И БОЛЕЗНЬ ИЦЕНКО-КУШИНГА

**Определение.** Синдром Иценко-Кушинга—хронический первичный или вторичный гиперкортицизм (гиперкортизолизм), не связанный с адренкортикотропной гипофиза.

**Синонимы:** кортикостерома, глюкокостерома.

Хронический вторичный гиперкортицизм, вызванный адренкортикотропиной (АКТГ-продуцирующей аденомой гипофиза), называют «болезнь Иценко-Кушинга».

**Синонимы:** базофильная аденома гипофиза, адренкортикотропинома, гипофизарный синдром Кушинга

**Распространенность.** Частота синдрома Иценко-Кушинга — 1 случай на 15-17 тыс. больных. Новые

случаи синдрома составляют 1:1000000. Как правило, синдром Иценко-Кушинга начинается в репродуктивном возрасте, чаще — в подростковом. У подростков четких половых различий по частоте не отмечается. Кортикостерома — самая частая опухоль коры надпочечников и встречается у 25-30 % пациентов с гиперкортицизмом.

Злокачественные опухоли — глюкостеромы — относительно чаще встречаются у юношей и мужчин, а доброкачественные — преобладают у девушек и женщин.

**Этиология и патогенез.** Синдром избыточного действия кортикостероидных гормонов или *гиперкортицизм* возможен в четырёх основных ситуациях:

- При избыточной продукции стимуляторов коры надпочечников в гипоталамо-гипофизарном нейросекреторном аппарате (*вторичный гиперкортицизм*) — 70-80 % всех случаев.
- При избыточной продукции адренокортикальных стимуляторов вне гипоталамо-гипофизарного аппарата (*синдром эктопической продукции АКТГ*) — 8-12% случаев.
- При первичной гиперплазии и гиперфункции клеток самой коры надпочечников (первичный гиперкортицизм) — 12-20 % случаев.
- При экзогенном введении *кортикостероидов* с лечебной целью (*ятрогенный гиперкортицизм*) — отдельные случаи.

Эти варианты синдрома практически отличаются лишь по уровню *АКТГ* в крови (повышен — при вторичном, особенно эктопическом, а снижен — при ятрогенном, особенно — при первичном гиперкортицизме). Различить их помогают *тест с подавлением продукции кортикостероидов дексаметазоном* и симптомы, зависящие от этиологического процесса.

Непосредственные причины неопластических и гиперпластических процессов в гипоталамо-гипофизарном нейросекреторном комплексе или коре надпочечников, которые вызывают неятрогенный гиперкортицизм, у отдельных конкретных пациентов часто остаются неизвестными. При неоплазиях бесспорна роль соматических мутаций и, следовательно, каких-то мутагенов, действовавших на клоны клеток либо гипофиза, либо надпочечников.

Бывают семейные случаи как *первичного*, так и *вторичных неятрогенных форм гиперкортицизма*, включая *болезнь Иценко-Кушинга*. ! Болезни могут предшествовать инфекции, травмы, психические потрясения, алкоголизм — но однозначной каузальной связи не прослеживается. Она может развиваться во время пубертата, беременности, после абортов и родов.

*Вторичный гиперкортицизм* может развиваться на почве формирования частично автономной от сервоконтроля аденомы гипофиза, вырабатывающей *АКТГ* — *собственно болезнь Иценко-Кушинга*, описанная впервые **А.М. Иценко** (1924), а позже — **Х. Кушингом** (1932).

Эта причина присутствует в большинстве всех наблюдений эндогенного гиперкортицизма. *Но у подростков данная форма гиперкортицизма не является столь резко преобладающей.* Наиболее часто ею болеют женщины среднего возраста. Установлен повышенный риск у много рожавших пациенток. Такие адренокортикотропиномы гипофиза в девяти случаях из десяти бывают базофильными или хромофобными микроаденомами. Их частота среди всех гипофизарных аденом не превышает 10%. Описаны отдельные наблюдения, когда аналогичную картину вызывала неопухолевая гиперплазия кортиколипотрофов аденогипофиза. Возможно, в этих эпизодических случаях большую роль играет *первичная гиперпродукция кортиколиберина*.

*Болезнь Иценко-Кушинга* — результат мутации  $G_s$  белка в адренокортикотрофах, при которой этот белок остаётся продлённо в стимулированном состоянии, как бы реагируя на несуществующий кортиколибериновый сигнал. Подобная поломка универсальна для различных гормонообразующих аденом аденогипофиза и уже упоминалась выше, при рассмотрении соматотропином и гигантизма.

*Адренокортикотропинома гипофиза* при производстве *АКТГ* не является полностью автономной от сервоконтроля. Это используется в дифференциальной диагностике — *дексаметазон* в большой (но не в малой) дозе подавляет продукцию *глюкокортикоидов* у больных с *болезнью Иценко-Кушинга* более чем на 50%, а лица, имеющие *синдром Иценко-Кушинга*, то есть *первичный эктопический ятрогенный гиперкортицизм*, не реагируют столь выраженной супрессией выработки *глюкокортикоидов* при *дексаметазоновой пробе Лиддля*. Если же малая доза *дексаметазона* эффективно подавляет кортикостероидогенез, то диагноз *болезни Иценко-Кушинга* маловероятен, и приходится предполагать скорее *симптоматический транзиторный гиперкортицизм* (например, вызванный депрессией, стрессами, юношеским диспитуитаризмом, хроническим алкоголизмом и т. д.). На *кортиколиберин* больные с *болезнью Иценко-Кушинга* чаще всего дают преувеличенно сильный ответ. Примерно у 10% аденомы не отвечают на *кортикотропин-релизинг фактор*, так как имеют рецепторный или пострецепторный дефекты.

*Адренкортикотропиномы* — чаще доброкачественные опухоли, но они растут более агрессивно, чем другие аденомы гипофиза, и могут быть злокачественными и метастазировать.

Так как не более 10% больных имеют крупные опухоли, нейрохирургические симптомы объёмного процесса при *болезни Иценко-Кушинга* — большая редкость.

Связь с аденомами гипофиза при данной болезни долго не была очевидной, и лечение в былые времена сводилось к удалению или к резекции надпочечников. Если удалить надпочечники у пациента с *болезнью Иценко-Кушинга*, не убрав аденому гипофиза, то на фоне возникшего ятрогенного гипокортицизма, в силу увеличения стимуляции *кортиколипотрофов гипоталамическим кортиколиберином*, происходит бурное прогрессирование *адренкортикотропиномы*.

Она увеличивается и насыщает организм своими секреторными продуктами. У таких пациентов развивается *синдром Нельсона* — появляются признаки объёмного процесса головного мозга, и темнеет кожа, так как опухоль вырабатывает *проопиомеланокортин (ПОМК)*, содержащий последовательность *меланоцитостимулирующего гормона (МСТ)*, а АКТГ в высоких концентрациях проявляет МСТ-подобную активность. Из-за отсутствия надпочечников признаков гиперкортицизма не бывает, а симптомы *болезни Аддисона* также отсутствуют, так как все больные после адреналэктомии обычно пожизненно получают *кортикостероиды*.

Гиперпигментация кожи, сосков и особенно участков, подвергаемых постоянному трению — например, локтей и кожи под браслетами и кольцами, может присутствовать и при *болезни Иценко-Кушинга*, если *адренкортикотропинома* секреторно очень активна и велика. *Болезнь Иценко-Кушинга* приводит к двусторонней гиперплазии коры надпочечников. Утрачивается нормальный суточный ритм продукции *кортикостероидов*, притупляется стрессорная стимуляция глюкокортикостероидогенеза. Картина самого гиперкортицизма не отличается от случаев, имеющих иную этиологию.

В 15-30 % случаев *эндогенный тотальный гиперкортицизм* подростков связан с первичным поражением клеток коркового вещества надпочечников. Такие поражения именуют *АКТГ-независимым синдромом Иценко-Кушинга*. Это чаще всего — результат гормонально активных опухолей из клеток коры надпочечников.

Опухоль, вырабатывающая *глюкокортикоиды*, — *глюкостерома* — обуславливает классический син-

дром *Иценко-Кушинга* при низкой продукции АКТГ. По ражение бывает чаще всего унилатеральным, хотя как редкость описаны и двусторонние *глюкостеромы*.

Примерно у 55 % больных опухоль доброкачественна, но в остальных случаях проявляет признаки злокачественного роста. Стероидогенез в *глюкостероме* не подавляется *дексаметазоном*. Разновидность *глюкостеромы*, продуцирующая в дополнение к *глюкокортикоидам* и *минералокортикоидам* еще и существенные количества *андрогенов* называется *глюкоандростеромой*. В этом случае картина *синдрома Иценко-Кушинга* дополняется у мальчиков преждевременным половым созреванием, а у девушек — вирилизацией. *Андрогенные гормоны* чаще продуцируют карциномы. Для аденом выработка *андрогенов* не характерна.

Существует первичная неопухолеватая *микронодулярная гиперплазия* коркового вещества надпочечников, которая вызывает *АКТГ-независимый синдром Иценко-Кушинга*, очень типичный для подростков и молодых людей и составляющий существенный процент среди *синдрома Иценко-Кушинга* у подростков. При этом значительно тормозится рост, и задерживается окостенение эпифизарных хрящей. В отдельных случаях можно говорить о семейном аутосомнодоминантном характере этого редкого нарушения (*симптомокомплекс Карнея*, который включает также голубые невусы, миксомы кожи, грудных желёз и предсердий, соматотропиному аденогипофиза, опухоли нервов, яичек и других эндокринных желёз, пигментные родинки).

Однако У.Дж. Рилэй и Н.К. Мак-Ларен (1984), а также А.М. Невилль и М.Дж. О'Хэйр (1984) указывают на наличие при данном расстройстве аутоантител к коре надпочечников и предполагают их ростостимулирующее и АКТГ-подобное действие по аналогии с аутоиммунной тиропатией. Аутоантитела к коре надпочечников обнаруживались при *синдроме Иценко-Кушинга* и другими авторами (Петраньи Д., 1983; АндрадаХ. с соавт., 1979). Существуют экспериментальные данные о возможности получения *in vivo* стероидогенных и митогенных для адренкортикоцитов иммуноглобулинов с помощью иммунизации ядерными адренкортикальными антигенами (Зайчик А.Ш., 1969-1988; Чурилов Л.П., 1986) и при иммунизации гибридом рецепторами АКТГ — *in vitro* (Людденс Х. с соавт., 1982). Поэтому предположение о возможности аутоиммунной этиологии надпочечникового *синдрома Иценко-Кушинга* выглядит достаточно обоснованным.



В последнем издании своей «Патофизиологии болезней» С. Дж. Мак-Фи (1997) прямо называет адreno-кортикостимулирующие аутоантитела основной причиной микронодулярной двусторонней гиперплазии коры надпочечников.

Еще более редкая форма первичного надпочечникового гиперкортицизма развивается при *билатеральной крупноузловой гиперплазии* коры надпочечников. При этом гиперплазируются островки интерреналовой ткани, расположенные вокруг надпочечников. Крупные узлы, содержащие структуры, характерные для всех зон коры, возникают и в основных надпочечных железах.

Механизм этого расстройства связывают с необычным АКТГ-подобным действием клонов аномальной интерреналовой ткани на *желудочный ингибирующий полипептид (ЖИП)*. В связи с этим гиперкортицизм у таких пациентов особенно характерен после еды, когда повышается уровень продукции данного гормона энтеринальной системы. При этом концентрация АКТГ — низкая, ритм его продукции утерян, *дексаметазон* так же, как и при других надпочечниковых вариантах гиперкортицизма, не подавляет продукцию *кортикостероидов*.

*Синдром эктопической автономной секреции адренокортикальных стимуляторов* составляет оставшиеся 5-15% случаев эндогенного гиперкортицизма. Данный феномен, в отличие от классической *болезни Иценко-Кушинга*, в 75 % случаев отмечается у юношей и мужчин. Почти всегда — это эктопическая продукция АКТГ, однако описаны и единичные случаи *эктопической продукции кортиколиберина*. Источниками эктопических стимуляторов коры надпочечников бывают опухоли из клеток диффузной эндокринной системы (*аудомы*).

Впервые подобная АКТГ-продуцирующая опухоль описана в лёгких **У.Х. Брауном** в 1928 г. АКТГ вырабатывается чаще всего при овсяноклеточном бронхогенном раке лёгких (до половины всех случаев эктопической продукции). В качестве эктопических продуцентов этих гормонов следующими по частоте идут: карциноиды желудочно-кишечного тракта, медулярный рак щитовидной железы, опухоли островков Лангерганса, тимомы. Реже его продукция исходит из опухолей слюнных желез, феохромоцитомы и нейробластомы. Как редкие и редчайшие описаны меланомы, лимфосаркомы, раковые опухоли половых органов, вырабатывающие АКТГ.

Эктопические опухоли могут вырабатывать все дериваты *проопиомеланокортина* — *липотропины, опиаты, МСГ*. Иногда у больных обнаруживаются продукты необычного процессинга *ПОМК* — «большой

*АКТГ*» и «*средний АКТГ*», биологическая активность которых может быть понижена. Кортиколибериновая секреция описана у опухолей панкреатических островков, С-клеток щитовидной железы и у нефробластомы. Имеется сообщение о медулярной карциноме щитовидной железы, вырабатывавшей *кортиколиберин* и *пролактолиберин*, а также *кальцитонин*.

Важным отличием гиперкортицизма, вызванного эктопической секрецией *КРФ*, служит подавляемость кортикостероидогенеза высокими дозами *дексаметазона* — ведь АКТГ при этом исходит из аденогипофиза. При гиперсекреции эктопического АКТГ *дексаметазонового* подавления не бывает. Некоторые АКТГ-синтезирующие опухоли секретируют также *гастрин, серотонин, гонадотропины, СТГ*. Продукция АКТГ в овсяноклеточных карциномах лёгких нередко сочетается с выработкой *антидиуретического гормона*, иногда — также *окситоцина*.

Так как уровень АКТГ при эктопической секреции очень высок и превышает уровень, характерный для *болезни Иценко-Кушинга* в несколько раз, этого оказывается достаточно для проявления МСГ-подобного эффекта и для заметной стимуляции секреции всех зон коры надпочечников. Поэтому отличительными особенностями гиперкортицизма при эктопической продукции АКТГ служат очень значительная гиперпигментация кожи и чёткие симптомы гиперальдостеронизма и гиперандрогенизма, которые накладываются на обычную доминирующую картину избытка *глюкокортикоидов* (гипокалиемия, мышечная слабость). В связи со злокачественным характером большинства опухолей, обеспечивающих эктопическую секрецию АКТГ и КРФ, у таких больных часто не бывает ожирения, характерного для других случаев гиперкортицизма. Продукция АКТГ при данном синдроме *не подавляется дексаметазоном*.

*Ятрогенный гиперкортицизм* иногда возникает при лечении глюкокортикоидами. Как правило, это происходит отнюдь не при использовании в кратковременном режиме сверхвысоких их доз, как у больных с экстремальными состояниями, поскольку в таких случаях потребность организма в глюкокортикоидах очень велика.

В опасности оказываются те пациенты, которые длительно (не менее двух недель) получают средние дозы гормонов (от 100 мг в день в пересчёте на *кортизол*). Такая ситуация, например, создаётся при лечении глюкокортикоидами иммунопатологических и аутоиммунных болезней (**Голдфин А.**, 1998).

*Клиника. Гиперкортицизм* — тяжёлая эндокринная патология с нарушением всех видов метаболизма обмена, с поражением избытком *кортизола*

практически всех органов и тканей. При этом страдает также ритм секреции *СТГ*, *пролактина*, повышается синтез *андрогенов*, *альдостерона*.

*Липидный обмен* у больных характеризуется следующим.

Наиболее характерной чертой гиперкортицизма, отмечаемой у 94% больных, считается особая форма вторичного ожирения, названная по характеру распределения жира *центральной* (Тиррель Дж.Б., 1987). Жир накапливается на животе, в сальнике, в брыжейке вокруг абдоминальных внутренностей, на лице, в надключичной и в заднешейной областях, между лопаток. При этом конечности остаются обычного диаметра или в половине случаев даже истончаются (имеет значение как атрофия мышц, охарактеризованная ниже, так и потеря жира). Столь неравномерное распределение жира отражает особенности глюкокортикоидных, инсулиновых и андрогенных рецепторов в различных адипоцитах (Строев Ю.И. с соавт., 2003). Основная причина — избыток глюкокортикоидных рецепторов в центрипетально расположенных липоцитах.

В эпоху, когда доктора любили образные выражения, эти проявления получили яркие названия — *лунообразное лицо*, *горб буйвола*, *бычий загривок*, *горб бизона* и т.д., которые mnemonicчески хороши, но малоупотребительны в современной медицине с её подчёркнутым вниманием к деонтологии. Больные имеют, как правило, гиперлиппротеидемию II типа (накопление ЛПНП, ЛПОНП, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия), связанную с подавлением экспрессии апо-В рецептора *глюкокортикоидами* и усилением синтеза триглицеридов в печени.

Так как *глюкокортикоиды* для большинства тканей, кроме печени, *in vitro*—липолитические гормоны, ожирение при гиперкортицизме, вообще говоря, труднообъяснимо. Считается, что при этом большое значение имеют полифагия, а также вторичный гиперинсулинизм, обязательно возникающий при гиперкортицизме, особенно при *АКТГ-зависимом*, в ответ на гипергликемию и прямое стимулирующее действие *АКТГ* и, возможно, *гидрокортизона* — на В-клетки островков Лангерганса. Иногда трудно выяснить причину кушингоидного ожирения у подростков, тайно *принимающих анаболические стероиды* в спортивных целях (Строев Ю. И., 1995).

*Углеводный обмен* при гиперкортицизме характеризуется ослаблением эффектов *инсулина* и стимуляцией продукции эндогенной глюкозы из липидов и аминокислот. Жировая ткань, мышцы и лимфоидные органы уменьшают потребление глюкозы в пользу центральной нервной системы, миокарда и диафрагмы, гипоталамуса, надпочечников и тканей глаза, куда глюкозу пере-

носят неинсулинзависимые транспортёры. В печени усиливается не только глюконеогенез, но и синтез гликогена, а также секреция в кровь новообразованной глюкозы. В результате формируются такие симптомы, как гипергликемия, глюкозурия, полиурия и полидипсия—признаки *симптоматического стероидного сахарного диабета* примерно у 10% больных с недостаточными резервами В-клеток островков Лангерганса.

*Стероидный диабет* резистентен к лечению *инсулином* подобно 2-му типу первичного сахарного диабета, но в то же время он может осложняться кетозом, как и первичный сахарный диабет 1-го типа. Такое необычное сочетание наблюдается в силу особой кетогенности *глюкокортикоидов*. Микроангиопатия для *стероидного диабета* не характерна, очевидно, потому, что гиперкортицизм подавляет развитие иммунокомплексных реакций.

Во многих случаях при гиперкортицизме ситуация стабилизируется путём развития *гиперинсулинемии*. Явного диабета не наблюдается, но проба с глюкозной нагрузкой может выявить нарушения углеводной толерантности. К тому же *гиперинсулинемия* способствует ожирению и атеросклерозу (по аналогии с *метаболическим X-синдромом*).

*Белковый обмен* в целом изменяется в большинстве клеток в сторону усиления катаболических процессов. Это ведет к отрицательному азотистому балансу. Но в печени и в центральной нервной системе синтез белка не страдает, а в отношении многих протеинов—даже усиливается.

Наиболее явно катаболическая направленность белкового метаболизма при данном синдроме проявляется в мышцах, коже, соединительной ткани, костях, лимфоидных органах.

Мышечная слабость, отмечаемая в 60 % случаев, связана и с потерей мускулатуры белка, и с тенденцией к гипокалиемии, особенно при выраженном минералокортикоидном компоненте гиперкортицизма. Особенно важно, что *глюкокортикоиды* вызывают избирательную атрофию быстрых мышечных волокон II типа, наиболее зависящих от аэробного расхода и поставок глюкозы. Это выражается в слабости проксимальных мышечных групп конечностей, их истончении (частота — 58 % случаев). *Глюкокортикоиды* угнетают коллагеногенез в фибробластах. Это ведет к истончению кожи (*симптом папиросной бумаги*), вазопатии (36 %), плохому заживлению ран, а в сочетании с иммунодепрессивным действием этих гормонов провоцирует бактериальные и грибковые кожные инфекции. Растяжение истонченной кожи при кушингоидном ожирении ведет в типичных местах (живот, ягодицы, внутренняя поверхность бедер и

плеч, молочные железы) к образованию характерных стрий (52%). Их фиолетовый цвет зависит от индуцированных *глюкокортикоидами* гипертензии, плеторы, эритроцитоза, экстравазатов (рис. 47).

Так как *глюкокортикоидами* угнетается синтез белков в костях, и затрагивается обмен витамина D, то все подобные больные страдают остеопорозом (см. стр. 227), 58 % из них жалуется на боли в спине, что сопровождается гиперкальциемией и кальциурией (40%) и порой приводит к камнеобразованию (18%). На этом фоне рост больных — при детском и ювенильном гиперкортицизме — тормозится за счет ряда аспектов действия *кортикостероидов* (угнетение продукции *СТГ*, *соматомединов* и *тироидных гор-*

*монов*, снижение синтеза белка и гликозаминогликанов в хрящах).

*Водно-солевой обмен* у больных с гиперкортицизмом отличается тенденцией к гипернатриемии, задержке воды, отёкам (18 %), гипокалиемии и к ускоренной потере кальция с мочой.

У 72% больных имеется повышение артериального давления. Как и другие водно-солевые нарушения, артериальная гипертензия связана с минералокортикоидной гиперволемией и сенсibilизацией сосудов к *катехоламинам*. Следует учесть, что *глюкокортикоиды* сильно повышают продукцию печёночного *ангиотензиногена*. Уровень *ангиотензина* тоже повышается, хотя *альдостерона* и так вполне достаточно. Это вно-

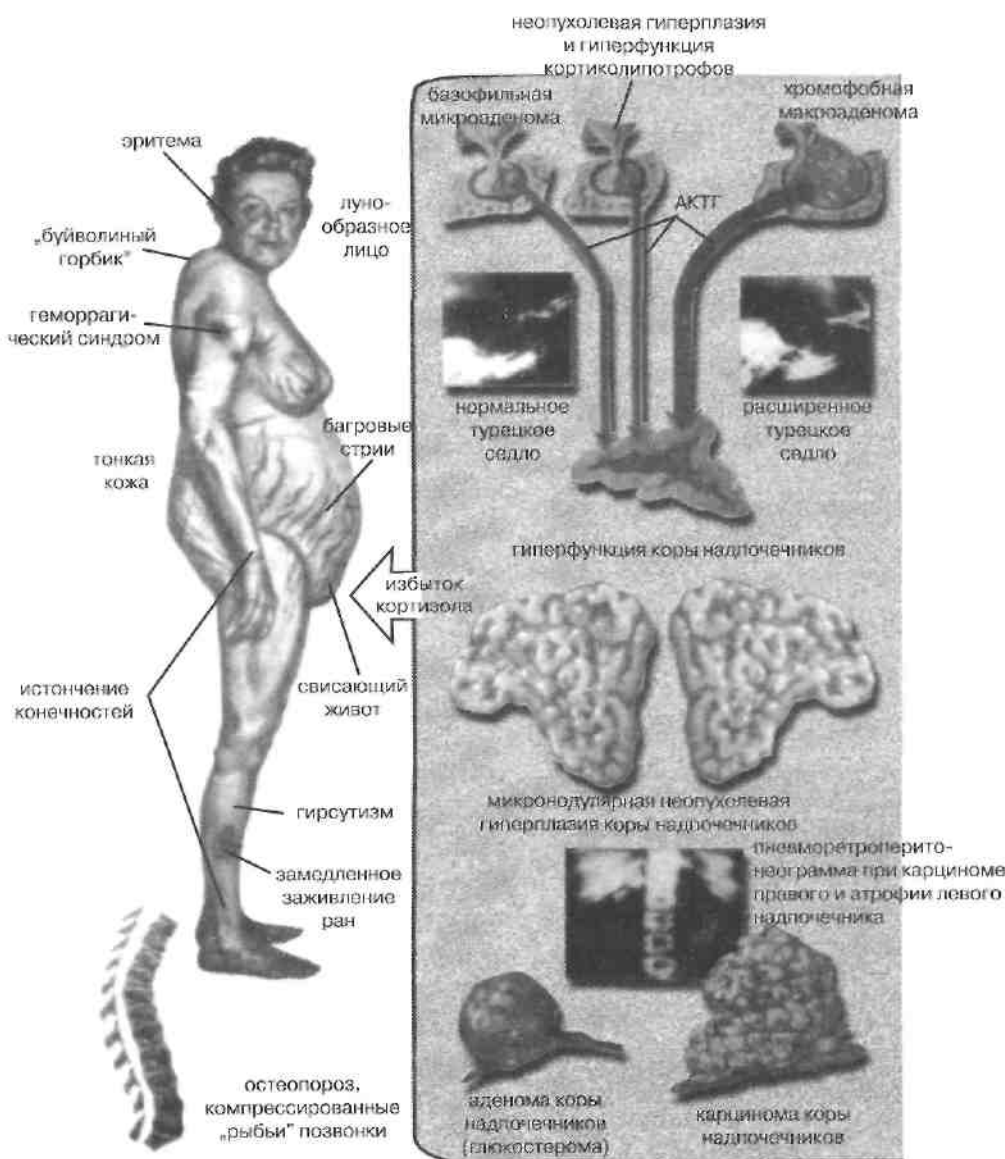


Рис. 47. Синдром Иценко-Кушинга: механизмы развития и проявления (по Ф. Неттеру, США)

сит дополнительный разлад в регуляцию кровяного давления.

*Глюкокортикоиды* тормозят эффект *атриопептинов* на пострецепторном уровне и усиливают продукцию вазоконстриктора эндотелина. Они понижают синтез монооксида азота. Столь сложная по своим механизмам артериальная гипертензия бывает значительной и может стать основной причиной сердечной недостаточности, инсультов и смерти таких больных. Часто повышается внутриглазное давление, вплоть до глаукомы.

*Кислотно-основной баланс* характеризуется достаточно необычной ситуацией метаболического ацидоза, продиктованного усиленным выведением калия и протонов с мочой. Степень нарушений весьма значительна при большом избытке кортико стероидов и выраженном минералокортикоидном эффекте (как правило, этим отличаются *глюкостеромы* и *синдром эктопической продукции АКТГ*).

Гиперкортицизм обладает многими важными внешними и функциональными признаками со своеобразным патогенезом.

Плелора делает лицо больных красным (84 %), а избыток *андрогенов* и кожные инфекции в силу глюкокортикоидного иммунодефицита способствуют появлению на лице пустуло-папулёзного периорального дерматита и вульгарных угрей (40 %).

При избытке андрогенов в структуре синдрома гиперкортицизма у женщин появляется избыточное оволосение тела — *гирсутизм*. Его частота при гиперкортицизме у пациенток приближается к 80 %. Это сопровождается дисменореей (76 %). У лиц обоего пола гиперкортицизм подавляет импульсный ритм секреции *гонадолиберина*, что понижает ответ *лютеинизирующего гормона* на *гонадолиберин*. У женщин это способствует аменорее, а у мужчин — ведет к снижению либидо, к импотенции и уменьшению тестикул. Продукция *андрогенов* в яичках падает, что не компенсируется более слабыми *надпочечниковыми андрогенами*, даже если их количество повышено. Поэтому при *синдроме Иценко-Кушинга* женщины становятся более, а мужчины — менее маскулинизированными. Из-за инсулинорезистентности появляются очаги кожного *acanthosis nigricans* — тёмные бархатистые пятна в местах трения.

Для гиперкортицизма всегда характерны лимфопения, эозинопения, нейтрофильный лейкоцитоз, отражающие индукцию *глюкокортикоидами* миелопоза, а также хоуминга и апоптоза лимфоидных клеток и разрушения эозинофилов.

Гиперкортицизму свойственны поведенческие эффекты — от эйфории (при остром действии гормонов) до депрессии (при хроническом повышении их уровня).

У многих больных развиваются тревожность и бессонница, особенно страдает фаза быстрого сна.

Своеобразная эмоциональная лабильность, обидчивость и некоторая эгоцентричность больных с *синдромом Иценко-Кушинга*, особенно детей и подростков — легко узнаваемы (вспомним поведения Карлсона, «который живёт на крыше»). В тяжелых случаях описываются кортикостероидные психозы с галлюцинациями и маниями. Мы изредка наблюдали подобные психозы при лечении *глюкокортикоидами* больных с *аддисоновой болезнью*.

*Клиника.* Подростки с синдромом гиперкортицизма жалуются на непропорциональную прибавку веса, что изменяет их внешность за счет преимущественного ожирения туловища и лица. У них развиваются общая слабость, сухость кожи, угристость лица, груди и спины, боли в костях, но особенно они жалуются на наличие безболезненных ярко-красных полос растяжения кожи в области живота, бедер, плеч и ягодиц.

У них часто возникают сухость во рту, жажда, полиурия, булимия. Нередко у больных возникают боли в животе, как при хроническом гастродуодените или при язвенной болезни. Часты головные боли, бессонница, снижение памяти, плохое настроение. При профосмотрах школьные врачи периодически выявляют повышенные цифры артериального давления, которые в дальнейшем становятся практически постоянным симптомом.

При развитии *синдрома Иценко-Кушинга* с ранних лет больные обычно плохо растут (не более 1-3 см в год). Поэтому подростки с гиперкортицизмом — всегда низкорослые.

Постепенно возникает *андроидный тип ожирения*: отложение жира в основном на лице и туловище. В области VII шейного позвонка появляется жировой горбик («горбик буйвола»). Конечности, как правило, не полнеют — развиваются характерная слабость и даже атрофия скелетных мышц, почему руки и ноги при этой патологии кажутся относительно тонкими на фоне выраженного ожирения. В некоторых случаях масса тела не нарастает, но жировые отложения все равно располагаются центрипетально, по андроидному (кушингоидному) типу.

В целом такие подростки приобретают «кушингоидный вид» (см. рис. 33 выше). Это вначале начинают замечать окружающие, а затем — родители.

Кожные покровы, как правило, сухие. Ногти слабые, растут плохо. Кожа тонкая, шелушится, атрофичная, мраморного рисунка. По консистенции она напоминает тонкий пергамент или даже папиросную бумагу. На ней — многочисленные акне.

На коже живота (чаще), ягодиц, внутренней поверхности плеч и бедер всегда обнаруживаются широкие (0,3-5 см) и длинные (до 10 см) красно-фиолетовые полосы, которые атрофичны, с петехиями и даже кровоподтеками, возникающими даже при незначительной травматизации. Подростки, особенно юноши, своих стрий могут стыдиться и тщательно их скрывают, в частности, от родителей.

В местах трения одеждой, на голених возможна гиперпигментация кожи, но могут выявляться участки ее депигментации по типу витилиго. Довольно часто возникают микозы. Нередки пиодермии, в частности, фурункулез.

Со временем появляются пастозность рук и ног, акроцианоз. Лицо становится подчеркнуто лунообразным и багрово-цианотичным («матронизм»).

У больных наступает преждевременное оволосение лобка. У девушек становятся нерегулярными, а затем и вовсе пропадают месячные (ранний симптом гиперкортицизма), возникают выраженный гирсутизм по мужскому типу, гипотрофия молочных желез, иногда — галакторея, голос грубеет. Юноши утрачивают нужду в бритье. У них выявляется гинекомастия, уменьшаются размеры полового члена и яичек, ослабевают эрекции, исчезают поллюции, пропадает интерес к противоположному полу. Те и другие начинают лысеть. Таким образом, у подростков с гиперкортицизмом возникают общие признаки гипогонадизма, при этом юноши демаскулинизируются, а девушки внешне становятся мужеподобными.

Психика больных обычно подавленная, депрессивная, но могут возникать состояния возбуждения и даже параноидные явления. Имеется определенная склонность к суицидам.

**Осложнения.** Осложнения при гиперкортицизме разнообразны. Имеется подчеркнутая склонность к инфекциям (пиодермии, пневмонии), гипокалиемическому алкалозу, спонтанным переломам костей из-за остеопороза, асептическим некрозам головок бедренных костей.

Могут быть нарушения психики с суицидами. Часты язвенная и почечно-каменная болезни с хроническим пиелонефритом, а также — стероидный симптоматический сахарный диабет.

При высоком артериальном давлении случаются тяжкие кризы с последствиями. Иногда развиваются слепота и миопатия.

Нарушается репродуктивность, так как беременности обычно заканчиваются выкидышами или патологическим родоразрешением.

**Классификация.** В зависимости от первичности поражения синдром гиперкортицизма разделяют на:

- *болезнь Иценко-Кушинга* (при наличии аденокортикотропиномы гипофиза или, изредка, кортиколибериномы);
- собственно *синдром Иценко-Кушинга* (при гиперплазии, аденоме или аденокарциноме пучковой зоны коры надпочечников);
- *синдром эктопической гиперпродукции АКТГ* (как правило — в апудомах);
- *ятрогенную форму гиперкортицизма* (передозировка глюкокортикоидов).

Эндогенный гиперкортицизм можно делить на АКТГ-зависимый (*болезнь Иценко-Кушинга* и *эктопированный АКТГ-синдром*) и на АКТГ-независимый (глюкостерома-аденома и глюкостерома-карцинома).

В зависимости от наличия диабета, остеопороза, артериальной гипертензии, трофических изменений кожи, миопатии и сексуальных расстройств выделяют легкую, средней тяжести и тяжелую формы синдрома.

По течению он может быть стабильным, активным и быстро прогрессирующим (галопирующим).

**Диагностика.** В крови подростков с гиперкортицизмом повышаются уровни эритроцитов, гемоглобина, что напоминает картину полицитемии (влияние избытка андогенов). Также нарастает СОЭ. Имеется нейтрофильный лейкоцитоз с лимфоцитопенией и эозинопенией.

Уровни натрия и хлоридов всегда повышены, а калия — снижены. Содержание щелочной фосфатазы, аминотрансфераз, а иногда — холестерина повышено, а уровни альбуминов, иммуноглобулинов, интерферона и фагоцитоза снижаются.

Углеводная толерантность часто понижена. В моче могут быть глюкозурия, изредка обнаруживаются кетоновые тела, нередко признаки хронического пиелонефрита.

*Уровень кортизола в крови повышен в 2-3 раза, циркадный ритм его секреции нарушен, что выражается в отсутствии падения кортизолемии в вечернее время.*

В суточной моче отмечается *гиперэкскреция 17-ОКС*. Может снижаться продукция  $T_3$  и  $T_4$ .

Из-за артериальной гипертензии левый желудочек сердца гипертрофируется (чем моложе заболевший подросток, тем выше артериальное давление — до 150/100-240/160 мм рт. ст.). ЭКГ — с явными признаками гипокалиемии и дистрофии миокарда, часто — с отрицательными зубцами Т. Наблюдаются тахикардия, систолический шум на верхушке сердца, акцент II тона над аортой.

Окулист выявляет гипертоническую ангиопатию сетчатки, а при стероидном диабете — диабетическую ангиопатию.

На рентгенограммах костей — выраженный остеопороз, особенно в позвонках, которые производят впечатление прозрачных («хрустальные позвонки») и имеют вид «рыбьих позвонков» (рис. 48). Позвонки уплощаются, имеют следы спонтанных переломов, выявляются грыжи Шморля. Вообще остеопороз появляется достаточно поздно. Но за счет тормозящего влияния избытка *глюкокортикоидов* на хрящи и за счет уплощений позвонков больные сильно отстают в росте. Декальцинация костей порождает оксалатный и фосфатный нефролитиаз.

При фиброгастроскопии можно выявить гастриты, эрозивные дуодениты, язвенную болезнь (Мосин В.И., 1975), недостаточность кардии с диафрагмальной грыжей, рефлюкс-эзофагитом. УЗИ может обнаружить признаки хронического панкреатита и нефролитиаза.

У юношей уменьшены яички и простата, нарушается сперматогенез. У девушек обнаруживается гипоплазия матки, яичников, цианоз влагалища, вульвиты, иногда увеличивается клитор.

Лучевая диагностика выявляет опухоли гипоталамо-гипофизарной области, надпочечников или опухоли другой, эктопической, локализации.



Рис. 48. Симптом «хрустальных» позвонков при гиперкортицизме (по М. Юлесу и И. Холло, 1967)

Радиосканирование с  $^{131}\text{I}$ -йодхолестерином позволяло обнаружить кортикостерому или глюкостерому надпочечников.

*Критерии диагноза.* Для синдрома Иценко-Кушинга типична триада: *гипертензия — гипернатриемия — гипергликемия*.

Диагностика опирается на «кушингоидный» вид подростков и подтверждается *постоянно повышенным уровнем кортизола и кортикостерона в крови (без снижения в вечернее время!)* и продуктов их деградации в моче (*17-ОКС*).

При исследовании *АКТГ*, кортизола, кортикостерона, пролактина, кортиколиберина более информативны повышенные вечерние показатели.

Увеличение надпочечников более 3 см по высоте (при УЗИ), увеличение фронтального размера гипофиза более 8 мм (при КТГ и МРТ-методах) помогают выявить первичный опухолевый очаг.

Убедительно сканирование надпочечников с  $^{131}\text{I}$ -йод-холестерином. В выявлении первичного очага помогают пробы с подавлением *дексаметазоном* — *малая и большая пробы Лиддля* (см. выше), а также *проба с метопиромом (метирапоном)*, сущность которых — в центральной блокаде *АКТГ* по принципу обратной связи.

Так, если после *пробы с дексаметазоном* падают уровни *кортизола* в крови или *17-ОКС* в моче, то это говорит о гиперпродукции *АКТГ* в аденогипофизе. При *первичной опухоли коры надпочечника* и при *АКТГ-эктопированном синдроме* — *проба отрицательная*.

*Метопирон* тормозит синтез *кортизола*, поэтому после *пробы с метопиромом* увеличения экскреции *17-ОКС* при *опухоли надпочечника* не наблюдается, но при *первичной гиперпродукции АКТГ* их уровень в моче возрастает в 2-3 раза.

Уровень *АКТГ* при *первичной гиперфункции коры надпочечников* вообще снижается, но при *базофильной аденоме гипофиза - кортикотропиноме* — повышается, а при *АКТГ-эктопированном синдроме* может быть даже весьма высоким (Марова Е.И. | соавт., 1992, 1999).

*Пример диагноза.* Двусторонняя гиперплазия коры надпочечников. Синдром Иценко-Кушинга. Ожирение II степени андроида. Артериальная гипертензия. Легкий симптоматический сахарный диабет (стероидный). Остеопороз позвоночника. Задержка полового и физического развития.

*Дифференциальный диагноз.* Синдром Иценко-Кушинга у подростков дифференцируют прежде всего с самой частой у них формой подросткового ожире-

ния — *гипоталамическим синдромом пубертатного периода (болезнью Симпсона-Пейджа)*, при котором также наблюдается ожирение со стриями. Но при *болезни Симпсона-Пейджа* ожирение равномерное, рост высокий, половое развитие нормальное, нет остеопороза и признаков объемных процессов, стрии розовые, без атрофии. *Болезнь Симпсона-Пейджа* часто спонтанно регрессирует, уровни АКТГ и кортизола при нем повышены умеренно.

У бомжей-подростков, *злоупотребляющих алкоголем*, может развиваться кушингоидная внешность с лунообразным синюшным лицом, ожирением андройдного типа, мышечной слабостью и даже со стриями в области живота (*псевдосиндром Иценко-Кушинга*). У них может обнаруживаться умеренный гиперкортизолизм с нарушением циркадного ритма секреции, однако лишение их алкоголя быстро устраняет кушингоидную симптоматику (**Балаболкин М.И.**, 1998).

У девушек при *поликистозе яичников (синдром Штейна-Левентала)* нет атрофии мышц и остеопороза, месячные сохранены, *17-ОКС* нормальные.

При *скрываемой беременности* нет месячных, уровень АКТГ слегка повышен, гипофиз в объеме может увеличиваться, но явного избытка кортизола нет, а специальные тесты на беременность и УЗИ матки устанавливают правильный диагноз.

*Передозировка глюкокортикоидов* легко распознается по анамнезу.

Специальные исследования позволяют исключить АКТГ-продуцирующие опухоли (*тимома, рак бронха*).

Иногда при современных интраскопических методах исследования брюшной полости случайно (1,4-8,7% больных) выявляются округлой формы опухоли надпочечников — *инциденталомы* — без явных проявлений гормональной активности (иногда — с признаками *субклинического синдрома Иценко-Кушинга*), но в 2-3 % случаев склонных к озлокачиванию (**Ворохобина Н.В.**, **Силышцкий П.А.** с соавт., 2003; **Трофимова Т.Н.** с соавт., 2000).

**Исходы заболевания и прогноз.** У подростков истинный синдром Иценко-Кушинга развивается постепенно, течет очень тяжело и без лечения всегда заканчивается летально.

Прогноз усугубляется склонностью к инфекциям, к пирамидным и стволовым синдромам, к атаксии, нистагму, гидроцефалии, эпилепсии.

Различные осложнения может дать артериальная гипертензия.

При легкой форме синдрома прогноз более оптимистичен — после радикального лечения возможно выз-

доровление, но при средней тяжести и тяжелой формах изменения внутренних органов необратимы.

Особенно неблагоприятен прогноз при *синдроме эктопической гиперпродукции АКТГ*, вызванном раком любой локализации, а также при гиперкортицизме из-за *рака надпочечника*.

После оперативного лечения может развиваться *пан-гипопитуитаризм, синдром Нельсона* или *хроническая недостаточность коры надпочечников*.

**Лечение.** Диета должна быть субкалорийной (не более 1800 ккал) с ограничением поваренной соли и легкоусвояемых углеводов.

Длительная лекарственная терапия *синдрома Иценко-Кушинга* направлена на подавление синтеза АКТГ и кортизола парлоделом (бромкриптином), бромэргоном, абергином, достинексом; ГАМК-ергическими препаратами — дифенином, конвулексом, аминалоном, фенибутом; антисеротониновыми средствами — перитолом, ципрогептадином, метерголином, каберголином, особенно после лучевого лечения. В последние годы с успехом используют *ритансерин*, который является выраженным антагонистом серотониновых рецепторов 2-го типа и может нормализовать секрецию АКТГ и кортизола.

Используют также разрушители клеток надпочечников — *митотан, хлодитан, лизодрен*, которые вызывают «медикаментозную адреналэктомию», а также блокаторы стероидогенеза, блокирующие превращение холестерина в *прегненолон* (*аминоглютетемид, элиптен, мамомит, ориметен*). Угнетают синтез кортизола также *трилостан*, производные имидазола (*кетоконазол, этомидат*). Эффективно снижает продукцию кортизола *метирапон* — ингибитор 11 $\beta$ -гидроксилазы.

Многие эти препараты токсичны, поэтому параллельно дают *эссенциале-форте, карсил, витамины* (кроме *аскорбиновой кислоты*, которая стимулирует синтез кортикостероидов!).

По показаниям назначают *верошпирон, альдактон, триамтерен, салуретики, антагонисты кальция, анаболики (ретаболил, метандростенолон, неробол)*.

При остеопорозе показано ношение корсета, препараты кальция, *кальцитрин (тирокальцитонин)*, препараты *витамина D<sub>3</sub>* (*рокальтрол, вигантол, остеохин, оксидевит*).

При стероидном диабете показана *диета № 9 по М. Певзнеру с пероральными сахароснижающими средствами (инсулин требуется редко)*.

Иммунодефицит исправляется *тималином, Т-активин*ом и другими препаратами.

Радикальное лечение — лучевое и хирургическое.

При легких и среднетяжелых формах болезни *Иценко-Кушинга* более показана *гамматерапия гипофиза* с эффектом через 1-2 года. У подростков лучшим методом лучевой терапии считаются *протонотерапия гипофиза* в сочетании с *односторонней адреналэктомией*. При этом особое значение имеет профилактика послеоперационного гипокортицизма, так как второй, интактный, надпочечник обычно бывает атрофированным. При болезни *Иценко-Кушинга* иногда применяют *имплантацию в гипофиз радиоигл* (иттриевых, золотых).

При операциях на гипофизе используют трансфеноидальный доступ. Методом выбора при болезни *Иценко-Кушинга* является *селективная трансфеноидальная аденомэктомия*.

При тяжелом синдроме удаляют оба надпочечника, затем проводят *гамматерапию гипофиза* во избежание развития его реактивной опухоли (*синдром Нельсона*) с картиной надпочечниковой недостаточности, глазными и нервными нарушениями.

После двусторонней адреналэктомии требуется пожизненная заместительная терапия глюкокортикоидами (*преднизон, преднизолон, кортизон-ацетат, кортизон-гемисукцинат*).

**Профилактика.** Необходимо беречься от инфекций, простуд, травм головы, избегать воздействия на организм мутагенов.

Следует остерегаться ранней половой жизни и ранних беременностей (особенно у несовершеннолетних), бесконтрольного использования гормонов, анаболиков, допингов, контрацептивов.

Лечение различных болезней курсами *глюкокортикоидов* должно производиться с принятием необходимых мер против развития ятрогенного гиперкортицизма и синдрома отмены.

**Диспансеризация.** Диспансерная группа — Д-3.

Больные с гиперкортицизмом нуждаются в пожизненном наблюдении эндокринологом, невропатологом, окулистом, кардиологом, а по показаниям — и ортопедом.

С диспансерного учета больные подростки не снимаются.

После двусторонней адреналэктомии при кортикостероме и при развитии тотальной гипофизарной недостаточности — пангипопитуитаризма — вследствие оперативного вмешательства на гипофизе при болезни *Иценко-Кушинга* показана пожизненная заместительная глюкокортикоидная терапия (см. Хроническая недостаточность коры надпочечников).

**Вопросы экспертизы.** Группа здоровья — 5. Все подростки с синдромом *Иценко-Кушинга* подлежат

направлению на МСЭК для определения группы инвалидности.

При редком полном регрессе могут быть ограниченно трудоспособными. Запрещаются контакты с ионизирующими излучениями, СВЧ-полями и иными мутагенными факторами. При артериальной гипертензии больные подростки освобождаются от экзаменов.

После адреналэктомии им необходим особенно щадящий режим. Профилактические прививки производятся строго по показаниям.

Призыву в армию они не подлежат, а впервые заболевшие с военного учета снимаются. В военные учебные заведения такие больные подростки не принимаются, даже при полном выздоровлении.

## ВРОЖДЕННЫЙ АДРЕНОГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

**Определение.** Врожденный аденогениальный синдром — генетическое заболевание, обусловленное недостаточностью ферментных систем коры надпочечника со снижением синтеза глюкокортикоидов и минералокортикоидов при одновременно повышенной продукции андрогенов.

**Синонимы:** врожденная дисфункция коры надпочечников, врожденная вирилизирующая гиперплазия коры надпочечников, аденогениальный синдром.

**Распространение.** Врожденный аденогениальный синдром — основная и наиболее распространенная в мире патология надпочечников у подростком 95 % его составляют лица с врожденным дефектом 21-гидроксилазы. В мире средняя частота классической 21-гидроксилазной недостаточности — от 1:5000 до 1:20000 в популяции. Но у эскимосов, особенно — у девочек, она очень велика — до 1:490 новорожденных. Частота гетерозиготного носительства аутосомно-рецессивных дефектов 21-гидроксилазы повсеместно весьма значительна — от 1:35 до 1:76, а у эскимосов является практически сплошной (Штолеке Х., 1970).

Ряд форм синдрома часто поражает евреев — неклассический вариант 21-гидроксилазного дефекта встречается у евреев-ашкенази с частотой до 3 %, что в 10 раз выше среднеевропейских цифр. Дефицит 11-гидроксилазы часто встречается у марокканских евреев.

**Этиология и патогенез.** Гиперпродукция надпочечниковых половых стероидов известна в разных формах и сопровождается различными болезнями и синдромами. Наиболее характерными общими проявлениями надпочечникового гиперандрогенизма служат гирсутизм, олигоменорея, угри и вирилизация.

Необходимо оговорить, что надпочечниковый гиперандрогенизм может иметь разную этиологию, и ввес-



ти понятие о разнообразии адреногенитальных синдромов.

Традиционное собирательное название для нарушений продукции половых гормонов надпочечниками — *адреногенитальные синдромы*. Эта сборная группа включает *приобретенные* и *врождённые формы*.

Приобретенные нарушения половых функций и признаков на почве гиперпродукции адренокортикальных половых гормонов связаны с различными опухолями, вырабатывающими *половые стероиды*, а врождённые — с наследственными дефектами ферментов стероидогенеза. Приобретенные адреногенитальные синдромы у подростков очень редки. Опухоли, вырабатывающие половые стероиды, как правило, возникают или манифестируют у взрослых. Тем не менее краткая характеристика приобретенных адреногенитальных синдромов должна быть предпослана подробному обсуждению *одной из главных проблем подростковой эндокринологии — врожденного адреногенитального синдрома*, так как манифестация подобных опухолей у подростков совсем не исключается.

Выше уже описывалась возможность адренокортикального гиперандрогенизма при гиперкортицизме вследствие *болезни* и *синдрома Иценко-Кушинга*, в частности, факт существования *глюкоандростером*.

Описаны *андростеромы* (1–3 % всех опухолей надпочечников) и *кортикоэстрома надпочечников* (отдельные наблюдения).

При *андростеромах*, которые у детей и подростков, как правило, злокачественные, а у взрослых — нередко бывают и доброкачественными, отмечается автономная гиперпродукция *андрогенов*, связанная с соматической мутацией (мутациями) генов стероидогенных энзимов в опухолевом клоне.

*Андростеромы* иногда достигают очень значительных размеров (до 1,5 кг весом). У женщин андростерома вызывает быструю вирилизацию (гирсутизм, перераспределение жира по мужскому типу, огрубение голоса, облысение, атрофия молочных желез, олигоменорея и аменорея, гипертрофия клитора, рельефность мускулатуры и повышение физической работоспособности, изменение стереотипов полового поведения).

У детей и подростков обоего пола развивается преждевременное половое созревание (у юношей — изосексуального, а у девушек — гетеросексуального типа). Рост костей в длину рано останавливается из-за опережающего костного возраста, больные остаются

невысокими. Это дополняется местными объемными и общеонкологическими симптомами, которые очень важны для дифференциальной диагностики, так как сходная картина может иметь множество вненадпочечниковых и неопухолевых причин. У взрослых мужчин многие случаи небольших по размеру андростером остаются, вероятно, нераспознанными.

При *кортикоэстромах*, которые, напротив, хорошо распознаются именно у юношей и мужчин, имеет место продукция *эстрогенов* в мутантном опухолевом клоне адренокортикальных клеток. Эти опухоли — злокачественные, инвазивные, феминизирующие.

У юношей-носителей кортикоэстрома отмечается гинекомастия, часто — гипотрофия тестикул, феминизация телосложения и стереотипов поведения. Многие глюкостеромы, андростеромы и карциномы надпочечников выделяют некоторое количество *эстрогенов*, но это маскируется секрецией *андрогенов*.

Фактически *врожденный адреногенитальный синдром* — группа генетических заболеваний. Врожденная форма адренокортикального гиперандрогенизма связана с несколькими разными аутосомно-рецессивными наследственными дефектами ферментов стероидогенеза, при которых возникший метаболический блок благоприятствует синтезу андростероидов в ущерб продукции *кортизола*, а иногда — и *минералокортикоидов*. Эти наследственные заболевания входят в собирательную группу, известную как «*врожденная гиперплазия коры надпочечников*» (см. выше рис. 3 и рис. 45).

Под действием рецессивных генов поражается один из ферментов биосинтеза кортикостероидов, начиная с эмбрионального периода. Патогенез обусловлен нарушением продукции одного или нескольких кортикостероидов, в результате происходит задержка их синтеза на стадии половых стероидов, почему почти все формы таких энзимопатий дают разную степень нарушений полового развития.

Вместе с тем из-за ингибирования продукции кортикостероидов часто выпадает сервомеханизм, ограничивающий продукцию *кортиколиберина* и *АКТГ*, и гипоталамо-гипофизарный нейросекреторный комплекс насыщает организм больных *адренокортикотропином*.

*Врожденная гиперплазия коры надпочечников* (или врожденный адреногенитальный синдром) из-за наибольшей значимости в подростковой практике и в силу своего сложного характера, складывающегося из мозаичного и разнообразного сочетания проявлений гипо- и гиперкортицизма, нуждается в отдельном описании.

Впервые этот синдром описан в 1865 г. Л. Кречео, но его наследственный характер распознали лишь в середине XX столетия. Идея о ферментативном блоке стероидогенеза как основе данного расстройства принадлежит Ф. Барттеру с соавт. (1951).

Существует целое семейство генных мутаций, блокирующих те или иные этапы стероидогенеза и вызывающих варианты данного синдрома.

К ним относятся: дефекты *21-гидроксилазы*, *11-β-гидроксилазы*, *3-β-оксидогидрогеназы*, *17-гидроксилазы*, *17-редуктазы*, *α-редуктазы*, *20,22-десмолазы* и *17,20-десмолазы*.

На схеме (рис. 25) показаны участки путей стероидогенеза, где действуют эти ферменты, и локализуются данные блоки.

Выше уже было сказано, что от 90 до 95% случаев врожденного адреногенитального синдрома связаны с различными мутациями, снижающими активность *21-гидроксилазы*. Так как ген этого фермента CYP21 в хромосоме 6 находится по соседству с генами главного комплекса гистосовместимости, у заболевания отмечается неравновесное сцепление с некоторыми его гаплотипами (B<sub>5</sub>, B<sub>14</sub>, B<sub>w47</sub>, B<sub>w51</sub>, B<sub>w60</sub>, D<sub>RI</sub><sup>7</sup>).

При различных мутациях гена CYP21 (делеция, инверсии) могут возникать разные клинические варианты *21-гидроксилазной* недостаточности, известные как *классическая форма* (в 75 % случаев — *вирилизующая* и *сольтеряющая*, в 25 % случаев — *только вирилизующая*), а также *неклассическая форма* (отличающаяся менее тяжёлыми проявлениями, в частности, поздним проявлением вирильного синдрома).

Классическая недостаточность *21-гидроксилазы* ведет к полному блоку превращений *17-α-оксипрогестерона* в *11-дезоксикортизол* и *прогестерона* в *11-дезоксикортизол*. Избыток этих метаболитов превращается в *андростендион*, что ведет к повышенной выработке *надпочечниковых андрогенов*. Уже внутриутробно присутствует гиперандрогения. В то же время эффективность синтеза *минералокортикоидов* и *глюкокортикоидов* страдает, что ведет к усилению функции кортиколипотрофов аденогипофиза и к нарастанию уровня *АКТГ*, стимулирующего рост коры надпочечников и андростероидогенез.

При выраженном дефиците *альдостерона* гипертрофируется юкстагломерулярный аппарат почек. Кора надпочечников резко гиперплазируется за счет клубочковой и сетчатой зон. Возникают микроузловая или диффузная формы гиперплазии. Внешне вид надпочечников напоминает кору больших полушарий головного мозга. Вес одного надпочечника при норме в 6-7 граммов может достигать 60 граммов!

В адренкортикоцитах изобилуют липидные включения и присутствует липофусцин. В тестикулах мужчин могут быть гиперплазия и даже опухоли, а яичники у женщин проявляют признаки вторичной гипотрофии из-за высокого уровня *андрогенов*.

Клинически проявляются *два синдрома* — *гиперандрогенизм* и *гипокортицизм*, причем второй — преимущественно в форме *первичного гипоальдостеронизма*. При этом синдроме уже с рождения отмечаются признаки псевдогермафродитизма. У девочек вирилизуются наружные гениталии (гипертрофия клитора, смыкание половых губ по типу мошонки, формирование урогенитального синуса, напоминающего фаллоидную уретру). Мальчики при рождении имеют нормальные гениталии. Так как надпочечниковые андрогены относятся к слабым и при избытке конкурируют с *тестостероном* за рецепторы, то иногда у мальчиков также могут быть аномалии строения наружных половых органов — гипоспадия и двусторонний крипторхизм.

В дальнейшем следует *преждевременное половое созревание (pubertatio praecox)*: у девочек — по гетеросексуальному типу, а у мальчиков — по изосексуальному.

*Неклассический вариант* синдрома приводит к рождению детей с внешне нормальными половыми признаками, но происходит постнатальная вирилизация и гетеросексуальное преждевременное половое созревание у девочек. У мальчиков развивается преждевременное изосексуальное половое созревание: рост ускорен и рано заканчивается окостенением метаэпифизарных хрящей, костный возраст опережает паспортный, отмечаются макрогенитосомия, низкорослость и гипертрихоз.

От 65 до 75 % лиц с классическим дефицитом *21-гидроксилазы* страдают явным *врожденным гипокортицизмом-гипоальдостеронизмом*. Отмечается врожденная гиперпигментация кожи. Со 2-5-й недели внеутробной жизни развивается сольтеряющий синдром. Появляются слабость, полиурия, гипотония мышц, гипотензия, потеря веса, гиперкалиемия, гипонатриемия, К гипохлоремия с характерной ЭКГ, ацидоз, срыгивание и фонтанирующая рвота, позднее — тяга к солёной пище. При сольтеряющей форме смертность от острой надпочечниковой недостаточности на 1-2-м году жизни очень велика и приближается к 40% (Плотникова Е.В., 1989).

У остальных гипокортицизм носит скрытый характер и компенсируется гиперренинемией и гиперпродукцией *АКТГ*.

Стёртые и лёгкие формы *врожденного адреногенитального синдрома* служат основной причиной гирсутизма и адренархе у девушек. Различные авторы, обследуя пациенток с гирсутизмом, выявили лаборатор-

ные признаки синдрома у значительных групп — от 1,5 до 30 % от всех случаев гирсутизма! Очевидно, что гирсутизм — достаточный повод для углублённого обследования на наличие 21-гидроксилазной формы синдрома путем измерения сывороточного базального и АКТГ-стимулированного уровня стероидного предшественника — 17-гидроксипрогестерона.

В отличие от андростерона, при врожденном ад-реногенитальном синдроме гиперпродукция андрогенов чувствительна к подавлению дексаметазоном. При введении этого стероида понижаются содержание андрогенов в крови и экскреция их метаболитов — 17-КС — с мочой.

Болезнь может быть распознана путем антенатальной диагностики (амниоцентез, анализ ДНК клеток биоптата ворсин хориона).

В случае пренатального диагноза назначение дексаметазона матери блокирует гиперпродукцию андрогенов и позволяет избежать псевдогермафродитизма, в дальнейшем гормонально-заместительная терапия необходима в течение всей жизни.

Больные с врожденным адреногенитальным синдромом входят в группу высокого риска развития острой надпочечниковой недостаточности.

Некоторыми особенностями характеризуются остальные формы синдрома, затрагивающие кору надпочечников и зависящие от других ферментативных дефектов (табл. 4).

Таким образом, гиперандрогенизм при мозаичных расстройствах функций коры надпочечников имеется

не всегда. С выраженной гиперпродукцией андрогенов надпочечниками протекают лишь некоторые из них, сжатую характеристику которых мы приводим ниже.

- Дефицит 3- $\alpha$ -олдегидрогеназы (нарушается переход Д5-прегненолона в прогестерон, накапливается дегидроизоандростерон). Так как это андрогенное соединение обладает лишь незначительной активностью, то у девушек развивается нерезко выраженный вирилизм, а из-за дефицита активных андрогенов надпочечников и тестикул у юношей могут быть черты наружного гермафродитизма. Это выражается в неполной маскулинизации гениталий. Отмечаются врождённые крипторхизм и гипоспадия.
- Дефицит 11- $\beta$ -гидроксилазы приводит к наиболее проксимальному блоку стероидогенеза — на этапе между 11-дезоксикортизолом (субстанция «S» Рейхштейна) и кортизолом, а также между 11-дезоксикортикостероном и кортикостероном. Результатом этого, наряду с другими симптомами, является вирилизация у девушек и pubertatio praecox — у детей.
- Дефицит 21-гидроксилазы приводит к нарушению перехода прогестерона в дезоксикортизол, а 17- $\alpha$ -прогестерона — в 11-дезоксикортикостерон. Как уже указывалось выше, это — наиболее частая причина весьма выраженного гиперандрогенизма у детей и подростков со всеми вытекающими из этого последствиями.

Таблица 4

Редкие формы врожденной гиперплазии коры надпочечников

Дефектный энзим	Стероиды, выделение которых с мочой растёт	Дефицитные гормоны	Соединения, появляющиеся в избытке	Примечания
20,22-десмолаза (синдром Прадера-Гартнера)	Нет	Все стероидные	Холестерин в коре надпочечников не переходит в прегненолон	Тотальный гипокортицизм, гипогонадизм, врождённый мужской псевдогермафродитизм
3 $\alpha$ -олдегидрогеназа	$\Delta$ 5-3 $\beta$ -стероиды	Глюкокортикоиды, альдостерон	Дегидроизоандростерон (слабый андроген, антагонист тестостерона)	Тяжелый гипокортицизм и гипогонадизм; врожденный наружный псевдогермафродитизм у плодов обоего пола
17- $\alpha$ -гидроксилаза	Прегнандиол, тетрагидрокортикостерон	Андрогены, эстрогены, кортизол, альдостерон	Кортикостерон, Дезоксикортикостерон	Половой инфантилизм у женщин, псевдогермафродитизм у мужчин; гипертензия, задержка соли и воды, гипокалиемический алкалоз
11(3-гидроксилаза	Тетрагидродезоксикортизол, тетрагидродезоксикортикостерон	Глюкокортикоиды, альдостерон	Андрогены, 11-дезоксикортикостерон	Женский псевдогермафродитизм, гипертензия, задержка соли и воды, гипокалиемический алкалоз. Уступает по частоте (1:100000) лишь дефектам 21-гидроксилазы.

Некоторые разновидности нарушения биосинтеза половых стероидов проявляются в основном расстройством их конверсии в периферических тканях. Они будут рассматриваться в разделе, посвященном нарушению полового созревания подростков.

Ниже приводятся детальные данные о клинике, диагностике и лечении самого частого у подростков варианта врожденного адреногенитального синдрома, обусловленного дефицитом 21-гидроксилазы.

**Клиника.** Картину врожденного адреногенитального синдрома определяет как вид энзиматического дефекта, так и степень выраженности продукции кортизола, минералокортикоидов и тестостерона.

При недостаточности 21-гидроксилазы подростки обычно низкорослы, непропорционально сложены, с широкими плечами и выраженной мускулатурой. Развитие у девушек идет по гетеросексуальному типу, а у юношей — по изосексуальному. В итоге у обоих полов прогрессирует вирилизация. У девушек нет месячных. Матка, яичники и молочные железы не развиваются, имеется гипертрофия клитора, рост волос — по мужскому типу, голос низкий. У юношей, несмотря на явную маскулинизацию, при большом пенисе развивается гипоплазия яичек и азооспермия.

**Осложнения.** Маскулинизация девочек с рождения является поводом ошибочного присвоения им мужского пола. У мальчиков может развиться опухоль яичек — лейдигома, в дальнейшем они могут стать бесплодными. Выраженный дефицит минералокортикоидов (75 % случаев врожденного адреногенитального синдрома вследствие дефицита 21-гидроксилазы) приводит к потере соли и к развитию недостаточности коры надпочечников, нередко — даже с летальным исходом.

При преобладании вирильной формы синдрома частичная продукция минералокортикоидов более или менее компенсирует потерю натрия и хлоридов, но выраженный дефицит альдостерона при преимущественно сольтеряющей форме всегда приводит к гипонатриемии.

**Классификация.** По клинической картине выделяют вирильную и сольтеряющую формы синдрома вследствие врожденного дефекта 21-гидроксилазы. Возможны разные варианты течения.

**Диагностика.** Диагностика дефицита 21-гидроксилазы основана на задержке синтеза кортикостероидов на стадии 17-оксипрогестерона, продукция которого повышается в десятки раз.

Так как истинный и ложный гермафродитизм может иметь множество не надпочечниковых и не эндокринных причин (см. ниже), все подобные случаи явля-

ются поводом для определения хромосомного пола в других дифференциально-диагностических исследованиях во избежание ошибок в установлении пола в дальнейшем.

В крови повышены уровни 17-оксипрогестерона и тестостерона, а при сольтеряющей форме синдрома выявляется гипонатриемия и гиперкалиемия, что может стимулировать повышенную продукцию ренина. В моче — высокая экскреция 17-КС.

При рентгеноскопии выявляется раннее обызвествление хрящей ребер, даже ушных раковин и сухожилий мышц. С помощью лучевых методов диагностики можно установить степень гиперплазии коры надпочечников и даже ее опухолевое перерождение.

Гинеколог может обнаружить гипоплазию и даже отсутствие матки, яичников и влагалища.

При пробе с дексаметазоном (2 мг каждые 6 часов в течение двух суток — всего 32 таблетки) этот синтетический глюкокортикоид на 50 % и более снижает у подростков с врожденным адреногенитальным синдромом секрецию 17-оксипрогестерона и экскрецию с мочой 17-КС.

**Критерии диагноза.** Выраженная маскулинизация юношей в сочетании с низкорослостью, макрогенитосомия с гипоплазией яичек при отсутствии признаков интракраниальной опухоли типичны для этого синдрома. Большой клитор, гипоплазия внутренних половых органов при явных симптомах маскулинизации характерны для врожденного адреногенитального синдрома у девушек.

У обоих полов обнаруживаются раннее закрытие зон роста костей, высокий уровень в крови 17-оксипрогестерона и тестостерона, гиперэкскреция 17-КС с мочой.

Исследование полового хроматина, признаки гиперплазии коры надпочечников, подтвержденные применением УЗИ, КТ или МРТ-методик, помогают диагностировать врожденный адреногенитальный синдром дефицитом 21-гидроксилазы.

**Пример диагноза.** Врожденная гиперплазия коры надпочечников в результате дефицита 21-гидроксилазы. Синдром потери хлорида натрия. Преждевременное половое развитие. Гипоплазия тестикул. Азооспермия.

**Дифференциальный диагноз.** Дифференциальная диагностика проводится с истинным гермафродитизмом у девушек, с опухолями яичек у юношей (при этом преждевременного полового развития не бывает), Маскулинизирующая опухоль коры надпочечников у девушек (злокачественный врожденный адреногенитальный синдром) вызывает выраженную вирили-

зацию, повышение в крови *дегидроэпиандростерона*, *андростендиона* и *тестостерона*, повышенную продукцию *17-КС*. *Проба с дексаметазоном* отрицательная.

Преждевременное половое созревание возможно также при *синдроме Пеллицци*, вызванном интракраниальными опухолями эпифиза, продуцирующими *хорионический гонадотропин*.

*Исходы заболевания и прогноз.* При сольтеряющей форме врожденного адреногенитального синдрома смерть от *острой надпочечниковой недостаточности* может наступить вскоре после рождения.

С возрастом потеря соли снижается, так как чувствительность почек к *минералокортикоидам* повышается.

При своевременном лечении прогноз относительно благоприятный: у девушек появляется феминизация, формируются молочные железы, влагище (!), возникают нормальные месячные, при этом даже возможна репродуктивность.

У юношей нормализуется сперматогенез, исчезают вторичные опухоли яичек, при постоянной терапии есть надежда на репродуктивность.

Постоянная терапия глюкокортикоидами может привести к развитию хронической недостаточности коры надпочечников или, напротив, к ятрогенному *синдрому Иценко-Кушинга*, артериальной гипертензии, язвенной болезни, отекам, аденоматозу яичек и надпочечников, к иммунодефициту.

У девушек с врожденным адреногенитальным синдромом постоянная психическая травматизация может быть поводом к суициду.

**Лечение.** Лечение синдрома проводится непрерывно и пожизненно.

При сольтеряющей форме в диете ограничивают или полностью исключают продукты, богатые калием (виноград, изюм, курага), добавляют поваренную соль.

Лечение начинают с *дексаметазона* (2 мг каждые 6 часов в течение 2 суток с последующим снижением дозы до 0,5-1 мг в сутки), после чего переходят на постоянный прием *преднизолона* (10 мг в сутки) под контролем уровня *17-оксипрогестерона* в крови и *17-КС* — в моче.

Нарушения минерального обмена компенсируют добавкой поваренной соли.

Адекватность терапии оценивается по темпам физического развития и динамики костного возраста, по состоянию гениталий, по наличию кушингоидных симптомов, по уровню продукции *17-гидроксипрогестерона* в крови и экскреции *17-КС* в моче.

В последние годы при сольтеряющей форме синдрома наряду с глюкокортикоидами используют *флудрокортизон* (*кортинефф*, *флоринеф*). При добавке *минералокортикоидов* течение даже вирильной формы явно улучшается.

При выраженной маскулинизации у девушек целесообразно прибегать к косметическим операциям во избежание психотравм. При опухолях надпочечников необходимо хирургическое лечение.

**Профилактика.** Профилактика врожденного адреногенитального синдрома как генетического заболевания пока проблематична.

В замкнутых популяциях (эскимосы) и изолятах можно рекомендовать экзогамные браки.

**Диспансеризация.** Диспансерная группа Д-3.

Подростки с врожденным адреногенитальным синдромом нуждаются в пожизненном наблюдении эндокринологом с непрерывной терапией *глюкокортикоидами*, а также *минералокортикоидами*.

У девушек с врожденным адреногенитальным синдромом нельзя менять пол на мужской без попытки их лечения *глюкокортикоидами*, которое дает удивительный эффект.

Безусловное стремление к сохранению у них мужского пола — *признак невежества врача*. В решении вопроса о смене пола должны участвовать психиатр, эндокринолог, психолог, сексопатолог, гинеколог и уролог.

При плохом контроле лечения тяжелые осложнения могут стать причиной инвалидизации. При ранней адекватной терапии трудоспособность сохраняется. После операции по поводу маскулинизирующей опухоли одного надпочечника *глюкокортикоиды* вскоре отменяют, так как второй надпочечник сам начинает функционировать (**Тюльпаков А.Н., 1991**).

**Вопросы экспертизы.** Группа здоровья определяется индивидуально, в зависимости от клиники и возможностей компенсирующей терапии *глюкокортикоидами*. Показана ЛФК.

Психику страдающих врожденным адреногенитальным синдромом подростков следует щадить.

Пожизненная терапия *глюкокортикоидами* (даже по достижении выраженного лечебного эффекта) является поводом к освобождению всех подростков с врожденным адреногенитальным синдромом от военной службы.

К приему в военно-учебные заведения они не допускаются, что требует тщательного медицинского освидетельствования и эндокринологического обследования, так как их внешняя гипермаскулинизация может быть обманчивой.

## РЕДКИЕ ФОРМЫ ПАРЦИАЛЬНОГО ГИПОКОРТИЦИЗМА У ПОДРОСТКОВ

Некоторые другие наследственные дефекты стероидогенеза встречаются в подростковой практике исключительно редко.

Так, при *дефиците 18-дегидрогеназы* отмечена *изолированная гипопродукция минералокортикоидов* или *первичный изолированный гипоальдостеронизм*. Он может быть и результатом наследственного дефекта биосинтеза *альдостерона* на этапе *18-гидроксилазы*. Данные формы генетического блока стероидогенеза, в отличие от вариантов врожденной гиперплазии, *не сопровождаются аденогенитальным синдромом* и имеют тенденцию к спонтанной ремиссии. Отметим, что сходные по картине приобретенные изолированные нарушения биосинтеза *альдостерона* могут возникать в любом возрасте и быть следствием действия блокирующих аутоантител к *18-дегидрогеназе*. Такой гипоальдостеронизм сочетается с другими аутоиммунными эндокринопатиями.

Дефект биосинтеза *альдостерона* вызывают также некоторые препараты — *спиролактоны* (*альдактон, верошпирон*).

При всех формах первичного гипоальдостеронизма уровень *ренина* в крови высокий.

В дифференциально-диагностическом плане надо помнить о существовании *вторичного изолированного гипоальдостеронизма* при гипофункции ренин-ангиотензиновой системы. При этом варианте синдрома уровень *ренина* в крови низкий.

Симптомы любого гипоальдостеронизма включают гиперкалиемию, метаболический ацидоз, артериальную гипотензию, гипонатриемию и гиповолемию. В тяжелых случаях бывают обмороки, брадикардия вплоть до полной блокады сердца и *приступов Морганьи-Эдамса-Стокса* с судорогами и помрачением сознания.

Существует несколько характерных состояний, приводящих к *гипоренинемическому вторичному гипоальдостеронизму*.

- *Почечный канальцевый ацидоз IV типа* малоактуален для подростковой медицины, так как поражает в основном пожилых мужчин. Но у подростков он может встретиться при тяжелых предшествующих заболеваниях — подагре, инсулинзависимом сахарном диабете, хроническом пиелонефрите. Этот синдром является следствием прогрессирующего нефросклероза, охватывающего юктагломерулярный аппарат почек. Продукция *ренина* падает, страдает переход *проренина* в

*ренин*. Ренинпродуцирующие клетки не отвечают на стимуляторы, например, на *АКТГ*.

- *Послеоперационный гипоренинемический гипоальдостеронизм* развивается после удаления *альдостеромы*.
- *Гипоальдостеронизм* может быть *ятрогенным*, в результате передозировки и последующей резкой отмены экзогенных *минералокортикоидов* (например, *флудрокортизона*) и *солодки* (**см** выше). В этих случаях он разворачивается в связи с подавлением ренинообразования в предыдущую, гиперальдостероновую, фазу.
- *Псевдогипоальдостеронизмом* называется **синдром** резистентности почек и других мишеней *альдостерона* к действию *минералокортикоидных гормонов*. Это обусловлено *дефектом минералокортикоидных рецепторов*. На фоне проявлений кажущегося гипоальдостеронизма уровни *альдостерона* и *ренина* высокие. При псевдогипоальдостеронизме затруднено лечение минералокортикоидами, и приходится корректировать состояние больных введением хлорида натрия. Данное состояние надо отличать от *первичного гипоальдостеронизма*.
- *Наследственный псевдогипоальдостеронизм* — *синдром Чика-Перри* — описан этими авторами в 1958 г. Он проявляется задержкой психомоторного развития детей, гипонатриемией, потерей хлоридов и натрия с мочой и избытком в крови калия. Дефект при этом заболевании — частичный и преодолевается высокими дозами минералокортикоидов (Шрейбер В., 1987).

## ОСТРАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

*Определение.* Острая недостаточность надпочечников — это угрожающее жизни состояние в результате быстро наступающих снижения или полного прекращения всех функций коркового и мозгового вещества надпочечников.

*Синонимы:* острая адреналовая недостаточность, острый гипокортицизм, острый гипoadренализм, гипoadреналовый криз, аддисоновый криз, молниеносная пурпура (*purpura fulminans*), синдром Уотерхауза-Фридериксена.

*Распространенность.* Острая недостаточность надпочечников может возникать в любом возрасте, но чаще — у детей и у рожениц. Половых различий в частоте патологии нет. У подростков наблюдается редко, в основном при менингококковом или стрептококковом сепсисах.

*Этиология и патогенез.* Острая недостаточность надпочечников (*синдром Уотерхауза-Фридериксена*) чаще всего представляет собой внезапное резкое снижение функции надпочечников вследствие разрушения их коркового и мозгового веществ. Наиболее часто она возникает в ходе синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания-тромбообразования.

Причиной тромбозов, инфарктов и апоплексии надпочечников служит активация тромбогенных свойств их эндотелия циркулирующими цитокинами при системном действии медиаторов воспаления, характерном для сепсиса и токсико-септического шока.

Большое значение в генезе синдрома имеют генерализованные инфекции с бактериемией и вирусемией на фоне наследственных дефектов системы комплемента и других причин иммунодефицита. Наиболее часто синдром является осложнением менингококкового сепсиса. Отмечены его случаи также при стрептококковой инфекции, при гриппе и в дебюте тяжёлого полиомиелита, при гематогенном диссеминированном туберкулезе, а при резко сниженном иммунитете острое поражение надпочечников может вызывать генерализованная синегнойная и даже цитомегаловирусная инфекции.

Механизм поражения имеет много общего с экспериментально получаемой на животных аллергоидной (псевдоаллергической) реакцией на липополисахариды — *феноменом Санарелли-Шварцмана*.

При этих состояниях эндотоксины бактерий и цитокины иммунной системы вызывают экспрессию дополнительных рецепторов цитокинов и молекул клеточной адгезии на поверхности эндотелия сосудов ряда органов, в том числе — надпочечников. При волнах бактериемии провоцируется активация сторожевой полисистемы плазмы, включая кинины и свёртывание, а также фибринолиз и комплемент, что и ведёт к региональному или системному ДВС-синдрому, захватывающему сосуды надпочечников. В результате надпочечники могут превращаться буквально в заполненные свернувшейся кровью мешочки.

Неинфекционные факторы, способствующие синдрому — травма (в том числе, родовая), тяжёлые длительные стрессы при продолжительных хирургических вмешательствах, ранениях, ожоговой болезни, родах. Синдром может осложнять геморрагические диатезы, острую и хроническую лучевую болезнь.

Проявления синдрома практически идентичны тяжёлому аддисонову кризу (см. ниже). Артериальная гипотензия и гипогликемия бывают по обыкновению очень сильно выраженными. На клиническую картину наслаиваются симптомы тромбо-геморрагического синдрома (например, петехии и даже выраженные подкожные

кровоизлияния, что позволило назвать этот синдром *молниеносной пурпурой*), а также симптомы основного заболевания (например, менингеальные явления, лихорадка и др.).

Для этой формы синдрома бывает достаточно геморрагическо-некротических изменений даже в одном надпочечнике при частичной сохранности второго.

Острая недостаточность надпочечников, сходная с классическим синдромом Уотерхауза-Фридериксена, может наступать и в результате адреналэктомии, при острой декомпенсации хронической недостаточности коры надпочечников, при внезапной отмене продолжительной глюкокортикоидной терапии.

При этом возникает острое нарушение процессов адаптации и всех видов обмена.

Острое прекращение продукции *глюко- и минералокортикоидов* приводит к внезапному снижению в крови уровней натрия, хлоридов, глюкозы, к угрожающему повышению концентрации калия, к падению артериального давления, коллапсу и шоку.

В результате развиваются ацидоз, выраженная гипогликемия, эксикоз, олигурия и анурия. Клиническая картина обычно развёртывается быстро (за 1-2 часа), иногда — несколько медленнее (за сутки).

*Клиника.* Клиника может варьировать при различной этиологии. Возникают головная боль, боли в животе с тошнотой, рвотой, судороги.

Состояние сразу тяжёлое — с интоксикацией и лихорадкой до 41,5 °С, одышкой, цианозом, возбуждением, бредом, реже — с адинамией и астенизацией. Кожа сухая, тургор ее понижен, появляются геморрагические высыпания звездчатого характера, которые обычно нарастают снизу вверх — конечности, мошонка, спина — с тенденцией к слиянию (рис. 49).

Возможны менингеальные признаки. Появляются симптомы гипогликемии. Развивается прострация, при этом артериальное давление вообще может не определяться. В результате коллапса и шока нередко наступает молниеносная смерть.

*Осложнения.* Течение заболевания всегда тяжёлое или крайне тяжёлое. При инфекционно-септической и травматической этиологии доминируют проявления системного действия медиаторов воспаления, обуславливающие шок.

Бывает кетоацидоз (при гипогликемии!). Могут развиваться высочайшая гипертермия с дегидратацией, острая почечная недостаточность, необратимый коллапс, далее — смешанная по этиологии кома, что является причиной летальных исходов.

*Классификация.* Различают следующие клинические варианты острой недостаточности надпочечников:

49.



Фридриксена (по Ф. Неттеру, СІВА)

- сердечно-сосудистый (с преобладанием артериальной гипотонии, коллапса и шока);
- желудочно-кишечный (диспепсия и боли в животе);
- нервно-психический (бред, зрительные галлюцинации, астения, депрессия).

**Диагностика.** Отсутствие в рядовых медицинских учреждениях возможностей экстренного исследования в крови *кортикостероидов* существенно затрудняет диагностику острой недостаточности надпочечников. Патогномоничных симптомов заболевания, кроме звёздчатой геморрагической сыпи на коже, нет (да и геморагии в зависимости от этиологии синдрома наблюдаются не всегда).

Всегда важен анамнез: предшествующие инфекции или контакты с инфекциями (эпидемический менингит, грипп), травмы и ушибы (особенно поясничной области), ожоги, затянувшиеся операции, облучение, хроническая недостаточность коры надпочечников (аддисонова болезнь). Нередко провоцирующий фактор установить невозможно.

В крови обнаруживаются умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, эозинофилия, тромбоцитопения, снижение уровней натрия и хлоридов, глюкозы, повышение

показателей калия, мочевины, креатинина, гематокрита и  $\text{CO}_2$ .

В моче появляются белок, лейкоциты, эритроциты и цилиндры, кетоновые тела (несмотря на гипогликемию).

ЭКГ отличается низким вольтажом, удлинением интервала QT, высокими и острыми зубцами T. Артериальное давление всегда снижается в различной, но выраженной степени (вплоть до нуля), что всегда весьма подозрительно на острую патологию надпочечников.

**Критерии диагноза.** Общие клинические признаки этой патологии — острая сердечно-сосудистая недостаточность, коллапс, абдоминальный синдром (без симптомов раздражения брюшины), геморагии в кожу и слизистые.

В диагностике ориентируются в основном на развитие коллапса и шока. Важно срочное исследование натрия и калия в крови и определение их соотношения (величина  $\text{Na/K}$  падает до 20 и ниже), определение в крови уровня глюкозы (падает).

Наблюдается типичная для гипокортицизма эозинофилия (более 50 в 1 мкл крови).

При наличии технических возможностей необходимо срочное исследование крови на содержание *кортизола* и *альдостерона*. Даже поздние результаты анализов крови на кортикостероиды очень важны для понимания причин гибели подростка при неясном диагнозе.

У подростков с *аддисоновой болезнью* в анамнезе диагностика несравненно проще; острая недостаточность надпочечников при аддисоновом кризе (гипохлоремической коме) нарастает, к счастью, не так быстро, с клиникой прекомы, что упрощает проведение диагностических процедур.

**Пример диагноза.** Эпидемический менингит. Менингококковый сепсис. Кровоизлияние в надпочечники. Острая недостаточность надпочечников. Коллапс. Геморагии в области нижних конечностей, груди и живота.

**Дифференциальный диагноз.** Сходные симптомы возможны при *системных аллергоидных реакциях*, вызванных разными суперантигенами.

Поэтому исключают *пищевую токсикоинфекцию*, *синдром стафилококкового токсического шока*, *токсический вариант плеввропневмонии*, *токсикодермии* (*синдром Лайелла-Стивенса-Джонсона*), *геморрагические диатезы* (*болезнь Шенляйн-Гено-ха*, *тяжелая цинга*).

Проводят дифференциальную диагностику *коматозных состояний*.



Нужно помнить о возможности *интоксикаций* (наркотики, алкоголь, никотин), *травм, ранений, а у девушек — криминальных аборт*ов, обусловивших токсико-септический шок. Эти анамнестические обстоятельства подростки могут скрывать.

Для *острой надпочечниковой недостаточности* важно падение соотношения Na/K в крови (при сгущениях крови другого генеза оно не изменяется, и только при *синдроме Конна* показатель Na/K нарастает).

*Исходы заболевания и прогноз.* Прогноз всегда серьезный. Без лечения все больные погибают, иногда — молниеносно.

Даже в наше время смертность от острой недостаточности надпочечников достигает 50 %.

Исключительно важны своевременный ранний диагноз и начало ранней агрессивной терапии.

При болезнях, чреватых острой недостаточностью надпочечников (эпидемический менингит, аддисонова болезнь), надо проявлять соответствующую настороженность.

По выздоровлении, как правило, остаются признаки частичной или полной недостаточности надпочечников (у выживших больных возможны кальцификация и фиброз надпочечников с развитием хронического гипокортицизма), что требует пожизненной заместительной терапии *кортикостероидами*.

*Лечение.* При подозрении на острую недостаточность надпочечников *требуется немедленная транспортировка больного подростка в стационар бригадой реанимации с предварительным введением глюкокортикоидов, затем госпитализация в отделение реанимации до полного выведения из криза с последующим переводом в эндокринологическое или соматическое отделение* (при наличии инфекции — изоляция). Больного согревают.

Базисная терапия во всех случаях одинаковая.

Вводят большие дозы *глюкокортикоидов* или их синтетических аналогов (*преднизон, преднизолон*) из расчета 2 мг на 1 кг массы тела.

Предпочитают *гидрокортизон гемисукцинат* или *сукцинат* внутривенно и одновременно — внутримышечно для создания «депо», так как вводимые внутривенно *глюкокортикоиды* быстро выводятся почками. Расчетную дозу *гидрокортизона* вводят внутривенно струйно или капельно в 200 мл физраствора с 5 % глюкозой. Внутримышечно вводят 100 мг препарата.

После первого внутривенного введения *гидрокортизона* его вводят каждые 1-3 часа из расчета 1 мг на кг веса внутривенно или внутримышечно до нормализации кровяного давления и диуреза.

При легком кризе дают *кортизон-ацетат* — по 100-150 мг внутрь, затем каждые 2 часа — по 50-75 мг. Потребность в *глюкокортикоидах* может доходить до 1500 мг в сутки и более. Обычно для стабилизации состояния такого больного требуется 5 дней.

По достижении стабилизации состояния подростка и при снижении дозы *гидрокортизона* до 100 мг в сутки добавляют *минералокортикоид флудрокортизон (кортинефф)* из расчета 0,1 мг 1 раз в сутки. Введение *глюкокортикоидов* вообще лучше сочетать с *минералокортикоидами* (если лечат *преднизолоном* — в особенности). *Минералокортикоид дезоксикортикостерон-ацетат (ДОКСА)* вводят внутримышечно по 5 мг 2-3 раза в сутки, далее — по 5 мг 1-2 раза в сутки. *Минералокортикоиды* более эффективно препятствуют нежелательному в таких случаях снижению артериального давления.

При отсутствии *гидрокортизона* для внутривенного введения, его вводят внутримышечно в двойной дозе (в разные мышцы для лучшего всасывания), а затем — каждые 2-4 часа до улучшения состояния.

Если отсутствует *гидрокортизон*, вводят *преднизолон* в тех же дозах.

При передозировке *минералокортикоидов* могут появиться отеки, а при передозировке *глюкокортикоидов* — психозы и галлюцинации.

Регидратация достигается внутривенным введением 5 % глюкозы (2,5-3,5 литра в сутки). При рвоте вводят 10-20 мл 10 % раствора хлорида натрия.

При возможности пользуются *гемодезом, полиглюкином, плазмой, викасолом, е-аминокапроновой кислотой*, большими дозами *аскорбиновой кислоты*.

При падении артериального давления внутривенно вводят *норадреналин* или *мезатон*.

В комплекс лечения входят *антибиотики* (особенно при инфекциях), у старших подростков можно использовать *ципрофлоксацин (ципробай, ципринол, ципролет, цифран)*. При подозрении на туберкулез необходимы специфические средства — *туберкулостатики (препараты ГИНК), рифампицин, этионамид*. При лечении *рифампицином* и его аналогами (*рифадин, бенемицин*) необходимо повышать дозы *глюкокортикоидов*, так как эти антибиотики ускоряют обмен *кортикостероидов*.

По показаниям осуществляются консультации инфекциониста, невропатолога, фтизиатра, хирурга, по показаниям — гинеколога.

*Профилактика.* В профилактике *острой надпочечниковой недостаточности* важны своевременные профилактические прививки, а при явных инфекциях — раннее введение антитоксических сывороток и антибиотиков.

Большую роль играют профилактика туберкулеза, ВИЧ-инфекции, сифилиса, подросткового травматизма и наркоманий.

*Подросткам, получающим глюкокортикоиды, перед планируемыми стрессорными ситуациями (операции, лечение или удаление зубов), а также при любых инфекциях (даже при ОРЗ) необходимо увеличить их дозу*

Прекращение лечения глюкокортикоидами при длительном их применении должно проводиться постепенно и крайне осторожно во избежание развития острого синдрома отмены.

**Диспансеризация.** Диспансерная группа — Д-3.

Выжившие подростки нуждаются в пожизненном наблюдении эндокринологом. С эндокринологического учета не снимаются.

При туберкулезной, а также при любой другой этиологии острой недостаточности надпочечников подростки должны встать на учет в туберкулезном диспансере, где наблюдаются (одновременно—в эндокринологическом диспансере) и получают бесплатное снабжение *противотуберкулезными препаратами и глюкокортикоидами. Лечение глюкокортикоидами, как правило, пожизненное.*

Профилактические прививки проводятся им строго по показаниям, с предварительным наращиванием дозы глюкокортикоидов в 2-3 раза.

Поддерживающая доза глюкокортикоидов — индивидуальная. При лечении преднизолоном (синтетический глюкокортикоид, лишенный минералокортикоидных свойств) периодически требуется обязательное внутримышечное введение небольших доз дезоксикортикостерона-ацетата (ДОКСА) или флудрокортизона (кортинеффа), особенно при тенденции к снижению артериального давления.

В легких случаях показано санаторно-курортное лечение, обычно — в санаториях для туберкулезных больных.

Запрещается чрезмерная инсоляция (загары, посещения соляриев).

**Вопросы экспертизы.** После перенесенной острой недостаточности надпочечников группа здоровья — 5, реже — группа 4.

Такие подростки освобождаются от всех видов физкультуры, от разных массовых мероприятий и от экзаменов.

Практически все они считаются инвалидами.

При компенсированной функции надпочечников возможна легкая работа без нервно-психических перегрузок, стрессов, без ночных смен, командировок, профессиональных вредностей. Нежелательна работа на высоте, на транспорте, на жаре или на холоде.

Все переболевшие острой надпочечниковой недостаточностью на военный учет не берутся, а после эпизода этой болезни с учета снимаются. В военные учебные заведения их не принимают.

## ХРОНИЧЕСКАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

**Определение.** Хроническая недостаточность коры надпочечников—заболевание, обусловленное сниженной продукцией и/или недостаточной эффективностью действия кортикостероидных гормонов коры надпочечников.

**Синонимы:** болезнь Аддисона, синдром Аддисона, бронзовая болезнь, аутоиммунная болезнь Аддисона, хронический гипокортицизм, хроническая меланодермическая недостаточность надпочечников, хроническая надпочечниковая недостаточность.

**Распространенность.** Заболевание чаще возникает у старших подростков, без четких половых различий в пораженности, с частотой от 0,03 до 0,1 на 10 тыс. населения. Смертность достигает 4 на 100 тыс. населения. В явной форме болезнь наблюдается со среднепопуляционной частотой—приблизительно 50 случаев на 1 млн населения. Рост в последние годы заболеваемости подростков туберкулезом и особенно сифилисом можете недалеком будущем стать причиной учащения случаев аддисоновой болезни.

**Этиология и патогенез.** Заболевание было впервые описано Томасом Аддисоном (1855) как *бронзовая болезнь* (по характерной гиперпигментации, которая может присутствовать у больных) и в настоящее время носит имя этого выдающегося английского клинициста — *болезнь Аддисона*.

Всего через полтора с небольшим десятилетия] (1872) клинику и развитие аддисоновой болезни у крестьянки Лукерьи классик русской литературы) И.С. Тургенев, который врачом, как известно, не был, ярко описал в рассказе «Живые мощи». Проявления данного недуга весьма характерны, и они не ускользнули от внимания наблюдательного писателя: «...Передо мной лежало живое человеческое существо, но что это было такое? Голова совершенно высохшая, одноцветная, бронзовая — ни дать ни взять, икона старинного письма; нос узкий, как лезет ножа; губ почти не видать — только зубы белеют и глаза, да из-под платка выбиваются на лоб жидкие пряди желтых волос. У подбородка, на складке одеяла, движутся, медленно перебирая пальцами, как палочками, две крошечных руки тоже бронзового цвета. Я взглядываюсь попристальнее: лицо не только не безобразное, даже красивое, — но страшное, необычайное...».

*Хронический гипокортицизм*, то есть недостаточная продукция и/или эффективность гормонов коры надпочечников, известен в общей (тотальной) и частичной (парциальной) формах.

*Тотальный гипокортицизм* может быть *первичным* (связанным с разрушением или дисфункцией собственно коры надпочечников) и *вторичным* (вызванным последствиями хронического введения экзогенных *кортикостероидов*, а также гипоталамическими и гипофизарными опухолями, нарушающими продукцию *кортиколиберина* и *АКТГ*). *Первичный гипокортицизм* распространен намного более.

В основе *первичного гипокортицизма* лежит именно первичная хроническая недостаточность функций коркового вещества надпочечников, то есть *аддисонова болезнь*.

В настоящее время известно, что этиология *болезни Аддисона* более чем в 80 % случаев является аутоаллергической. Деструкция коры надпочечников наступает в результате интенсивного аутоиммунного процесса, направленного против антигенов *адренокортикоцитов* или общих аутоантигенов коры надпочечников и гонад (антигены стероидопродуцирующих клеток).

Наиболее часто мишенью аутоиммунитета при *болезни Аддисона* служат стероидогенные ферменты. В первую очередь характерны аутоантитела к 21-гидроксилазе (они присутствуют почти у 60 % больных). Эти иммуноглобулины не только блокируют фермент и вызывают нарушение перехода *прогестерона* в *дезоксикортикостерон*, но и служат эффекторами цитотоксического процесса, разрушающего *адренокортициты*. В надпочечниках обнаруживается иммунопатологическое воспаление — *аутоиммунный адреналит*. В них, наряду с деструктивными изменениями и фиброзом, развивается лимфоцитарная инфильтрация коры, так как происходит гиперчувствительность не только немедленного, но и замедленного типа.

Нередко, особенно при раннем начале болезни, обнаруживаются аутоантитела к 17- $\alpha$ -гидроксилазе. Так как данный фермент присутствует в изобилии также в гонадах, у больных регистрируются взаимодействия иммуноглобулинов с цитоплазмой стероидпродуцирующих клеток гонад и надпочечников, почему, в дополнение к клинике *болезни Аддисона*, может возникать *гипергонадотропный гипогонадизм* (Крон К. с соавт., 1992).

Как причина *болезни Аддисона* описаны аутоантитела и к рецепторам *АКТГ* (Финк Дж., Билл Г., 1982). В этих случаях иммуноглобулины взаимодействуют не столько с цитоплазмой, сколько с плазматическими мембранами клеток коры надпочечников. Отмечают-

ся прекращение пролиферации и атрофия коры надпочечников, но без признаков *адреналита*.

Имеется экспериментальная модель *болезни Аддисона*, полученная у крыс индукцией аутоиммунного *адреналита* введением соответствующей специфической цитотоксической антисыворотки (Ирино Т., Гроллмен А., 1968).

Еще в начале прошлого века обсуждалась возможность наследственного характера *болезни Аддисона*. По *Мараньону*, который отмечал широкое распространение заболевания в Испании, при нем большое значение имеет фактор наследственности (цит. по А.Т. *Камерону*, 1948). Так, *болезнь Аддисона* встречается семикратно чаще у носителей гена главного комплекса гистосовместимости DR<sub>3</sub>, который сцеплен с другими аутоиммунопатиями. Отмечается также ее учащение при гаплотипе этого комплекса, содержащем аллель В<sub>8</sub>.

Не удивительно, что её проявления чаще всего входят в структуру комбинированных аутоиммунных синдромов, поражающих и другие эндокринные железы, а также неэндокринные клетки.

Наиболее известен *синдром Шмидта* (сочетание *аддисоновой болезни*, аутоиммунного тиреоидита, инсулинозависимого сахарного диабета). Это состояние характеризуется более поздним началом симптомов, сцеплением с гаплотипами главного комплекса гистосовместимости В<sub>8</sub> и DR<sub>3</sub>. Распространена и такая комбинация: «*болезнь Аддисона — гипопаратироз — хронический кожно-мышечный кандидоз*». В этом случае начало болезни раннее, имеется аутосомно-рецессивное семейное наследование, сцепления с упомянутыми аллелями главного комплекса не обнаружено.

В общей сложности до 80 % больных с *аддисоновой болезнью* имеют аутоиммунные тиропатии, 12-15% — аутоиммунный сахарный диабет, не менее 6% — аутоиммунный гипопаратироз (при частоте аутоантител к парашитовидным железам — до 26 %).

Не менее четверти женщин, больных *аддисоновой болезнью* (у кого отмечены аутоантитела к стероидпродуцирующим клеткам), развивают аутоиммунный оофорит, а 5 % мужчин — орхит, который приводит к *первичному гипергонадотропному гипогонадизму*.

Почти в половине случаев присутствуют аутоантитела к клеткам слизистой желудка, в 9 % мишенями являются гастриновый рецептор или сам внутренний фактор Касла, что ведет к атрофическому гастриту с аутоиммунной пернициозной анемией (*анемия Аддисона-Бирмера*). Отсюда само собой напрашивается наше предположение о том, что *Томасу Аддисону*, по видимому, не случайно принадлежит и честь описания

«идиопатической анемии» (пернициозной, В<sub>12</sub>-дефицитной)—болезни, впоследствии также названной его именем. Не исключено, что хроническую недостаточность коры надпочечников и пернициозную анемию он наблюдал у своих пациентов как сочетанную патологию.

Кстати, до сих пор не завершён спор между эндокринологами, ревматологами и дерматологами, какую болезнь описал **И.С. Тургенев** в «Живых мощах».

В классических трудах по эндокринологии сквозит стопроцентная уверенность в том, что героиня рассказа Лукерья страдала именно *болезнью Аддисона*. Непререкаемый авторитет в ревматологии академик **Е.М. Тареев** в классическом труде «Коллагенозы» (1965) указывает, что описание **И.С. Тургенева** «словно конденсирует основные черты склеродермии и может быть рекомендовано для изучения симптоматики склеродермии». **А. И. Каргамышев** в учебнике «Кожные и венерические болезни» также уверен, что **И.С. Тургенев** ярко описал склеродермию. **Е.М. Тареев** далее обращает внимание на определенную связь склеродермии с патологией эндокринных желез, в частности, щитовидной железы и, что особенно любопытно, — с патологией надпочечников (!): *«клинические признаки нарушения функции коры надпочечников в виде гиперпигментации кожных покровов, адинамии, значительной потери веса... послужили причиной ошибочного диагноза аддисоновой болезни (в основном за счет бронзовой окраски кожных покровов)... В отношении щитовидной железы более обоснованно признать понижение ее функции при склеродермии ...В казуистически редких случаях развитие склеродермии связывали с недостаточностью функции коры надпочечников в результате ишемии передней доли гипофиза... Таким образом, более приемлема концепция снижения функции эндокринных желез, своеобразного малого полигигандулярного синдрома, соответствующего фиброзу различных систем организма при склеродермии».*

Учитывая приведенное высказывание **Е.М. Тареева** и современные представления о *полиэндокринном аутоиммунном синдроме*, нам кажется, что болезнь тургеновской Лукерьи следует отнести к указанному синдрому, что может положить конец междисциплинарным дискуссиям.

По-видимому, неспроста в современной зарубежной литературе хроническая недостаточность коры надпочечников описывается как *«аутоиммунная болезнь Аддисона»* (**Марова Е.И.**, 1996).

Другие аутоиммунные стигмы при *аддисоновой болезни* включают частое развитие витилиго, алопеции,

хронического активного гепатита, миастении, аутоиммунной тромбоцитопенической пурпury. Больные могут страдать идиопатическим несхарным диабетом, синдромом множественных эндокринных опухолей, гипопаратиреозом, болезнью Паркинсона, целиакией, дерматомиозитом, не исключено развитие мальабсорбционных синдромов — с аутоантителами соответствующей специфичности.

Вторая по значению и исторически первая, по описанию самим Томасом Аддисоном, причина болезни — инфекционные аденолиты, в первую очередь — в результате туберкулёза надпочечников. Эта причина ответственна примерно за 20 % случаев болезни.

Туберкулёзные бактерии попадают в кору надпочечников при гематогенной диссеминации лёгочного, почечного или гастроинтестинального туберкулёза. Многие отечественные фтизиатры подчёркивают значение так называемых «безлокальных» форм туберкулёза — то есть ранней и хронической туберкулёзной интоксикации. За рубежом эти формы в классификацию и статистику не входят, так как при них нет локального туберкулёзного очага ни в одном органе (что, между прочим, даёт существенное кажущееся улучшение эпидемиологических показателей в этих странах).

При туберкулёзной интоксикации нет туберкулёзного аденолита. Однако симптомы надпочечниковой недостаточности столь очевидны, что дифференцирование этого состояния с *болезнью Аддисона* нетуберкулёзной этиологии является одной из важных задач терапевта и фтизиатра (Король О.И. с соавт., 1997). Мы полагаем, что на ранних стадиях туберкулёза это обусловлено способностью циркулирующих цитокинов угнетать продукцию *кортикостероидов*. Однако эти аспекты патогенеза туберкулёзной интоксикации пока изучены недостаточно (Самарина А.В. с соавт., 2004).

Туберкулёзный аденолит протекает хронический заканчивается казеозным некрозом, а часто — и кальцификацией как коркового, так и мозгового веществ надпочечников, что хорошо выявляется на рентгенограммах надпочечников и служит классическим признаком туберкулёзной причины болезни Аддисона.

Кроме туберкулёза, в редких случаях хронический деструктивный аденолит вызывают другие инфекции, в первую очередь — гистоплазмоз, кокцидиоз и другие гранулематозы (в том числе саркоидоз, для которого возбудитель пока окончательно не установлен, но все больше исследователей склоняются в пользу туберкулёзного его происхождения). Для больных ВИЧ-инфекцией, а также для других иммунодефицитных состояний типичны аденолиты, вызванные обычно малопатогенной для

человека оппортунистической микрофлорой. Чаще всего этиологическим агентом являются цитомегаловирус (возможно внутриутробное поражение надпочечников плода), криптококки, *Mycobacterium avium*. Поражения надпочечников этими инфекциями могут быть диффузными, охватывающими 30-50 % их ткани, или процесс ограничивается их мозговым веществом (как при многих случаях цитомегаловирусной инфекции).

В прошлом отмечались случаи болезни, спровоцированные сифилисом (кстати, один из описанных **Томасом Аддисоном** пациентов с хронической недостаточностью коры надпочечников имел сифилитическое их поражение, доказанное на аутопсии).

Таким образом, в принципе любые хронические инфекционные поражения надпочечников вызывают развитие картины аддисоновой болезни. Не только аутоаллергия и инфекции, но и любые факторы, приводящие к постепенному разрушению коры надпочечников, могут вызывать или спровоцировать хроническую недостаточность надпочечников: амилоидоз, гемохроматоз, перенесенная острая недостаточность надпочечников (см. выше), операции на надпочечниках, различные травматические повреждения.

Любопытно, что начало болезни у своей героини Лукерьи **И.С. Тургенев** описывает так: «... вот раз ночью я..., зная, спросонья оступилась, так прямо с рундучка и полетела вниз — да о землю хлоп! И, кажись, не сильно я расшиблась, потому — скоро поднялась и к себе в комнату вернулась. Только словно у меня что внутри — в утробе — порвалось... С самого того случая... стала я сохнуть, чахнуть; чернота на меня нашла; трудно мне стало ходить, а там уже — и полно ногами владеть; ни стоять, ни сидеть не могу; все бы лежала. И ни пить, ни есть не хочется: все хуже да хуже... И ни один лекарь даже сказать не мог, что за болезнь у меня за такая...».

Редкие и казуистические формы тотального гипокортицизма вызываются облучением, метастатическими негормонообразующими карциномами (лёгких, грудной железы) и лимфомами надпочечников.

Многие лекарственные интоксикации вызывают гипокортицизм, блокируя ферменты стероидогенеза [*метирапон, аминоклутетимид, трилостан, кетоканазол*]. Последний, как и некоторые другие противогрибковые средства, обладает антистероидогенной активностью для надпочечников и гонад и применяется также при ВИЧ-инфекции против микозов, что усиливает опасность ятрогенного гипокортицизма, так как СПИД-ассоциированные инфекции и сами по себе приводят к адреналиту (см. выше). Применяемое при кортикостеромах лекарство *митотан* как цитотоксич-

ное для адренокортикоцитов при передозировке может вызвать гипокортицизм. Функция надпочечников понижается также при действии *рифампицина, опиатов, фенитоина*.

Наконец, имеются наследственные и врожденные состояния с гипокортицизмом. Такова *врожденная гипоплазия коры надпочечников*, вызванная ферментативными дефектами стероидогенеза, когда гипокортицизм носит мозаично-парциальный характер (см. выше). Гипокортицизм своим происхождением может быть обязан также *врожденной гипоплазии надпочечников*, известной в двух формах — анэнцефальной, когда недоразвит и головной мозг, а также *наследственной мегалоцитарной* (когда недоразвиты только надпочечники, а немногие имеющиеся адренокортикоциты имеют гигантские размеры). Как причина врожденного тотального гипокортицизма представляет интерес наследственный аутосомно-рецессивный дефект фермента десмолазы (см. выше), осуществляющей отщепление боковой цепи холестерина, превращающее его в *A-прегненолон*.

Патогенез аддисоновой болезни связан прежде всего с дефицитом *глюкокортикоидов* — гипокортицизмом, в меньшей степени с дефицитом *минералокортикоидов* — гипоальдостеронизмом или *половых гормонов* — гипoadрогенизмом.

Типичная клиника гипокортицизма возникает при разрушении не менее 90 % ткани коры надпочечников. Болезнь развивается месяцами и нередко — годами, гораздо реже ее дебют происходит остро (например, при выживании подростков после менингококкового сепсиса с синдромом *Уотерхауза-Фридериксена*).

Патогенез основных проявлений болезни Аддисона связан не только с дефицитом различных *кортикостероидов*, но и с компенсаторным избытком *проопиомеланокортина* и его дериватов.

В течение длительного периода болезнь находится в латентной фазе, когда уровень кортикостероидов достаточен для спокойного функционирования в обычной обстановке, но истощенные ресурсы коры надпочечников не позволяют адекватно стимулировать их выработку при стрессе и увеличении потребности в этих гормонах.

В латентную фазу состояние больных — компенсированное, но травма, операция или сильные переживания способны спровоцировать острый надпочечниковый криз. Если этот порог перейдён, то появляются симптомы *гипоальдостеронизма* (прежде всего потеря натрия и хлоридов, обезвоживание, гиперкалиемия), а также *гипокортизолизма* (похудание, слабость, утомляемость, сонливость, анорексия, гипогликемии.). Начинает ком-

пенсаторно повышаться продукция *АКТГ* и его предшественника — *прополигормона ПОМК*. Это приводит к гиперпигментации кожи и слизистых за счет *МСГ*-подобного действия указанных регуляторов.

*Гиперпигментация* выражается не только в диффузном потемнении покровов тела. Обнаруживаются пигментные пятна и сгущения оттенка в складках кожи, в местах действия солнечных лучей, трения одеждой, браслетами, кольцами. Темнеют ареолярные кружки и соски, локти, колени, ногтевые ложа, перианальная и перивагинальная области, наружные половые органы. Очень характерны пигментные пятна на слизистой щек, нёбе, дёснах, что считают практически патогномичными для *аддисоновой болезни*.

*Углеводный обмен* характеризуется тенденцией к быстрому и стойкому понижению уровня глюкозы в крови натошак. У подростков возможны спонтанные гипогликемии, даже при своевременном приеме пищи. Характерна плоская гликемическая кривая, высокий дыхательный коэффициент натошак. В печени и мышцах резко уменьшено количество гликогена. Это вносит вклад в патогенез мышечной слабости и адинамии, весьма характерных для данного заболевания. Падение уровня гликемии может при *аддисоновой болезни* вызвать гипогликемическую кому, которая бывает и смертельной.

*Нарушения белкового обмена* определяются дефицитом *глюкокортикоидов*, что ведёт к снижению синтеза печёчных протеинов и к гипопроteinемии, а также нехваткой *андрогенов*, тормозящей анаболические процессы в мышцах. Мышечная масса уменьшается. Вместе с тем снимается катаболическое действие *глюкокортикоидов* на обмен белка во многих других тканях и органах, например, в лимфоидных. Для *аддисоновой болезни* типичны лимфоцитоз и эозинофилия, так как при гипокортицизме срок жизни этих кровяных клеток увеличивается. Ограничение распада белка и нуклеиновых кислот во многих тканях может привести к тому, что выведение азота уменьшается. Однако из-за нарушений водно-минерального метаболизма, ограничивающих скорость фильтрации (см. ниже), в крови может быть некоторая ретенционная преренальная азотемия.

Нарушается и *липидный обмен*. При *аддисоновой болезни* больные сильно худеют, что связано не только с обезвоживанием и потерей мышечной массы, но и с уменьшением жировых запасов. В условиях гипогликемии под влиянием изменения глюкагон-инсулинового соотношения в пользу глюкагона липогенез в жировой ткани ослабевает, и усиливается липолиз. К тому же сильно снижается аппетит.

*Водно-солевой обмен* изменен по типу гипоальдостеронизма. Многие больные испытывают неодолимую тягу к потреблению поваренной соли, фактически все они — сользависимы. Если адреналэктомированных крысам предлагают на выбор различное питье, то они предпочитают чистой воде только растворы поваренной соли. При исключении потребления соли у таких живот-ных и у больных с *первичной болезнью Аддисона* на-ступает смерть. Имеется гиповолемия, снижается скорость клубочковой фильтрации. При водной нагрузки больных усугубляется гипонатриемия, и их почки оказываются не в состоянии должным образом экскретировать воду. К тому же имеется вызванная гипокортицизмом *гипервазопрессинемия*. Таким образом пациенты легко впадают во внутриклеточную гипергидратацию с набуханием клеток и «водным отравлением». Нехватка хлоридов и натрия обуславливает частые рвоты. Имеется выраженная *гиперкальциемия*.

Гипоосмолярность плазмы и внутриклеточная гипергидратация могут провоцироваться инфузиями глюкозы. Не один больной с *аддисоновой болезнью* был потерян при подобных попытках коррекции гипогликемии без повышения осмолярности внеклеточной жидкости. Глюкоза захватывается клетками, освобождается вода, которая дополнительно разводит и без того гипонатриемичную плазму. Следует набухание клеток гипоталамуса, их неспецифическое раздражение, активация термостатического центра, лихорадка, коллапс и — смерть. Набухают клетки и других органов, что может вызывать растяжение капсул брюшных внутренностей и симптомы «острого живота».

*Кислотно-основное равновесие* сдвинуто в кислую сторону. Ацидоз носит умеренный характер. Уровень бикарбоната в плазме повышен.

Важные проявления *болезни Аддисона* связаны с *артериальной гипотензией*, которая характерна для 90 % пациентов и считается обязательным признаком болезни. Кровеносные сосуды уменьшают свою чувствительность к *катехоламинам*, возможно и прямое уменьшение продукции *катехоламинов* в мозговом веществе надпочечников. Течение болезни характеризуется частыми ортостатическими коллапсами и приступами пониженного кровяного давления. Повышается проницаемость капилляров, происходит расширение микрососудов.

*Сердечно-сосудистая система* в условиях гиперкалемии страдает от аритмий. Гипотензия и аритмии могут привести к смертельному шоку в стрессорных ситуациях. Характерно рентгенологическое уменьшение размеров сердца — важный рентгеновский симптом *аддисоновой болезни*.

Выше уже шла речь о *лимфоцитозе* и *эозинофилии* в крови при этой болезни. Отмечаются также *нейтропения* и *моноцитоз*. Вместе с тем существенно понижения противинфекционного иммунитета не бывает. В связи с дефицитом *андрогенов* и *глюкокортикоидов*, стимулирующих эритропоэз, картина крови дополняется *гипорегенераторной анемией*, а иногда — и *мегалобластической*.

Гипокортицизм меняет функции центральной нервной системы и поведение больных. Характерны эмоциональная лабильность, раздражительность, отсутствие способности к длительной концентрации внимания, часто доминирует апатия. Многие пациенты необычайно чувствительны к резким запахам, звукам, вкусовым раздражителям. Если при гиперкортицизме ритм ЭЭГ учащен, то при *аддисоновой болезни* на ЭЭГ появляются волны более медленные, чем а-ритм. Психическое состояние при *аддисоновой болезни* ярко описал один из пациентов французского клинициста Ж. Де ля **Фуа** (1887): «Я совершенно разбит, силы оставляют меня, я не способен ни на малейшее усилие...». Всякое движение внушало этому пациенту такой страх, что он ложился, чтобы не производить никаких усилий.

Механизмы и проявления *вторичной недостаточности коркового вещества надпочечников* несколько отличаются от классической *болезни Аддисона*, поэтому иногда такие состояния называют «*аддисонизмом*».

Этиология *вторичного гипокортицизма* иногда связана с разрушением кортиколипотрофов аденогипофиза и/или кортиколибериновых нейронов гипоталамуса опухолями и аутоиммунными процессами. Примером может служить *вторичный гипокортицизм* при *синдроме Шихена* (см. выше).

Но самой частой причиной его является экзогенная — симптомы гипокортицизма становятся результатом быстрой отмены хронической *глюкокортикоидной* терапии. Применение *кортикостероидов* уже на протяжении 6-7 дней ведет к значительному угнетению продукции собственного *АКТГ*. При многонедельном лечении доктор вынужден это учитывать и в случае ожидания сильного стресса, например, — операции — повышать больному дозы экзогенных *кортикостероидов*.

Для нормализации реактивности гипоталамо-гипофизарного нейросекреторного аппарата после такой терапии требуется не менее 2-3 месяцев, а продукция *кортизола* не возвращается к норме в течение 6-9 месяцев. Поэтому дозы отменяемых *кортикостероидов* нужно снижать постепенно. При быстром их сни-

жении проявляются симптомы гипокортицизма вплоть до *аддисонового криза* (см. ниже) даже при нормальной концентрации *глюкокортикоидов* в крови, так как ткани адаптированы к их хронически более высокому уровню (**Голдфин А.**, 1998).

В течении *хронического вторичного гипокортицизма* сменяются три стадии.

На I стадии базальная продукция и уровень *кортизона* нормальны, но ответ на стресс резко снижен, так как мала центральная стимуляция кортикостероидогенеза.

На II стадии секреция *АКТГ* и *КРФ* еще более угнетается, начинают проявляться симптомы снижения базального уровня *кортизона* вне стресса.

Наконец, отсутствие *АКТГ* по степенно ведет к вторичной атрофии коры надпочечников. Это способствует переходу в глубокую *базальную* и *стимулированную гипокортизолемию* (III стадия).

При вторичных формах гипокортицизма содержание *АКТГ* понижено или даже нулевое. Поэтому комплекс эффектов, связанных с избытком *проопиомеланокортина*, отсутствует, а главное — *нет гиперпигментации покровов тела*. Наоборот, кожа может светлеть («*белый аддисонизм*»).

*Вторичная надпочечниковая недостаточность* часто мозаична и ограничивается в основном гипоглюкокортикоидными проявлениями. Выраженные *гипоальдостеронизм* и *гипоандрогенизм* при этом более редки. Это облегчает состояние больных — гиповолемия и гиперкалиемия бывают не часто. Из-за неспособности к эффективной экскреции воды наблюдается гипонатриемия, но она не бывает столь глубокой. Менее выражены сдвиги кислотно-щелочного баланса. Не характерны выраженные азотемия и креатининемия, которые типичны для *первичной болезни Аддисона*. Однако гипогликемия может быть ярко выраженной, так как первичное поражение проявляется в гипопитуитаризме.

**Клиника.** При хронической недостаточности коры надпочечников развиваются чрезвычайная слабость, утомляемость, похудание, тошнота, полная утрата аппетита, неустойчивый стул, никтурия, звон в ушах, головокружение («в глазах все плывет»), потемнение кожи. Отдых не приносит таким больным бодрости. У больных подростков эти симптомы гораздо более выражены.

Жалобы на боли в животе — достаточно типичный и частый симптом болезни. Вначале больные ощущают чувство тяжести в подложечной области, будто съели лишнее, затем появляется тошнота, интенсивность болей нарастает, они становятся разлитыми (по всему животу), схваткообразными, режущего характера. Боли могут быть такими интенсивными, что иногда заставляют больных подростков кричать. Живот при пальпа-

ции чаще болезненный, гипотоничный, впалый, иногда увеличивается печень. Нередко такие больные ошибочно попадают на операционный стол с диагнозом «острый живот», при этом нередко исход оперативных вмешательств — плачевный.

Часто выявляется тяга к соленому.

Так, в Мариинской больнице в 1974 г. мы наблюдали пациента Наб-ва И.С., страдавшего аддисоновой болезнью, который пил по утрам чай только с солью (вместо сахара), получая от этого «наслаждение» и становясь более бодрым, чем от чашки крепкого кофе. Слабость у него доходила до того, что больной не мог самостоятельно раздеться на приеме у врача, повесить свою одежду на вешалку, у него «не хватало сил шевелить языком и губами», поэтому он предпочитал отмалчиваться (Строев Ю.И., 1976).

У больных постепенно темнеет кожа, блондины могут превратиться в брюнетов. Оттенки пигментации — от желтоватой до цвета старой бронзы («бронзовая болезнь»), иногда такую кожу образно называют «цыганской» или «креольской». Подростки выглядят чрезмерно загорелыми. Кожа у них темнеет в основном на открытых местах и в местах трения кожи одеждой (под резинками от трусиков, под брючным ремнем, под бретельками, украшениями, например, — под кольцами, что некоторыми расценивается как «дурная примета»). Пигментируются также ареолы сосков, локти, колени, половые органы и область заднего прохода, ладонные складки (как у африканцев), послеоперационные рубцы, ссадины и царапины. Кожа приобретает «грязный» вид. Попытки отмыть кажущуюся «грязь» приводят к еще большей пигментации («симптом грязных локтей, тыла пальцев рук, коленок»).

15 эндокринологическом отделении Мариинской больницы в 1969 мы наблюдали пациента Ф-ва В.Б., 23 лет (и/б № 3096), который был освобожден от военной службы спустя несколько месяцев после призыва в армию в связи с развившейся аддисоновой болезнью. Смуглым был с отрочества. В легких находили очаги Гона. Заболевание началось у него со слабости, которая не нравилась сержанту, считавшему рядового симулянтом (на кроссах прибегал последним в роте). Поэтому заболевший солдат умышленно подвергался дополнительным физическим нагрузкам (бег, отжимание на руках, подтягивание на турнике и пр.), которые ему были, конечно, не под силу, что вызывало еще большую ярость сержанта и новые, более изощренные, физические испытания, доводившие новобранца до полной протрации. Похудел на 17 кг. Была тяга к соленому, с его слов, постоянно «клянчил у повара

селедку». Затем у него стала особенно сильно темнеть кожа, за что он быстро получил от других новобранцев прозвище «копченый». Плачевный юмор ситуации заключался в том, что у этого заболевшего солдата новобранцы в бане всей ротой пытались отмыть его воображаемую «грязь» на шее, спине, локтях, усердно драя его мочалками и даже пемзой, что, естественно, только усиливало пигментацию в местах интенсивного трения. Больной поступил в эндокринологическое отделение в тяжелом состоянии, резко истощенным, смуглым как индус, с АД 90/40 мм рт. ст.

Декомпенсация первичной недостаточности надпочечников всегда сопровождается нарастанием пигментации, что является грозным симптомом и требует срочной госпитализации больного в эндокринное отделение

Интересно, что у больных на коже практически всегда можно обнаружить разные по площади участки полной депигментации (витилиго аутоиммунной природы)

При вторичной недостаточности надпочечников полное отсутствие продукции МСГв аденогипофизе может привести к общей неестественно «алебастровой» депигментации (чаще это бывает после осложненных родов при синдроме Шихена и сопровождается нарушениями месячных и лактации).

Как уже подчеркивалось выше, только для первичной аддисоновой болезни характерны темные пятна на слизистых: на кайме губ, на слизистых щек, также на всем протяжении желудочно-кишечного тракта, особенно при декомпенсации болезни. Подобная пигментация слизистых обычно не наблюдается у здоровых лиц европейского происхождения, что позволяет считать этот симптом весьма характерным для аддисоновой болезни.

Больные обязательно теряют вес (один из важнейших симптомов болезни!) в результате дегидратации, но жалкого впечатления такое похудание не производит. Они как бы равномерно «усыхают», что придает им вид изящных, как будто выточенных из эбенового дерева, статуэток восточных божков. В особых редких случаях вес может не падать.

Так, мы наблюдали одного молодого больного который занимался профессиональным спортом почему тщательно старался «сбрасывать вес чтобы не попасть в другую весовую категорию Заболев аддисоновой болезнью, он стал неожиданно прибавлять в весе, что противоречило логике болезни и вызвало определенные диагностические затруднения. В дальнейшем выяснилось что этот больной из-за нарастающей слабости полностью прекратил занятия спортом и попытки худеть. Последнее, очевидно, и явилось причи-



ной нарастания массы тела, несмотря на наличие выраженного гипокортицизма.

Сердце обычно маленьких размеров, что подтверждается при рентгеновских исследованиях. Тоны сердца глухие, иногда выслушивается ритм галопа. Артериальное давление всегда падает, даже если до заболевания была артериальная гипертензия. Но по достижении компенсации болезни артериальная гипертензия может вернуться.

Из-за дефицита андрогенов у больных подростков уменьшается оволосение лобка. У девушек могут нарушаться месячные вплоть до аменореи. У юношей появляется резкое понижение половой функции вплоть до безразличия к сексу.

*Осложнения.* Самое грозное осложнение болезни — хронической надпочечниковой недостаточности — *аддисонов криз* или *гипохлоремическая (гипонатриемическая) кома*, т.е. острая надпочечниковая недостаточность на фоне хронической. *Острый аддисонов криз* является наивысшим проявлением, кульминацией гипокортицизма (как первичного, так и вторичного).

Это экстремальное состояние, вызванное резким несоответствием между потребностью в кортикостероидах и их поставкой. Оно провоцируется стрессорами. Так как хроническая надпочечниковая недостаточность имеет длительную латентную фазу, *аддисонов криз* может быть у больных хроническим гипокортицизмом даже дебютным проявлением заболевания, которое до этого было своевременно не распознанным — например, в ответ на травмы или медицинские вмешательства, проведенные без учёта особенностей надпочечниковой функции.

Неадекватная реакция больных хронической недостаточностью надпочечников на любые стрессы вызывает внезапные обострения (даже испуг, суровый окрик могут стать роковыми), поэтому угроза кризов существует у них постоянно.

В 1968 г. в эндокринологическое отделение Мариинской больницы скорой помощью прямо с работы был доставлен в состоянии коллапса инженер, которого мы знали ранее по неоднократным госпитализациям по поводу болезни Аддисона. Оказалось, что за 1 час до настоящей госпитализации он был приглашен в кабинет своего руководителя для нелицеприятной беседы. Для большего эффекта нотаций начальник сильно ударил кулаком по столу, в результате чего больной тут же оказался в коллапсе из-за остро развившегося аддисонова криза.

Первично острое течение надпочечниковой недостаточности при септическом синдроме Уотерхауса-Фридериксена, апоплексии гипофиза, при кро-

воизлиянии в надпочечники также даёт картину, подобную аддисонову кризу, но отличающуюся отсутствием предвестников.

Криз характеризуется быстрым развитием на фоне прогрессирующей гипогликемии глубоких гипонатриемии и гипохлоремии, внеклеточного обезвоживания, гиповолемии, но в присутствии гиперкалиемии и гиперкальциемии.

В то же время клетки мозга и других органов набухают. Возникают симптомы «водного отравления».

*Аддисонов криз* проявляется высокой лихорадкой, болями в суставах и мышцах, протрацией, тошнотой, рвотой и поносом, усугубляющими потери натрия и хлоридов. Растяжение капсул абдоминальных органов почти всегда присутствует при этом осложнении и провоцирует такие боли, что наблюдается картина «острого живота», и больной может ошибочно трактоваться как хирургический. Кома, аритмия и артериальная гипотензия, резистентная к катехоламинам, могут привести к смертельному нарушению кровообращения и дыхания. Картина *гипохлоремической комы* с выраженными желудочно-кишечными проявлениями в финальных стадиях трудноотличима от одного из вариантов *кетацидотической комы*, что может быть поводом к ошибочной попытке лечения таких больных *инсулином* и привести к *гипогликемической коме*, из которой их очень трудно вывести.

У больных подростков со временем может развиваться *задержка роста, пубертата, сексуальные нарушения, психозы, пирамидные расстройства с гемипарезами* из-за лейкодистрофии и дегенерации клеток мозга.

При заместительной терапии *глюкокортикоидами* также могут возникать психозы, которые являются нередким поводом для госпитализации больных *болезнью Аддисона* в психоневрологические стационары. Психоневрологическая симптоматика вообще типична для этих больных. В. Фальта (1913) описывает это так: «Сперва болезнь почти всегда проявляется в легкой утомляемости, неохоте работать, апатии. Временами к этому присоединяются головные боли, плохой сон, иногда — упорная бессонница, плохое настроение, угнетенное состояние. Часто — ненормальная возбудимость, потеря памяти, шум в ушах, головокружение и частые обмороки, зевота, икота, ревматические боли в крестце, конечностях, иногда — эпилептиформные судороги. В позднейших стадиях могут наблюдаться очень бурные явления со стороны нервной системы: частый бред, острое помешательство, судороги, сильное угнетение и кома».

**Классификация.** Существуют *первичная хроническая недостаточность надпочечников* (классический вариант) и *вторичная* (при первичной патологии гипоталамуса или гипофиза) с течением легкой, средней и тяжелой степеней. Может (у девушек — чаще) наблюдаться *синдром Шмидта* (аутоиммунное поражение сразу нескольких эндокринных желез).

**Диагностика.** В анализах крови наблюдается гипохромная или нормохромная анемия (особенно — при гипопитуитарном, вторичном аддисонизме), эозинофилия с лимфоцитозом, увеличение СОЭ (особенно при активном туберкулезе). Вследствие сгущения крови нарастает гематокрит.

Всегда выявляются гипонатриемия и гиперкалиемия (величина Na/K — не более 20 и ниже). Возникает тенденция к гипогликемии. Уровни *кортизола* и *кортикостерона* в крови падают, содержание *17-ОКС* в моче снижается, но при первичной надпочечниковой недостаточности в крови возрастает (в 5-10 раз!) уровень *АКТГ*, вплоть до развития крайней степени гиперплазии кортиколипотрофов гипофиза — *адrenокортикотропиномы*. В крови падает также уровень *минералокортикоидов*. Гипонатриемия и гипохлоремия определяют развитие гипоацидного и даже анацидного гастрита с инфицированием желчных путей (нередко развивается лямблиоз). Сердце при рентгеноскопии маленькое (почти патогномоничный признак болезни). На ЭКГ — низкий вольтаж, депрессия сегмента S-T, уплощенный или отрицательный T, укорочение сегмента Q-T, комплекс ORS может сливаться с зубцом T («синус-стоп»-феномен), имеются синусовая брадикардия, экстрасистолия и даже идиовентрикулярный ритм. Из-за бурой атрофии и очаговых некрозов миокарда развивается фазовый синдром гиподинамии (Левина Л.И., 1989).

Падение минутного объема и гиповолемия всегда приводят к падению артериального давления при небольшом снижении периферического сосудистого сопротивления.

На ЭЭГ регистрируются медленные волны дезорганизации а-ритма.

В легких можно выявить петрификаты, которые иногда выявляют и в надпочечниках, и в головном мозге как отражение туберкулезной инфекции.

**Критерии диагноза.** Для *хронической недостаточности надпочечников* типична триада из трех «**гипо-**»: «*гипотония — гипонатриемия — гипогликемия*». При характерной «грязной» пигментации кожи, похудании, резкой общей слабости эта триада в высокой степени определяет диагноз.

**Все ослабленные и худые подростки подозрительны на гипокортицизм.**

Падение уровня *кортизола* и *альдостерона* в крови с нарушением циркадного ритма, снижение экскреции *17-ОКС* с мочой, падение показателей натрия в крови с соотношением Na/K ниже 20 уточняют диагноз.

Проводят *пробу Торна* (у здоровых после введения *АКТГ* в дозе 25 МЕ абсолютное число эозинофилов крови падает в 2 и более раза, а при *болезни Аддисона* этот феномен отсутствует). Можно провести аналогичную пробу с определением уровня *кортизола* до и после введения *АКТГ*: при *аддисоновой болезни* уровень *кортизола* повышается не более, чем на 50 % от исходного. Отрицательная *проба с метирапоном* в сочетании с положительной *пробой с АКТГ* говорят о вторичной недостаточности надпочечников.

Обнаружение аутоантител к коре надпочечников или стероид-продуцирующим органам (например, реакции ей непрямой иммунофлюоресценции) уточняет этиологию болезни.

В диагностику должны включаться УЗИ, КТ- и МРТ-методы исследования надпочечников и гипоталамо-гипофизарной области.

Каждый случай заболевания требует тщательного сертифицированного исследования вплоть до иммунологической диагностики туберкулеза, что важно для выработки оптимальной комплексной терапии.

**Пример диагноза.** Хроническая надпочечниковая недостаточность туберкулезной этиологии. Тяжелое течение. Стадия декомпенсации. Аддисонов криз от числа. Хронический гипоацидный гастрит. Лямблиоз. Туберкулез верхушки правого легкого в фазе уплотнения.

**Дифференциальный диагноз.** Заболевание дифференцируют с различными пигментозами, с болезнями, протекающими с истощением, артериальной гипотонией, а при кризе — с другими *комами* и иными причинами «*острого живота*». Гиперпигментация наблюдается при:

- естественной и искусственной *гиперинсоляция* (слизистые не вовлечены, защищенные участки кожи не загорают!);
- *синдроме Пейтц-Эгера* (множественный полипоз желудочно-кишечного тракта с инвагинациями и кровотечениями; наследуется);
- *гемохроматозе Реклингхаузена-Труссо* — пигментный цирроз печени с высоким уровнем сывороточного железа, часто — сахарный диабет (Кид лесникова Л.Я., Строев Ю.И., 1968);
- *пеллагре* (в анамнезе — бродяжничество, голодание; характерны дерматит, деменция, диарея)
- *нейрофиброматозе Реклингхаузена* (пигментация кожи над невриномами);

- *профессиональных интоксикациях* вследствие работы с цветными металлами (профессиональный анамнез);
- *педикулезе* (расчесы, обнаружение паразитов);
- *неспецифическом язвенном колите* (подтверждается колоноскопией);
- *при порфириях* (гиперпорфиринария).

При спонтанной потере веса у подростков исключают *сахарный диабет, особенно диабет I типа, тиротоксикоз, нервную анорексию, глистные инвазии (особенно инвазия широкого лентеца — дифиллоботриоз!)*.

Важно исключить или подтвердить наличие *туберкулеза*.

В последнюю очередь подразумевают возможность онкологической патологии (чаще — метастазы в надпочечники), амилоидоза внутренних органов.

Следует иметь в виду, что в годы распада советского и кризиса постсоветского общества в нашей стране прогрессивно нарастало количество подростков с *трофологической недостаточностью*, которая обусловлена разными причинами, в частности, недоеданием (Строев Ю.И. с соавт., 2003).

Низкое артериальное давление может быть при *нейроциркуляторной дистонии*, при *хронической симпатoadреналовой недостаточности* {«*гипотонической болезни*», синдромах *Шая-Дрегера* и *Райли-Дэя*}, при врожденных и приобретенных пороках сердца и сосудов, миокардитах, язвенной болезни, при активных занятиях спортом, тяжелых интоксикациях и инфекциях, передозировке наркотиков и нейролептиков, при неврастении и анорексии.

Уточняет патологию исследование уровней *кортикостероидов* и электролитов крови.

СП. Боткин говорил, что врач не ставит диагнозов тех болезней, о существовании которых не знает или забыл.

С этой точки зрения, не будет лишним напомнить в данном разделе о существовании у человека *псевдогипокортицизма* {синдром *Виндерхёдса-Крусоса*}, связанного с пониженной чувствительностью тканевых рецепторов к *кортизолу*. Синдром характеризуется высоким уровнем *общего, свободного кортизола* крови, *АКТГ* в крови и *дериватов кортизола* в моче при клинике умеренного *гипокортицизма* или же без клинических признаков. Могут быть умеренная артериальная гипертензия и гипокалиемический алкалоз, так как *АКТГ* повышает уровень *кортизола* и *дезоксикортикостерона*. Полная резистентность тканей к *кортизолу* летальна (Шрейбер В., 1987).

**Исходы заболевания и прогноз.** В большинстве случаев хроническая недостаточность надпочечников неизлечима.

Прогноз зависит от ранней диагностики.

При активном лечении туберкулеза может наступить выздоровление.

*Все больные нуждаются в пожизненном лечении кортикостероидами.*

Исходы *аддисонова криза* в каждом случае непредсказуемы с летальностью до 50 %. Криз развивается постепенно (чаще — ранней весной и поздней осенью), начиная с предвестников — с ортостатических обмороков, болей в животе («солнечные кризы»), бессонницы.

Внезапное бурное усиление пигментации кожи и слизистых, похудание с нарастающей слабостью, диспепсия (тошнота, рвота, поносы) с болями в животе — грозные признаки начинающегося аддисонова криза.

Прогноз в высокой степени зависит от возникающих интеркуррентных инфекционных заболеваний, от вредных привычек (алкоголь, наркотики, токсикомании), от оперативных вмешательств, даже от случайных событий, например, от удаления зубов (стрессорные ситуации, которые тяжело переносятся больными).

**Лечение.** Больным запрещаются продукты с избыточным содержанием калия (курага, финики, чернослив, изюм), ограничиваются мясо, картофель, капуста, бобовые. При легкой форме болезни бывает достаточной добавка к диете поваренной соли при ограничении источников калия.

Лечение заключается в *заместительной терапии кортикостероидами* (на первом месте — *глюкокортикоиды*, на втором — *минералокортикоиды*).

Больным предпочтительнее назначать *кортизон-ацетат* (12,5-50 мг в сутки в 2 приема), который обладает как *глюкокортикоидным*, так и *минералокортикоидным* действием. Дозы гормонов — всегда индивидуальные, и их необходимо подбирать в условиях стационара. В соответствии с циркадным ритмом целесообразно больным утром давать 2/3, а вечером — 1/3 суточной дозы. Максимальная поддерживающая доза редко превышает 62 мг (2,5 таблетки *кортизона*.) В начале лечения — дозы большие.

Двухсторонняя адреналэктомия требует ежедневного приема 50-62 мг *кортизона-ацетата* в сутки. При признаках *дефицита минералокортикоидов* или при систематической терапии *только синтетическими глю-кокортикоидами*, не обладающими минералокортикоидными эффектами {*преднизон, преднизолон*}, нужно периодически вводить внутримышечно по 5-10 мг *де-зокси-кортикостерона ацетата* (ДОКСА). При вторичной надпочечниковой недостаточности компенсации минералокортикоидами обычно не требуется.

*Повышение потребности в глюкокортикоидах — признак возможного развития аддисонова*

*криза, что требует срочного направления больного подростка в эндокринологический стационар. При лечении только глюкокортикоидами дополнительно дают 8-10 г поваренной соли в день.*

Показаны витамин С (200-500 мг в сутки), антигипоксанты (рибоксин, инозин, цитохром-С), поливитамины, а при половых нарушениях — анаболические стероиды, особенно у девушек, у которых надпочечники — единственный их источник.

*Больным противопоказаны гипотензивные, наркотические и снотворные средства, транквилизаторы (они их плохо переносят).*

*Весьма рискованно применять инсулин, что иногда практикуют у истощенных подростков («для аппетита»).*

*Нежелательны слабительные (обезвоживание!).* При доказанной туберкулезной этиологии заболевания проводят активную терапию туберкулеза. Практика показывает, что противотуберкулезные препараты у больных с хроническим гипокортицизмом всегда улучшают их общее состояние, даже при недокazanном туберкулезе. В таких случаях чаще пользуются фтивазидом в средних дозах. При выявлении сифилиса проводят соответствующее его лечение.

*Неотложная помощь при аддисоновом кризе оказывается по принципам терапии острой надпочечниковой недостаточности (см. выше — Острая надпочечниковая недостаточность).*

Критерием эффективности лечения являются прибавка веса, устранение слабости и пигментации, стабилизация нормального уровня артериального давления. *Профилактика.* У подростков необходимо своевременно выявлять и лечить любые формы туберкулеза и сифилиса.

Важна профилактика алкоголизма, наркомании, токсикомании и ВИЧ-инфекции.

Скруплезное лечение глюкокортикоидами существенно для профилактики острой недостаточности надпочечников (*самовольное снижение доз глюкокортикоидов или их неразумная отмена смертельно опасны*).

Перед любыми стрессорными ситуациями: при инфекциях, перед операциями, перед экстракцией и лечением зубов доза глюкокортикоидов должна увеличиваться в 2-3 раза.

*При хроническом гипокортицизме запрещено загорать на солнце и в соляриях (обостряются возмoжный туберкулез и гипокортицизм!).*

**Диспансеризация.** Диспансерная группа — Д-3.

Наблюдение эндокринологом и фтизиатром — постоянные, а другими специалистами — по показаниям.

С диспансерного учета у эндокринолога и фтизиатра больные практически никогда не снимаются. Неукоснителен принцип систематического активного наблюдения.

Наблюдение противотуберкулезным диспансером дает в России право больным с хронической недостаточностью надпочечников на бесплатность всех видов медицинской помощи.

Все случаи впервые выявленного заболевания, а также его обострений требуют немедленной госпитализации в эндокринологическое или реанимационное (по показаниям) отделения.

Показано систематическое направление в санатории туберкулезного профиля.

Все больные с такой патологией рассматриваются как инвалиды с пониженной приспособляемостью, живущие на грани безопасности. Им подходит легкая работа, желательно — на дому, где подростки с хронической недостаточностью надпочечников также требуют неусыпного наблюдения.

Однако скрупулезная рациональная комплексная терапия и постоянная подчеркнутая забота медиков и окружающих о больном аддисоновой болезнью может позволить ему заниматься ответственной мыслительной деятельностью. Примером может быть Джон Кеннеди, который страдал первичной недостаточностью коры надпочечников. На протяжении последних лет жизни, получая пероральные глюкокортикоиды и тестостерон в инъекциях, он стал прославленным президентом США, ведя при этом активную личную жизнь с частыми зарубежными визитами и подвергаясь колоссальным нервно-психическим и умственным перегрузкам.

**Вопросы экспертизы.** Группа здоровья — 5.

Подростки с хроническим гипокортицизмом *освобождаются от всех видов физкультуры и от экзаменов.*

Профилактические прививки проводятся лишь при крайней в них нужде и с предварительным повышением доз принимаемых больным подростком глюкокортикоидов в 2-3 раза.

*Больные должны постоянно носить с собой специальную личную карточку (бирку), как и больные сахарным диабетом, с указанием диагноза заболевания и получаемой дозы глюкокортикоидов.* Это помогает в диагностике и в оказании помощи при аддисоновых кризах с коматозными состояниями, когда анамнез собрать бывает невозможно.

Призыву в армию они не подлежат, а заболев, с военного учета снимаются. Поступление в военные учебные заведения при всех формах гипокортицизма абсолютно противопоказано.

## ФЕОХРОМОЦИТОМА

**Определение.** Феохромоцитома — неопластическое заболевание, обусловленное избыточной секрецией катехоламинов опухолью мозгового вещества надпочечников или вненадпочечниковой локализации.

**Синонимы:** хромаффинома (доброкачественная или злокачественная), феохромобластома (при злокачественном характере опухоли), параганглиома.

**Распространенность.** Частота феохромоцитомы достигает 0,3-3 % от общей заболеваемости среди больных с артериальной гипертензией, делая эту опухоль важной причиной вторичной гипертензии. Феохромоцитома имеет среднепопуляционную частоту не менее 2:1000000 населения и наиболее типична для лиц зрелого возраста (30-50 лет), хотя нередка и у подростков. Дети и подростки среди больных с феохромоцитомой составляют около 10 %. Впервые в мировой практике заболевание описано именно у подростка — у 18-летней девушки (**Френкель**, 1886). Так как они зачастую могут оставаться при жизни нераспознанными, некоторые авторы оценивают их частоту намного выше — до 20 на 1 млн населения (**Казеев К.Н., Антонов А.Н.**, 1991).

**Этиология и патогенез.** Хромаффинома — собирательный термин, которым называют как доброкачественные, так и злокачественные опухоли мозгового вещества надпочечников, параганглиев или симпатических ганглиев. Доброкачественная хромаффинома (90 % случаев) именуется феохромоцитомой, а злокачественная (остальные 10% случаев) — феохромобластомой. Следует иметь в виду возможность гиперпродукции катехоламинов и в ганглионевромах. Нефункционалирующие образования того же генеза в параганглиях иногда называют хемодектомами.

Первым в России прижизненно распознал феохромоцитому выдающийся отечественный кардиолог Г.Ф. **Ланг**, а подтвердил этот исторический диагноз на операции не менее выдающийся отечественный хирург **С.И. Спасокукоцкий**. С развитием современных лабораторных методов определения катехоламинов и способов прижизненной визуализации опухолей качество диагностики хромаффином улучшилось.

Мозговое вещество составляет около 10% веса надпочечников. Оно заключено в голове и теле каждого надпочечника и отсутствует в его хвостовой части.

Мозговое вещество надпочечников представлено хромаффинной тканью, названной **Н. Вюльпианом** (1856) по способности окрашиваться в зеленовато-коричневый цвет солями железа. Хромаффинные клет-

ки так названы за своё сродство и к солям хрома, обусловленное присутствием *катехоламинов*.

Хромаффинная ткань — часть функционально единой и эмбриогенетически родственной симпатохромаффинной системы организма, включающей, помимо неё, симпатическую нервную систему (**Крайер Ф.Э.**, 1987). Симпатохромаффинная система участвует в патогенезе многих заболеваний и синдромов у человека (гипертонической болезни, некоторых вторичных гипертензий, гипо- и гипергликемий, аритмий, ортостатического коллапса и так называемой «гипотонической болезни»). Ряд этих заболеваний и синдромов поражают лиц подросткового возраста.

Хромаффинная ткань *мозгового вещества* организована в балки и гнездоподобные скопления вокруг богатой сосудистой сети, анастомозирующей с сосудами коры надпочечников.

По этим сосудам часть артериальной крови, поступающей от ветвей почечных и диафрагмальных артерий и аорты в капилляры *коркового вещества*, переходит затем в *мозговое*, но большая её доля проходит по перфорирующим сосудам от капсулы надпочечника — прямо в *мозговое вещество*. Побывав в его синусоидах и приняв продукты секреции мозгового вещества, часть венозной крови может поступать обратно в синусоиды *коркового вещества* через анастомозы.

Предполагается, что это создает дополнительные возможности для координации продукции катехоламинов и кортикостероидов, а градиент гормональных начал, аутокоидов и цитокинов, создаваемый в сосудах, участвует в дифференцировке зон коры надпочечника (**Хорнсби П., Кривелло А.**, 1983).

Кроме *мозгового* слоя надпочечников, хромаффинноциты содержатся у человека и в других *параганглиях*.

*Параганглии* — небольшие органы, происходящие из нервного гребня и расположенные паравертебрально — от основания черепа до крестца, а также в стенках мочевого пузыря. Они находятся вблизи симпатических стволов и в стенке крупных сосудов (примерами являются крупнейшие из них — каротидные тельца, подключичные тельца, яремные клубочки и аорто-лёгочные тельца). В виде отдельных клеток хромаффинноциты лежат по ходу вегетативных нервов и в автономных ганглиях. Хромаффинная ткань на протяжении раннего постнатального периода подвергается бурным онтогенетическим изменениям. У плода и детей первых 3-4 месяцев жизни хромаффинная ткань особенно развита и образует самые крупные парааортальные ганглии —

органы Цукеркандля, локализованные в буром жире близ места отхождения нижней брыжеечной артерии.

Секреторные функции хромаффинной ткани надпочечников характеризуются следующим.

За пределами *мозгового вещества* надпочечников синаптическими передатчиками симпатических нейронов служат *норадреналин* (*норэпинефрин*) и *дофамин*. *Мозговое вещество* надпочечников способно их вырабатывать, особенно у плода, у которого *норадреналин* — основной катехоламин стресса. Но резко преобладающим катехоламином в секрете этого отдела надпочечных желез у взрослых является *адреналин*, он же — *эпинефрин* (фон Эйлер У.С., 1946).

У новорожденных крыс адреналиновые клетки в *мозговом веществе* надпочечников составляют 75%. Это происходит из-за большой активности в мозговом веществе надпочечников (но не в других параганглиях) фермента фенилэтанол-амин-N-метилтрансферазы, превращающей *норадреналин* в *адреналин*. Пути биосинтеза и деградации катехоламинов в хромаффинных клетках надпочечников представлены на рис. 50.

Ключевым ферментом при продукции катехоламинов является тирозингидроксилаза. Интересно, что обнаружены антитела против этого фермента, значительно активирующие его функцию (Хэйкок Дж., Уэймур Дж.,

1982). Это позволяет ставить вопрос о возможности возникновения аутоиммунной гиперфункции хромаффинных клеток.

*Мозговое вещество* надпочечников продуцирует не только катехоламины, но и нейропептиды — *нейротензин*, *мет-энкефалин* и  $\beta$ -*эндорфин* (Ливетт Б. с соавт., 1981). *Проопиомеланокортин* экспрессируется в самих хромаффинных клетках и может поступать сюда из гипофиза для протеолитической обработки. В хромаффинных клетках можно выявить также присутствие *нонапептидов*, *вещества Р*, *нейропептида Y*, *динорфина*, *вазоактивного интестинального полипептида* и *бомбезина*.

Регуляция деятельности *мозгового вещества* надпочечников (в отличие от коркового) главным образом нервная, и опосредована она холинергическим симпатическим сигналом. Нервный путь, активирующий хромаффинные клетки, начинается в гипоталамусе и проходит через ретикулярную формацию, спинной мозг, солнечное сплетение. Секреторные ветви малого чревного нерва иннервируют хромаффинные клетки и стимулируют их секрецию, причём доходящие до *мозгового вещества* волокна являются постганглионарными, так как само *мозговое вещество* — не симпатический ганглий, как неверно указано в некоторых старых источниках, а именно *параганглий*, Нейроны второго порядка в этом симпатическом пути

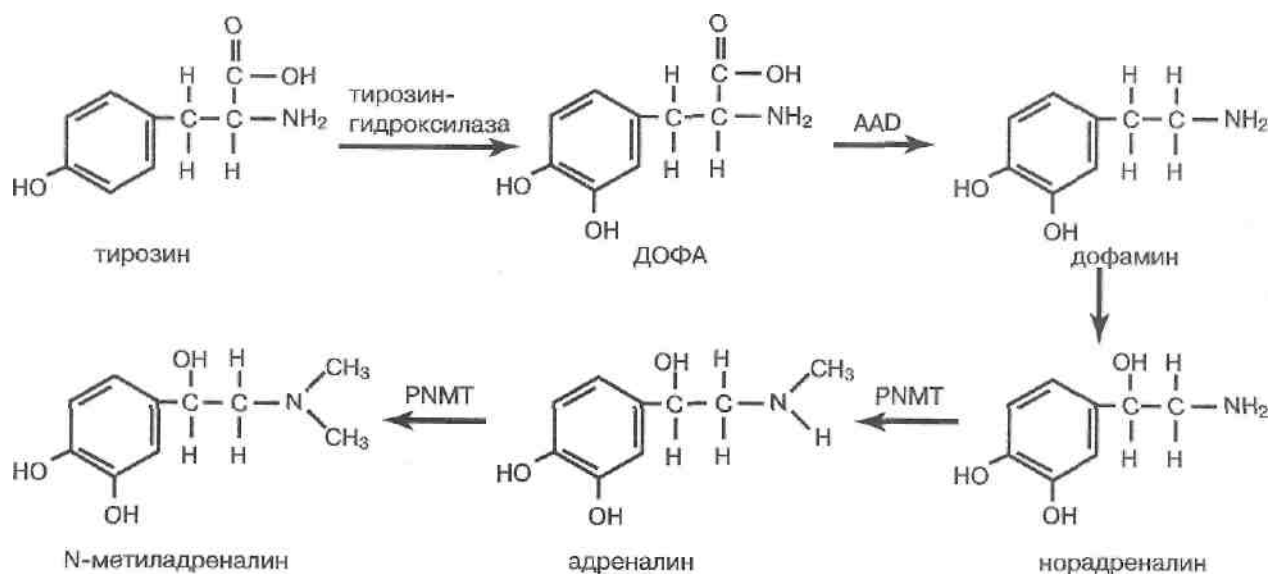


Рис. 50. Биосинтез катехоламинов в мозговом веществе надпочечников. AAD — декарбоксилаза ароматических аминокислот, PNMT — фенил-этанол-амин-N-трансфераза

не сконцентрированы в отдельном узле, а согласно направлению их эмбриональной миграции, рассеяны по всей его протяжённости — от пограничного ствола и до самого *мозгового вещества* (Ильина В.И., 1946).

Достигающие надпочечников парасимпатические ветви блуждающего и диафрагмального нервов передают, по-видимому, вазомоторные импульсы и не являются секреторными. Гуморальные факторы имеют для секреции *катехоламинов* вспомогательное значение.

*Кортикостероиды* при их длительно повышенном уровне в оттекающей от коры надпочечников крови могут усиливать синтез фермента тирозингидроксилазы и тем самым стимулировать продукцию *катехоламинов*. Стимулирующим действием на катехоламиногенез обладает и пептид *нейротензин*, выделяемый в *мозговое вещество* надпочечников нервными окончаниями.

До момента секреции *адреналин* хранится в особых гранулах вместе с упаковочным белком хромогранном и АТФ. Ацетилхолиновый сигнал обуславливает входной ток кальция в цитоплазму хромоаффиноцитов, активацию сократительных белков цитоскелета и экзоцитоз содержимого гранул в кровь.

Открытые в мозговом веществе надпочечников К.Эронке (1960) адреналинпродуцирующие и норадреналинпродуцирующие клетки различаются диаметром гранул. У последних диаметр гранул меньше, плотность их выше, и они могут быть отдифференцированы при окраске йодатом (положительная — у норадреноцитов) и по флюоресценции (положительная — у *норадреналина*). Эти два клеточных типа получают раздельную иннервацию, что создает основу для раздельной секреции разных *катехоламинов* (Шрейбер В., 1987). Отдельных дофаминацитов в мозговом веществе не найдено.

Во время сна секреция *катехоламинов* надпочечниками минимальна. Содержание их в крови невелико и при обычной жизнедеятельности. Однако любая активация симпатической нервной системы, особенно при стрессе (травмы, опасность, гипоксия, гипогликемия, боль, физическая нагрузка, гипертермия), ведет к массивному катехоламиновому секреторному ответу.

При сильном стрессе уровень *катехоламинов* в крови возрастает в 4-5 раз. Родовой стресс приводит к абсолютно максимальным значениям концентрации *катехоламинов*. При максимальной стимуляции в условиях тяжёлого стресса в крови зарегистрированы концентрации *адреналина* в 50, а *норадреналина* — в 20 раз выше нормы (Хокер Ф., 1988).

Катаболизм гормонов происходит в основном в ходе их окисления и метилирования при обратном захвате хромоаффинными клетками, а также путем образования парных соединений в печени. С мочой выводится только 5 % дериватов *катехоламинов*. Время полувыведения *катехоламинов* из крови — 1-2 мин. Основными продуктами распада этих гормонов вне центральной нервной системы являются *ванилил-миндальная* и *гомованилиновая кислоты*.

В клетках-мишенях имеется 3 подтипа в-адреналовых рецепторов и 2 подтипа — а-адренорецепторов (последние, в свою очередь, представлены семью разновидностями). Ни одно природное вещество не действует строго избирательно на какой-либо один вид адренорецепторов (Шрейбер В., 1987). Рассмотрение вопросов адренорецепции выходит за рамки данной книги и представлено в современных фармакологических руководствах (см. Хоффман Б.Б., 1998).

Ниже приводятся лишь данные, необходимые для понимания контролируемых гормонами мозгового вещества надпочечников эффектов и симптомов соответствующих болезней.

*Адреналин* — главный агонист  $\beta_2$ -адренергических рецепторов, а *норадреналин* влияет в основном на  $\beta_1$ -адренорецепторы, которые, впрочем, примерно с равной силой стимулируются и *адреналином*.

На а-адренорецепторы влияют оба главных *катехоламина*, причём *норадреналин* — чуть сильнее *адреналина* — на  $\alpha_1$ -рецептор, а *адреналин* — заметно активнее *норадреналина* — на  $\alpha_2$ -рецептор (Шрейбер В., 1987). В связи с этим действие главных продуктов хромоаффинных клеток на органы и ткани не идентично (табл.5). *Катехоламины* действуют на типичные G-протеин-ассоциированные рецепторы. В передаче их эффектов в клетках большую роль играют в случае в-рецепторов — аденилатциклазно-протеинкиназный посредник, а в случае а-рецепторов — фосфатидил-инозитоловый мессенджер. В последнем случае активность аденилатциклазных механизмов не стимулируется, а тормозится. Кальмодулин-кальциевые модуляторы участвуют в передаче сигнала от обоих типов рецепторов.

*Дофамин* влияет на D-рецепторы, которых обнаружено не менее 4 подтипов (D1, D<sub>2</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>). Эти рецепторы — из того же семейства, что и адренорецепторы. Стимуляция D1-рецепторов усиливает, а D<sub>2</sub>-рецепторов — ослабляет работу аденилатциклазы и соответствующих протеинкиназ А. Более слабо этот катехоламин действует на р-адренорецепторы, а еще слабее — на а-адренорецепторы.

Таблица 5

Распределение и результаты стимуляции основных подтипов катехоламиновых рецепторов

Под-тип	Ткани и органы	Эффекты
a1	Гладкие мышцы иннервируемых сосудов Мышцы мочеполового тракта Дилататор зрачка Пиломоторные мышцы Сердце Желудочно-кишечный тракт Слюнные и потовые апокринные аксиллярные, ладонные и подошвенные железы	Сокращение Вазоконстрикция (в коже - норадреналин) Эякуляция, сокращение матки и мочевого пузыря Сокращение, дилатация, адаптация к зрению Вдаль Пилоэрекция Положительный инотропный, хронотропный Увеличение тонуса сфинктеров Торможение перистальтики Секреция амилазы Экскреция пота
a2	Гладкие мышцы желудочно-кишечного тракта Постсинаптические в центральной нервной системе Тромбоциты Лимфоциты Адренергические и холинергические нервные окончания Гладкие мышцы некоторых сосудов Липоциты Эндокриноциты	Расслабление Различные, в зависимости от отдела Бодрость, тревога, страх Агрегация Хоуминг Подавление освобождения медиаторов Сокращение, вазоконстрикция Подавление липолиза (в буром жире - липолиз, калоригенез) Подавление секреции инсулина, глюкагона, ренина, стимуляция соматостатина
β1	Сердце Эндокриноциты Липоциты	Положительный инотропный, дромоторный, хронотропный, аритмогенный Снижение продукции ренина Липолиз
β2	Гладкие мышцы дыхательных путей, матки, мочевого пузыря, сосудов Скелетные мышцы Печень Эндокриноциты Гладкие мышцы желудочно-кишечного тракта	Расслабление, бронхо-и вазодилатация (в том числе - здоровых коронаров-адреналин) Усиление захвата $K^+$ и гликогенолиза. Увеличение производства лактата, вазодилатация Стимуляция гликогенолиза, глюконеогенеза, выхода в кровь катионов калия Активация секреции ренина, инсулина, глюкагона, соматостатина, эритропоэтина Расслабление

Под-тип	Ткани и органы	Эффекты
В3	Липоциты	Стимуляция липолиза, калоригенез
Δ <sub>1</sub>	Гладкие мышцы	Расширение сосудов почек и брыжейки, вазоконстрикция других бассейнов
Δ <sub>2</sub>	Нервные окончания	Модуляция освобождения медиаторов. В ЦНС - пролактостатический эффект

Следует обратить внимание на то, что *адреналин* повышает работу сердца и расширяет артериолы сердца, мозга и мышц, сужая сосуды кожи и кишок. *Нор-адреналин* незначительно влияет на сердце, но выражено повышает общее периферическое сопротивление за счет общего вазоконстрикторного эффекта. Таким образом, оба гормона способствуют систолической, а норадреналин - еще и диастолической артериальной гипертензии (подробнее - см.: **В. Шрейбер**, 1987).

Регуляция выделения *катехоламинов мозгового вещества* надпочечников и их биологические эффекты как основа проявлений патологии их мозгового вещества представлены на рис. 51.

У подростков возможна и гипофункция *мозгового вещества* надпочечников, для которой типичны прежде всего *гипотензивный синдром* и так называемая «*автономная нейропатия*».

Но спектр нарушений *функций мозгового вещества* надпочечников включает прежде всего состояние гиперфункции этого нейроэндокринного органа.

Среди них выделяются рассматриваемые в данном разделе подробно гормонообразующие опухоли — фео-хромоцитомы и другие, приводящие к злокачественной гипертензии и к тяжелому нарушению обмена веществ.

Этиология *феохромоцитомы* в конкретных случаях часто не известна. Но поскольку это заболевание неопластическое, то не подлежит сомнению причинная роль мутагенов и соматических, а нередко — и генеративных мутаций. Не менее 1/10 случаев являются наследственно-семейными, аутосомно-доминантными.

По образному выражению **Р. Де Лилли** (1989), «*феохромоцитомы — зверюшка общительная и любит компанию*».

Дело в том, что *феохромоцитомы* входят в структуру пяти разных наследственных плюриглангулярных синдромов — по 40 % всех семейных случаев относятся к синдромам *MEN 11a* и *MEN 11b* (см. выше), а 1 % приходится на болезнь фон Реклингхаузена {семейный нейрофиброматоз с феохромоцитомой}. Остальные наблюдаются в структуре следующих заболеваний: — синдрома фон Гиппеля-Линдау (частота 1:36000), аутосомно-рецессивный дефект—в хро-





мосоме 3. Проявления — гемангиобластома центральной нервной системы (чаще—мозжечка), феохромоцитома, ангиомы сетчатки, карцинома почки, кисты поджелудочной железы и почек, цистаденомы придатка яичка; - *синдрома Штрюге-Краббе-Вебера* (частота — 1:10000), носит *спорадический* характер, генети-

ческий дефект неизвестен. Проявления — ангиоматоз мозговых оболочек и кожи — в области иннервации VII черепно-мозгового нерва, кальцификация участков мозга, задержка умственного развития, судороги, хромаффиномы. В случае MEN-синдромов этиология опухоли связана с экспрессией мутаций протоонкогена RET,

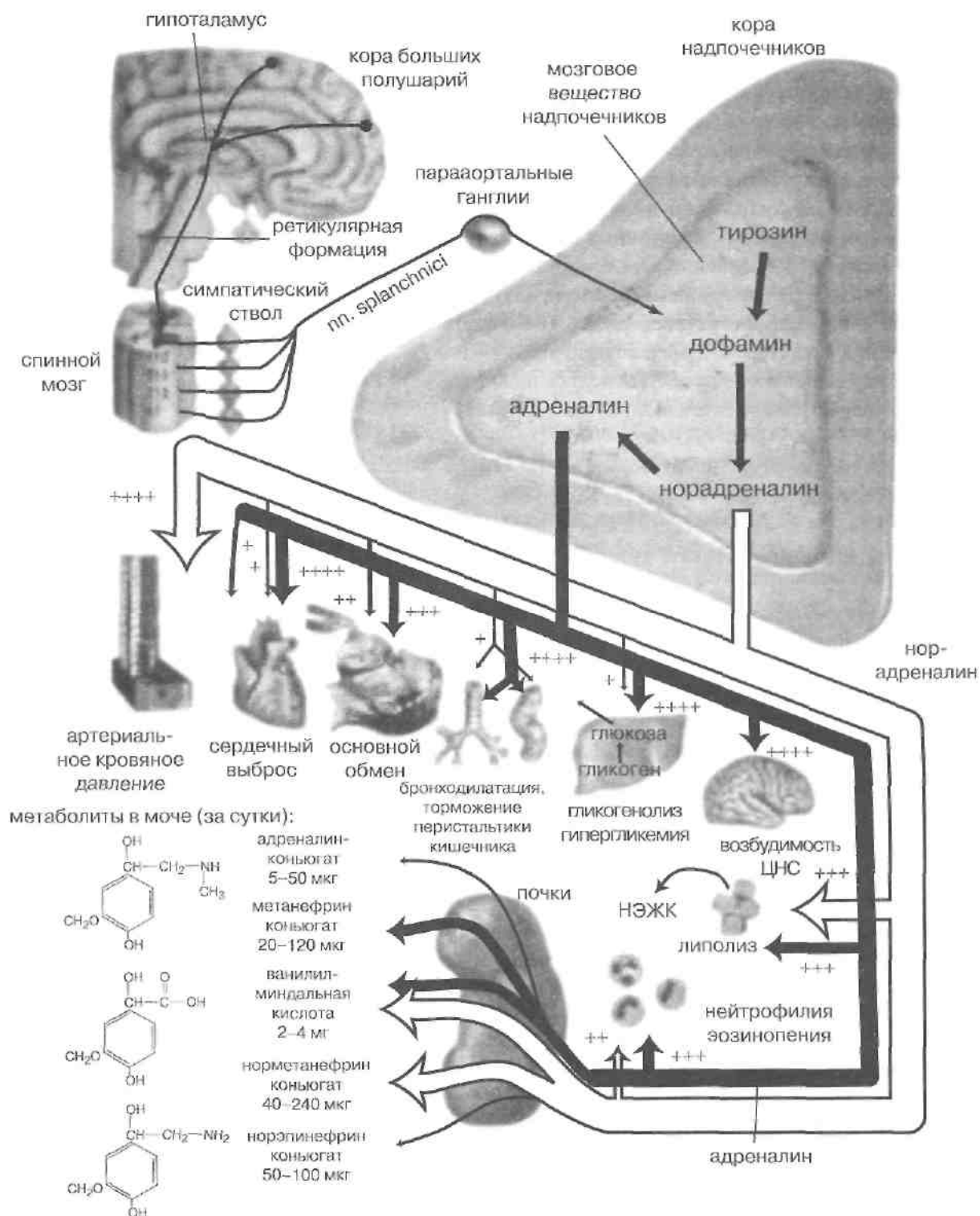


Рис. 51. Регуляция адреномедуллярной секреции и биологические эффекты катехоламинов (по Ф. Неттеру, США)

локализованного в хромосоме 10q11.2 и кодирующего рецептор-ассоциированную тирозинкиназу. Мутации бывают различными — либо мутирует экстрацеллюлярный цистеинсодержащий домен белка RET (при синдроме MEN 1a), либо меняется треонин на метионин во внутриклеточном домене того же белка (при MEN 11b). Изредка при этом наблюдается не опухоль, а лишь диффузная гиперплазия *мозгового слоя* надпочечников.

Остальные случаи хромаффином — спорадические. **С. Дж. МакФи** (1997) остроумно называет хромаффиному «десятичной» опухолью, имея в виду, что 1/10 случаев имеет вненадпочечниковую природу (эктопические феохромоцитомы чаще находят около почек, но они могут быть и в грудной клетке, и даже в головном мозге — рис. 52). Десятичный принцип простирается и на другие особенности феохромоцитомы: 1/10 — расположена вне брюшной полости, в 1/10 наблюдений — опухоль множественная, в 1/10 — имеет двусторонний характер, и в довершение к этому — по 10 % случаев возникают у детей или подростков, 10% не сопровождаются гипертензией, 10 % — злокачественные.

*Доброкачественные феохромоцитомы* чаще всего невелики по размерам — весом до 300 г, но злокачественные *феохромобластомы* могут достигать громадной величины (более 2 кг). Описан вес и в 3,6 кг!

*Феохромоцитомы*, особенно в наследственных случаях, как правило, одиночные, с типичным размером — от 1 до 5 см. На разрезе они красно-кофейного цвета (рис. 53). Они не прорастают в ткани. Тип строения *феохромоцитом* ближе к ткани *мозгового вещества* надпочечников и может быть трабекулярным или альвеолярным. У некоторых *феохромоцитом* и многих *феохромобластом* он — хаотический.

В отличие от *феохромоцитом*, *феохромобластомы* прорастают в окружающие ткани и метастазируют в региональные лимфоузлы, лёгкие, печень и кости. *Злокачественность не мешает феохромобластоме вырабатывать гормоны, как зрелой ткани.* Это — яркое свидетельство того, что ни в коем случае не правомочно отождествлять в онкологии понятия «злокачественность» и «дедифференцировка» (**Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 2002**).

Большинство *хромаффином* секретируют в основном *норадреналин*. Экстраадреналовые опухоли *адреналина* вообще не вырабатывают. Некоторые адреналовые образуют поровну *адреналин* и *норадреналин*: Реже (обыкновенно при MEN-синдромах) встречается

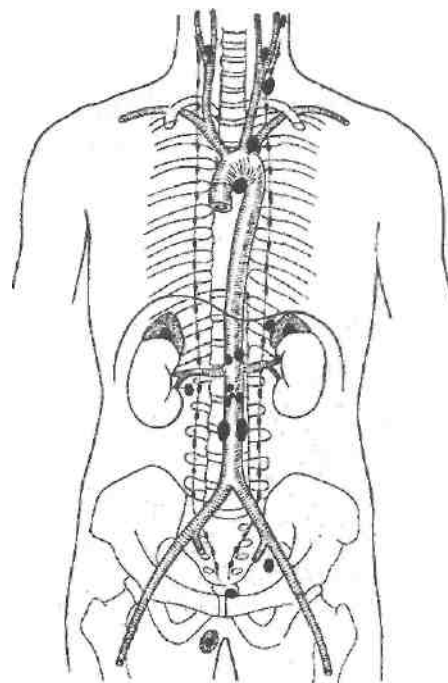


Рис. 52. Типичная и возможные эктопические локализации хромаффином (по С. Зографски, 1973)

чисто адреналиновая секреция. Редкие злокачественные хромаффинобластомы способны вырабатывать преимущественно *дофамин*, что сопровождается экскрецией больших количеств *гомованилиновой кислоты*. Как апудоцитарные клетки хромаффиноциты способны и к продукции других гормонов. *Опухоли-хромаффиномы* могут вырабатывать существенные количества *энкефалинов*, *АКТГ*, *ВИП*, *серотонина*, *эритропоэтина*, *интерлейкина-6* — это вносит вклад в патогенез и симптоматику. Маркерами хромаффином служат хромогранин и нейронспецифическая енолаза, Именно последнее обстоятельство позволяет отнести их к *апудомам*.

Кроме *хромаффином*, в *мозговом веществе* надпочечников и в *параганглиях* нередко бывают *нейробластомы*. Это — весьма злокачественные опухоли из нейробластов нервного гребня. Они являются самыми частыми солидными экстракраниальными опухолями у детей до 5 лет, а у подростков практически не встречаются. Причиной опухоли служит амплификация онкогена N-мус. Этот онкоген в норме представлен одной копией в коротком плече хромосомы 2. В результате его амплификации появляется множество копий данного онкогена, которые могут располагаться в ядрах клеток опухоли экстрахромосомно в виде характерных сателлитов — малых двойных хро-матинных телец. Копии гена переносятся и в хромо-

сому 13, где выглядят как гомогенно окрашиваемый регион длинного плеча.

Часто в опухолевом клоне имеется и аномалия хромосомы 1 (частичная моносомия 1 из-за делеции части короткого плеча этой хромосомы). Все эти характерные признаки важны для цитогенетической диагностики *нейробластом*. В структуре опухоли характерны розетки Гомера-Райта — скопления примитивных нейробластов вокруг центрально расположенной гомогенной массы эозинофильных нервных волокон.

Эти опухоли могут вызвать некоторое увеличение уровня циркулирующих *катехоламинов* и содержат нейронспецифическую енолазу. Но, в отличие от *хро-маффин*ом, они не обуславливают столь значительного избытка *катехоламинов* и не выделяют хромограна. *Нейробластомы* характеризуются инфильтративным агрессивным ростом, метастазируют в кости черепа (метастазы Гетчинсона), обуславливая, в частности, небазедовэкзофтальм, а также в печень (метастазы Пеппера) и в костный мозг.

Неметастазирующие доброкачественные *ганглионевромы* тех же локализаций и происхождения также могут повышать уровень *катехоламинов* в крови, но не образуют хромогранина. Их маркером служит белок S<sub>100</sub>. Эти опухоли поражают и детей, и взрослых.

По некоторым данным, возможно одоброществление *нейробластом*, при котором их клетки спонтанно созревают и превращаются в шванноциты и многоядерные гигантские ганглиоциты. *Нейробластома* с признаками созревания считается переходной и квалифицируется как *ганглионейробластома*. В конечном итоге, после полного созревания, возможна её трансформация в *ганглионеврому*, что является чуть ли не единственным примером подобного рода в онкологии.

*Патогенез феохромоцитомы определяется высвобождением из опухолей гормонов и реакцией тканей на их сигналы.*

Более чем у половины больных *феохромоцитомы* проявляются частыми (от нескольких раз в неделю до 25 раз в сутки) *катехоламиновыми кризами*. В значительном проценте случаев (из-за меньшей секреторной активности опухоли и десенсибилизации тканей к *катехоламинам*) имеется хроническое течение с редкими кризами. Наконец, опухоль может быть бессимптомной («немой»).

При *феохромоцитоме* гиперсекреция *адреналина* проявляется большими вегетативно-обменными

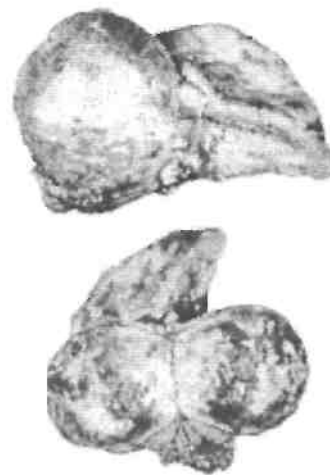


Рис. 53. Макропрепарат феохромоцитомы, внешний вид и на разрезе (по С. Зографски, 1973)

нарушениями, а избыток *норадрениалина* в первую очередь — *стойкой артериальной гипертензией*.

*Артериальная гипертензия* может быть постоянной и кризовой и объясняется усилением насосной деятельности сердца и повышением периферического сопротивления. Гиперренинемия может затруднять работу прессорного натрийуретического разгрузочного механизма. Еще большую роль играют прессорные центральные эффекты *катехоламинов*. У больных — бледное лицо и холодное влажное рукопожатие (за счет периферического вазоконстрикторного действия, опосредованного через  $\alpha$ -рецепторы). Характерны обмороки и ортостатическая гипотензия, так как снижение объема плазмы из-за периферической вазоконстрикции ведет к уменьшению возможностей компенсации уровня системного артериального кровяного давления при постуральных изменениях.

*Основной обмен повышен.* Кислотно-основное равновесие сдвинуто в сторону метаболического ацидоза, имеется гиперлактацидемия. В крови — избыток жирных кислот и гиперкалиемия.

*Толерантность к глюкозе уменьшается.* При малых функциональных ресурсах В-клеток панкреатических островков может быть *вторичный сахарный диабет*.

До 28 % случаев протекают с *лихорадкой* на фоне кризов. В развитии лихорадки велика роль не только повышенного под действием *катехоламинов* калоригенеза, но и гиперпродукции интерлейкина-6 — эндогенного пирогена. Больные плохо переносят жару, как и лица, страдающие гипертириозом.

Избыток *энкефалинов* создаёт симптоматику так называемых «*вагальных кризов*» — с падением дав-

ления и другими симптомами, имитирующими действие парасимпатической вегетативной нервной системы (10%). Продукция *вазоактивного интестинального полипептида* дополняет картину болезни диареей (6 %). Выработка *паратирокрина* или ассоциированных с ним пептидов ведет к гиперкальциемии (4 %). При секреции хромоаффиновой АКТГ формируется картина *синдрома эктопической продукции адренокортикотропина* (см. выше). При этом, в частности, наблюдается не ацидоз, а гипокалиемический алкалоз.

**Клиника.** Клиника *доброкачественной и злокачественной феохромоцитомы* практически одинакова.

Подростки жалуются на сердцебиения, головокружения, головные боли. Вследствие расстройств церебрального кровообращения при одновременной продукции опухолью *серотонина* особенно характерны головные боли.

Нередко ощущаются боли в животе без четкой их локализации и связи с приемом пищи. При легкой форме заболевания подростки зачастую годами лечатся «от живота». Такие боли иногда служат поводом к операции, приводящей к катастрофическим последствиям. Бывают тошнота и рвота.

*Вес подростков обычно понижен.* Под кожей по ходу нервных стволов могут обнаруживаться единичные или множественные невриномы — *нейрофиброматоз фон Реклингхаузена*, который у детей и подростков особенно часто сочетается с феохромоцитомой.

Все указанные симптомы протекают на фоне эпизодических или стойких повышений артериального давления.

**Артериальная гипертензия — основной симптом болезни.** При *дофаминовой феохромоцитоме* артериальное давление может вообще не повышаться.

*Феохромоцитома* течет циклически, с постоянно учащающимися пароксизмальными кризами, которые возникают от 1-2 раз в месяц до десятков раз в сутки и которые прогрессируют и встречаются чем дальше, тем чаще. Продолжительность таких катехоламиновых атак — от 5 минут до суток и более.

Их провоцируют механические воздействия на опухоль — повышение внутрибрюшного давления при акте дефекации, при физических усилиях (например, подтягивание на турнике, подъем штанги), при физикальном исследовании брюшной полости (глубокая и грубая пальпация живота), при стрессе, при приеме ингибиторов МАО и ряда адренергических лекарств.

При локализации опухоли в стенке мочевого пузыря описаны необычные кризы в процессе мочеиспускания.

Пароксизмы выражаются в приступах гипертензии (систолическое давление — до 320 мм рт. ст.!) с потемнением в глазах, головокружением, мигреноподобной головной болью, сердцебиениями, тахикардией, дрожью в теле, жаром, а затем — проливным холодным потом. Появляются давление в груди, **боли** в сердце, пояснице и животе, онемение или оцепенение конечностей, жажда, слюнотечение, рвота, **частые** позывы на мочеиспускание (поллакиурия).

Это может сопровождаться тревожным состоянием и неподдельным страхом (эффект избытка *адреналина* — «гормона тревоги»). Бывают эмоциональная лабильность, слуховые и зрительные галлюцинации, психическая дезориентация, дизартрия и даже эпилептиформные судороги. Зрачки расширены. Возможны диплопия и временное ухудшение зрения из-за нарушения аккомодации и ишемии сетчатки. Лицо может быть мертвенно-бледным. Кожа — мокрая, «гусиная».

При *феохромоцитомных кризах* практически всегда отмечается *гипергликемия*, обусловленная контринсулярным эффектом катехол аминов. После криза в моче может обнаруживаться глюкоза.

Избыток *катехоламинов* повышает потребность миокарда в кислороде, создаёт тенденцию к относительной коронарной недостаточности, что может **вызывать** симптомы *грудной жабы*.

Формируется *миокардиодистрофия*, может быстро развиваться *застойная сердечная недостаточность*.

Для функции желудочно-кишечного тракта характерны запоры. Могут возникать *атония кишечника* и *кишечная непроходимость*. Больные худеют, теряя жировые запасы, причем избыток свободных жирных кислот в крови дополнительно усиливает риск аритмий и калоригенных эффектов.

Из-за спазма шейки мочевого пузыря может возникать задержка мочеиспускания.

Характерны (особенно — на высоте криза) эритроцитоз (он крайне выражен в случае продукции опухолью и эритропоэтина), лимфоцитоз, эозинопения, лейкоцитоз, увеличенная СОЭ (особенно при гиперпродукции интерлейкина-6). Повышается свёртываемость крови.

Симптоадrenalовый криз обычно заканчивается фазой, когда доминируют явления «противорегуляции» — падает артериальное давление, краснеет лицо, замедляется пульс. Пациент испытывает тошноту,

рвоту, гиперсаливацию, отделяется большое количество мочи, как после приступа пароксизмальной тахикардии.

Продукция различных гормонов при хромаффиномах может отклонять картину пароксизмов от описанной—наиболее типичной.

Так, *хромаффиномы нор адреналинового типа* отличаются приступами гипертензии и красной, тёплой кожей из-за периферической вазодилатации. При подобных опухолях тип течения болезни может быть интермиттирующим, кризовым, с нормализацией давления между приступами. *Адреналиновые хромаффиномы* характеризуются более кратковременными кризами. В то же время метаболические сдвиги при высокой продукции *адреналина* могут быть более выраженными, чем в случаях, когда опухоль вырабатывает только *норадреналин*.

Между кризами обычны общая слабость, утомляемость, малоподвижность, худоба при хорошем аппетите, ухудшение зрения, реже — судороги и параличи, неустойчивый стул и даже — мелена. При осмотре обращает на себя внимание бледность подростка. Конечности могут быть «ледяными», а проходящий цвет тыла стоп, кистей и голеней — багрово-цианотичный. *У подростков феохромоцитомы протекают с более выраженными изменениями сердца и сосудов, чем у взрослых (Левина Л.И., 1989). У них более выражена тахикардия, и выше поднимается артериальное давление.*

Между приступами самочувствие может быть вполне нормальным, нередко — даже при наличии артериальной гипертензии.

У больных подростков часто выявляют увеличение щитовидной железы, экзофтальм, гипертрихоз.

**Осложнения.** Срок жизни больных *хромаффинотомой* укорочен из-за ее осложнений, даже если сама опухоль и доброкачественная.

*Среди осложнений болезни наиболее опасны катехоламиновые кризы.*

Криз может быть спровоцирован физическим и нервным перенапряжением, ушибом живота, обильной пищей, тряской ездой, введением в десну перед удалением зуба адреналинсодержащих обезболивающих (новокаина или лидокаина), приемом продуктов, богатых предшественником катехоламинов — тирамином (тирозином) — шоколад, сыр в больших количествах, красное вино, в частности, *кьянти*.

В момент хирургического удаления *феохромоцитомы* также реально возникновение *тяжелого гипер-*

*теизивного криза*, а после операции — острой недостаточности надпочечников.

Гиперпродукция *адреналина* может вызвать внезапный гиперадренергический синдром с кровоизлияниями в сетчатку или в мозг. Часто отмечаются проявления *лейкоцитокластического васкулита*, *тромбоэмболической болезни* и *ДВС-синдрома*. Может развиваться *синдром Рейно*.

Наиболее типичные и тяжелые осложнения включают *фибрилляцию желудочков*, *отек лёгких* в связи с *левожелудочковой недостаточностью*, *инфаркт миокарда* или *почек*, но особенно часто — *инсульт*. Может развиваться *полная блокада сердца* с *синдромом Морганьи-Эдамса-Стокса*. В миокарде могут возникать некрозы. Терминальное состояние больных *феохромоцитомой* с преобладанием клиники острого расстройства гемодинамики известно как «*катехоламиновый шок*».

Возможно развитие *острой кишечной непроходимости* и картины «*острого живота*», провоцирующего опасное для больных хирургическое вмешательство. В желудке могут возникать *острые кровоточащие язвы*.

На высоте криза бывают случаи острой почечной недостаточности. Развиваются кетоацидоз и лактацидоз. Может обостряться латентный гипертироз.

**Классификация.** Различают пароксизмальную, постоянную и смешанную формы *феохромоцитомы*.

Выделяют также доброкачественную *феохромоцитому*, *феохромобластому* и *микроаденоматоз мозгового вещества* надпочечников.

По преимущественной продукции *катехоламинов* различают *адреналиновую*, *нор адреналиновую*, *дофаминовую* и *смешанную феохромоцитому*.

**Диагностика.** Классическая триада *феохромоцитомы* — «*тахикардия — потливость — головная боль*».

Более вероятна *феохромоцитомы* у худощавых подростков с холодными конечностями и багрово-красными тыльными сторонами кистей, стоп, голеней и коленей, с выраженной потливостью и кризовым течением артериальной гипертензии.

При *феохромоцитомных катехоламиновых кризах* выявляют *нейтрофильный лейкоцитоз* до  $30 \times 10^9/\text{л}$ , часто — *гипергликемию*, *полицитемию*. При пробе на толерантность к глюкозе нередко выявляется *диабетический тип гликемической кривой*.

*Артериальная гипертензия* обычно упорная, с обменными нарушениями. На ЭКГ — часты ишемия

и метаболические изменения, экстрасистолы, блокады, иногда — узловой ритм, отрицательные зубцы Т. Офтальмолог находит *гипертоническую ангиопатию сетчатки*.

Основной обмен увеличивается до +75 %, часто повышается температура тела. При фиброгастроскопии обнаруживают *острые гастральные и дуоденальные язвы*, патогенез которых сродни острым стрессорным язвам **Т. Курлинга** (1842), развивающихся при ожоговой болезни. От язв при язвенной болезни они отличаются отсутствием перифокального воспаления и индурации (**Курыгин А.А., Скрыбин О.Н.**, 1996).

После феохромоцитомного криза обычно отделяется много светлой «спастической» мочи с протеинурией и гематурией. При диагностике гормонообразующих *хромаффином* большое значение имеет выявление гиперэкскреции с мочой продуктов деградации *катехоламинов*, которая не подавляется *клонидином* (*клофелином*, *минипрессом*, *гемитоном*) и имеет, следовательно, автономный источник.

Поэтому одним из самых точных методов диагностики *феохромоцитомы* считается определение сразу после криза в крови и в суточной моче уровней *катехоламинов и их метаболитов* (*ванилил-миндальной кислоты—ВМК*), которые могут повышаться в десятки и сотни раз.

Кризы можно провоцировать *гистамином*, *реджитином*, *тропафеном*, *фентоламином*, *клофелином* и *глюкагоном* (последнее — менее опасно).

Опасность всех подобных проб — в непредсказуемости подъема уровня артериального давления, почему *пробы проводятся только в стационаре* при исходном систолическом давлении крови — не выше 150 мм рт.ст., а также при нормальном уровне *катехоламинов* в крови и в моче. *Наготове должны быть в-адреноблокаторы, гипотензивные средства и реанимационное оборудование*.

При любой артериальной гипертензии введение указанных провокаторов повышает систолическое давление на 40–45, а диастолическое — на 30 мм рт.ст. *При феохромоцитоме цифры давления крови могут удваиваться — с катастрофическими последствиями*.

В норме *глюкагон* кровяное давление не повышает, но при *феохромоцитоме* под влиянием этого гормона оно резко возрастает.

*Перед исследованием катехоламинов в крови и в моче нельзя употреблять в пищу содержащие ванилин продукты (торты, другие выпечные изде-*

*лия, мороженое, шоколад), бананы, цитрусовые так как они могут повышать уровень ванилилминдальной кислоты и привести к ложноположительным результатам. Нельзя также применять анальгин.*

Источник повышенной продукции *катехоламина* выявляют с помощью УЗИ, КТГ и МРТ-метода. Исследования касаются брюшной полости и прицельно-надпочечников. Желательно сканирование надпочечников и других областей тела с <sup>131</sup>*I-метил-йод-бензил гуанидином*.

При рентгеновской урографии по отклонению тени левого мочеточника судят о возможности *хромаффиномы органа Цукеркандля*. Иногда используют пневморетроперитонеум.

*Критерии диагноза.* Кризовое течение артериальной гипертензии с обилием нервно-вегетативной симптоматики, тахикардией, потливостью, отсутствием эффекта от обычных гипотензивных средств, похуданием, бледностью, повышенным содержанием при кризах лейкоцитов, глюкозы и катехоламинов в крови или продуктов деградации последних (*ВМК*) в моче — типичны для *феохромоцитомы*. В сомнительных случаях показаны провокационные пробы.

Подозрение доказывается обнаружением опухолевого образования *мозгового вещества надпочечников* при инструментальных методах диагностики. *Пример диагноза.* Феохромоцитома левого надпочечника, преимущественно — норадреналиновая. Пароксизмальная форма. Гипертензивный криз от... числа. Кровоизлияние в сетчатку правого глаза. Скрытый сахарный диабет.

*Дифференциальный диагноз.* Феохромоцитомы — *многоликое заболевание*.

Наличие у подростка *артериальной гипертензии* требует исключения десятков ее возможных причин.

Чаще всего *феохромоцитому* дифференцируют с *гипертонической болезнью*, встечающейся у подростков редко и протекающей без кризов.

При *нейроциркуляторной дистонии* кровяное давление не достигает феохромоцитомных цифр, протекает это расстройство со слабостью, без потливости и повышения уровня *катехоламинов* в крови и в моче.

*Тиротоксикоз* при типичной клинике с тахикардией и повышенным уровнем  $T_3$  и  $T_4$  распознать не сложно.

*Медулярный рак щитовидной железы* с артериальной гипертензией и диареей требует поиска

*MEN-синдрома Сиппла* (в крови повышены уровни тирокальцитонина и серотонина).

Трудно распознать *дофаминовую феохромоцитому*, протекающую без артериальной гипертензии. Но в её клинической картине также имеют место похудание, боли в сердце, животе, субфебрильная температура, лейкоцитоз при нормальной СОЭ, гипергликемия и глюкозурия.

**Исходы заболевания и прогноз.** Прогноз при *феохромоцитоме* обуславливается развитием артериальной гипертензии. В целом прогноз неблагоприятный. Эффект от операции бывает в 90 % случаев, но у 10 % оперированных подростков возможны рецидивы.

Болезнь развивается медленно — в течение 8-10 лет. Четкая клиника развертывается через 2-3 года.

В 6-10 % случаев *феохромоцитомы* проявляет *злокачественную природу* и может метастазировать в печень, легкие, кости, лимфоузлы, плевру и мозг.

Вследствие высокого артериального давления и гиперкатехоламинемии могут развиваться гипертрофическая кардиомиопатия и фиброэластоз эндокарда, дистрофия миокарда, микротромбозы сосудов легких с васкулярным легочным сердцем. Прогноз определяется также развитием вторично-сморщенной почки.

Наблюдаются тяжкие последствия *феохромоцитомных кризов*: инсульты, нарушения психики, геморрагии из острых язв желудка и кишечника, катехоламиновые инфаркты миокарда, почечные и панкреатические осложнения, сахарный диабет.

*Кровоизлияние в опухоль* дает картину *острой недостаточности надпочечников*.

Беременность при *феохромоцитоме* протекает весьма драматично. Возникает спазм сосудов плаценты, что в 70 % случаев дает гибель плода. Поэтому при выявлении *феохромоцитомы* в первой половине беременности ее нужно прервать, а через 3-4 недели — оперировать *феохромоцитому*. Во второй половине беременности нужно применять *в-адреноблокаторы*, а если они не дают пользы, то для спасения ребенка прибегают к кесареву сечению.

**Лечение.** Установление диагноза *феохромоцитомы* является абсолютным показанием к операции, так как консервативной терапией получить полную блокаду адренергических структур организма не удастся.

В диете исключаются богатые тирамином продукты: сыры, шоколад, какао, красные вина, особенно у тех

больных, которые получают антидепрессанты — ингибиторы МАО, иначе можно спровоцировать гипертензивный криз («сырная болезнь»).

Подбирают оптимальные препараты для профилактики *феохромоцитомных кризов* и их лечения.

При постоянной форме *феохромоцитомы* используют *фентоламин*, а при кризах — *тропафен*, которые вводят при необходимости внутривенно (0,1 мг на кг веса). Синтез *катехоламинов* тормозит *в-метилтирозин*.

В легких случаях *феохромоцитомы* пользуются *Р-адреноблокаторами* (*обзидан, анаприлин, атенолол, соталол, эгилон* и др.), но при лечении *а-адреноблокаторами* (*празозин, пратсиол, клонидин, гемитон, клофелин, катапрессан* и др.) возможны ортостатические коллапсы.

**Профилактика.** Профилактика *феохромоцитомы*, как и других гормонопродуцирующих опухолей, пока не разработана и не известна.

Ранняя ее диагностика возможна у подростков в семьях больных *синдромом Сиппла*, которые рекомендуются поголовно диспансеризировать как группу риска по медуллярному раку щитовидной железы. У членов таких семей часто развивается *феохромоцитомы*.

Все подростки с признаками *нейрофиброматоза фон Реклингхаузена* должны быть обследованы на возможное наличие *феохромоцитомы*, особенно при повышении у них артериального давления.

**Диспансеризация.** Диспансерная группа — Д-3. Подростки, оперированные по поводу *феохромоцитомы*, наблюдаются постоянно до полного выздоровления и снятия с учета.

Не оперированные подростки при стабильном течении *феохромоцитомы* должны осматриваться эндокринологом, невропатологом и окулистом не реже 1 раза в месяц.

**Вопросы экспертизы.** Подростков с *феохромоцитомой* относят к 5-й, реже — к 4-й группам здоровья.

Они должны освобождаться от физкультуры в любых ее формах. Им запрещены физические и психические перегрузки (экзамены), ночная работа, работа в горячих цехах, работа, требующая острого зрения, командировок.

Они подлежат снятию с военного учета. При удачной операции с выздоровлением вопрос о призыве на военную службу решается индивидуально (в мирное время к призыву в армию не годны). В военные учебные заведения они не принимаются.



## Клиническая патофизиология щитовидной железы

Щитовидная железа легко подвергается воздействию неблагоприятных экологических факторов, как из-за своей поверхностной локализации, так и в связи с присущими этому органу метаболическими особенностями (кумуляция йода и других микроэлементов, интенсивное перекисное окисление).

Особая роль среди этих неблагоприятных факторов отводится ионизирующим излучениям и потенциально токсичным компонентам диеты. Немаловажную роль играет и высокая чувствительность данного органа к иммуностимуляции. Вследствие всего этого в среднем не менее 5,5-6 % населения имеют те или иные расстройства тиреоидной функции, и их число быстро растёт. Чтобы представить себе важность тиреоидной патологии для здравоохранения, достаточно привести данные о 17-кратном увеличении числа лиц, госпитализированных в эндокринное отделение Мариинской больницы Санкт-Петербурга за последние 10 лет с диагнозом «аутоиммунный тиреоидит» (Ю.И. Строев с соавт., 1998).

Главным регулятором функции щитовидной железы является *аденогипофиз*, секретирующий *тиротропный гормон* — *тиротропин*.

*Тиротропин (ТТГ)* вырабатывается базофильными тиротропами аденогипофиза. Структура *ТТГ* сложна, и его продукция вне аденогипофиза маловероятна, но имеются данные (Дольва А. с соавт., 1983) о возможности эктопической продукции *ТТГ* в островках Лангерганса, особенно в неонатальном периоде.

Как обнаружено в 1971 г. Т. Ляо и Дж. Пирсом, *ТТГ* — это гликопротеид, состоящий из двух нековалентно связанных субъединиц — *а* (2 углеводных остатка, кодируется в 6-й хромосоме) и *б* (1 углеводный остаток, кодируется в хромосоме 1).

Выработка *ТТГ* в аденогипофизе находится под позитивным контролем *гипоталамического тиролиберина* и негативным — *соматостатина* (рис. 42, стр. 106). И гипоталамическое, и гипофизарное звенья регуляции тиреоидной функции чувствительно к обратному контролю сервомеханизма, основанного на понижении продукции *ТТГ* при избытке *тиреоидных гормонов* и самого *ТТГ*. При этом *тироксин* и особенно *трийодтиронин*, в который *тироксин* активно превращается в тиротропах гипофиза, действуют на ядерные рецепторы тиротропов, блокируя генетические программы биосинтеза *ТТГ*.

Дополнительными ингибиторами базальной и стимулированной секреции *ТТГ* служат *дофамин* и *глюкокортикоиды*, в связи с чем еще классик эндокринологии Н. Пенде (1937) говорил об антагонизме гипофизарно-

тиреоидной и гипофизарно-надпочечниковой «осей». Суточный ритм продукции *ТТГ* предусматривает понижения его уровня после полуночи. При сохранности гипоталамо-гипофизарной связи острое и хроническое переохлаждение вызывает усиление продукции *ТТГ*, особенно у новорожденных, а стресс и тепло понижают продукцию этого гормона.

В связи с сильным влиянием обратных связей на продукцию *ТТГ*, концентрации *ТТГ* и *тиреоидных гормонов* при практической интерпретации результатов лабораторных обследований должны всегда сопоставляться друг с другом. Одни и те же абсолютные цифры в контексте разных сочетаний могут означать присутствие различных синдромов.

При *первичном гипотирозе* низкая продукция тиреоидных гормонов вызывает гипертрофию и гиперфункцию гипофизарных тиротропов. Концентрации *ТТГ* в крови растут, причём, как правило, — еще до развития гипотироза. Выработка *тиролиберина* увеличена, а тиростатических факторов — снижена. Гипофиз так увеличивается, что может возникать ошибочное подозрение на его опухоль. Параллельно активируется продукция близких по структуре к *ТТГ* *гонадотропинов*, снижается выработка *СТГ* и *АКТГ*, и может возникать *гиперпролактинемия*, так как выработка в гипоталамусе тиропролактостатического медиатора — *дофамина* — бывает понижена. В тяжелых случаях первичного гипотироза вследствие этого компенсаторного гипофизарного ответа отмечаются даже нарушение полей зрения, лакторей и ускорение полового созревания. Однако при нормализации тиреоидной функции все эти явления в силу их обратимости исчезают.

При *вторичном гипотирозе* речь идет о недостаточной стимуляции исходно нормальной щитовидной железы со стороны гипоталамуса или гипофиза. В типичном случае концентрации *ТТГ* снижены или нормальны, хотя низкий уровень *тиреоидных гормонов* требует их повышения. Многие пациенты, однако, демонстрируют более сложную картину. У них при низком содержании *тиреоидных гормонов* концентрация *ТТГ* повышена, как и при первичном гипотирозе. Причиной этого явления (наблюдаемого при так называемом «*синдроме болезненного эутириоза*») служит продукция в гипофизе недостаточно активного *ТТГ*, в частности, не подвергшегося адекватному гликозилированию. Высокий уровень иммунореактивного *ТТГ* при этом не означает усиления тиротропной стимуляции щитовидной железы. Введение *тиролиберина* активизирует гликозилирование *ТТГ* и повышает его биологическую активность.

*Гипертириоз* чаще всего не является результатом гипоталамических или гипофизарных нарушений, а происходит из-за наличия не гипофизарных иммуно-

логических стимуляторов щитовидной железы, либо автономных от гипофизарного контроля источников продукции *тироидных гормонов* (при болезни *фон Базедова* — *Гревса* и *токсических аденомах* щитовидной железы). Соответственно уровень продукции *ТТГ* и *тиролиберина* при подобных формах гиперти-роза, как правило, снижен. Однако примерно в 5 % случаев гипертироз можно считать центральным.

Причины *вторичного гипертироза* следующие.

Автономные от периферического и гипоталамического контроля *опухоли из тиротрофов аденогипофиза* могут насыщать организм *ТТГ* и вызывать гипертироз. Как правило, это — *макроаденомы*. Они могут параллельно продуцировать *СТГ*. В опухолевых клетках изготавливается наряду с нормальной дефектная  $\alpha$ -субъединица *ТТГ*, не вступающая в комплекс с  $\beta$ -субъединицей. Присутствие таких  $\alpha$ -субъединиц в крови является диагностическим признаком *тиротропином аденогипофиза*.

У некоторых больных с центральным гипертирозом в гипофизе нет аденом, но их *тиротропы резистентны к ингибирующему действию тироидных гормонов*. Поэтому секреция *ТТГ* происходит на повышенном уровне, и весь тиростат стабилизируется при состоянии гипертироза.

Биологическое действие *ТТГ*, время полужизни которого в крови около 1 часа, основано на комплементарном связывании этого гормона с поверхностным клеточным рецептором, который является белково-ганглиозидным комплексом и принадлежит к семейству рецепторов, ассоциированных с G-белками (см. выше). Пострецепторные эффекты данного транслятора предусматривают активацию аденилатциклазы и цАМФ-протеинкиназных механизмов в клетках-мишенях, а также участие фосфатидил-инозитоловых и кальций-кальмодулиновых посредников.

*ТТГ* располагает рецепторами и вне тироидных клеток. Экстратироидные эффекты этого гормона включают, в частности, усиление липолиза в жировой ткани.

Однако главное метаболическое действие *ТТГ* практически исключительно опосредовано через щитовидную железу. Для щитовидной железы *ТТГ* служит не только стимулятором захвата йода, синтеза *тироидных гормонов* и их освобождения в кровь. Доказано, что при исключении влияния *ТТГ*  $\beta$ -тироциты у млекопитающих щитовидная железа инволюционирует, её фолликулярный эпителий уплощается и перестает обновляться. Эмбриональное развитие железы требует действия *ТТГ*, при его отсутствии может развиваться *врождённый атироз*.

Таким образом, *ТТГ* — еще и митогенный, и морфогенетический гормон для тироцитов. Осуществляя эти

функции параллельно, *ТТГ* действует через неодинаковые механизмы. Имеются данные, что функция тироцитов стимулируется с участием ганглиозидной части рецептора *ТТГ* и протеинкиназы А, а их рост — с участием белковой части этого рецептора, протеинкиназы С и, возможно, липидных посредников и процессов, зависящих от интернализации комплекса *ТТГ* и его рецептора.

Все это при патологии может приводить к диссоциированным и мозаично-сочетанным нарушениям функций щитовидной железы и ее роста. Таким образом, щитовидная железа — главная мишень *ТТГ*.

В середине XIX века была сформулирована гипотеза о йоддефицитном происхождении зоба. **Т. Кохером** была показана эффективность йода при микседеме (1895), а усилиями **Э. Бауманна** (1896) было установлено, что йод входит в состав приготовленного им концентрата специфического гормонального начала железы — йодотиринина. **А. Освальд** (1899) выделил из коллоида йодсодержащий белок *тироглобулин*. Значимость йодно-щитовидной темы в медицине начала столетия подтвердил Нобелевский комитет, удостоивший **Т. Кохера** премии по медицине за 1909 г. Позже **Э. Кендалл** (1919) получил йодсодержащий гормон щитовидной железы в кристаллической форме, назвав его *тироксина*, а **К.Р. Хэрингтон** с соавт. (1926, 1927) установили его строение и синтезировали. Затем **М. Гросс** показал, что в железе синтезируется и *трийодтиронин*, гормональная активность которого примерно в 50 раз выше *тироксина*.

Щитовидная железа возникает на 4-й неделе эмбрионального развития из выпячивания вентральной стенки глотки между I и II жаберными карманами. Из эндодермального эпителия этого зачатка формируются фолликулярные тироциты — *А-клетки* щитовидной железы, а также близкие к ним *клетки Аскенази (В-клетки)*. *А* и *В* клетки трансформируются друг в друга и, вероятно, имеют общие функции — синтез *тироксина* и *трийодтиронина*. *В-клетки* несколько крупнее и содержат биогенные амины, в частности, *серотонин*.

Предполагается, что метаплазия *В-клеток* при *тироидите Хасимото* и других тиропатиях приводит к появлению оксифильных *клеток Хюртля*, характерных для этих поражений. Помимо этого, щитовидная железа имеет и третий клеточный тип, который происходит из производных V пары жаберных карманов — ультимобранхиальных телец, врастающих в эмбриональную железу. Это — парафолликулярные *С-клетки*, источники *тирокальцитонина* и *кокальцигенина* (старое название — *полипептид, ассоциированный с геном кальцитонина*). Нарушения тирокальцитониновой регуляции рассмотрены в разделе, посвященном патологии паратироидно-тирокальцито-

ниновой регуляции кальций-фосфорного обмена. О *кокальцигенине* известно, что при системном действии он вызывает гипотензию и тахикардию.

Это — убиквитарный пептид, синтезируемый многими нейроэндокриноцитами разной локализации. В бронхах он участвует в спазме гладких мышц, в центральной нервной системе считается активатором симпатических центров гипоталамуса, подавляет пищевое поведение и повышает кровяное давление (Рейд Я.А., 1998).

В тироидной патологии значение *С-клеток* определяется тем, что это — источники медуллярного рака щитовидной железы. Они относятся к *АПУД-системе*. При нарушении миграции эмбриональных клеток щитовидной железы они остаются по пути миграции или перемещаются в средостение. По ходу трахеи, под языком и в грудной клетке возможно образование эктопической ти-

роидной ткани и *С-клеток*, которые могут инфицироваться, озлокачиваться или подвергаться гиперплазии, давая загрудинный или язычный зоб.

В зрелой щитовидной железе паренхима имеет псевдодольчатое строение и разделена неполными перегородками, берущими начало от ее капсулы. Псевдодольки состоят из фолликулов, в центре которых расположен коллоид — концентрат секретируемого тироцитами тетрамерного гликопротеида *тироглобулина*, уникального тироидного белка, богатого тирозином и йодом и используемого для синтеза и хранения гормонов щитовидной железы. Фолликулы окружены базальной мембраной с проживающими на ней А-клетками. Фолликулярный эпителий производит биосинтез гормонов, причём цилиндрическая, кубическая или уплощённая формы клеток отражают их более или менее активную функцию.

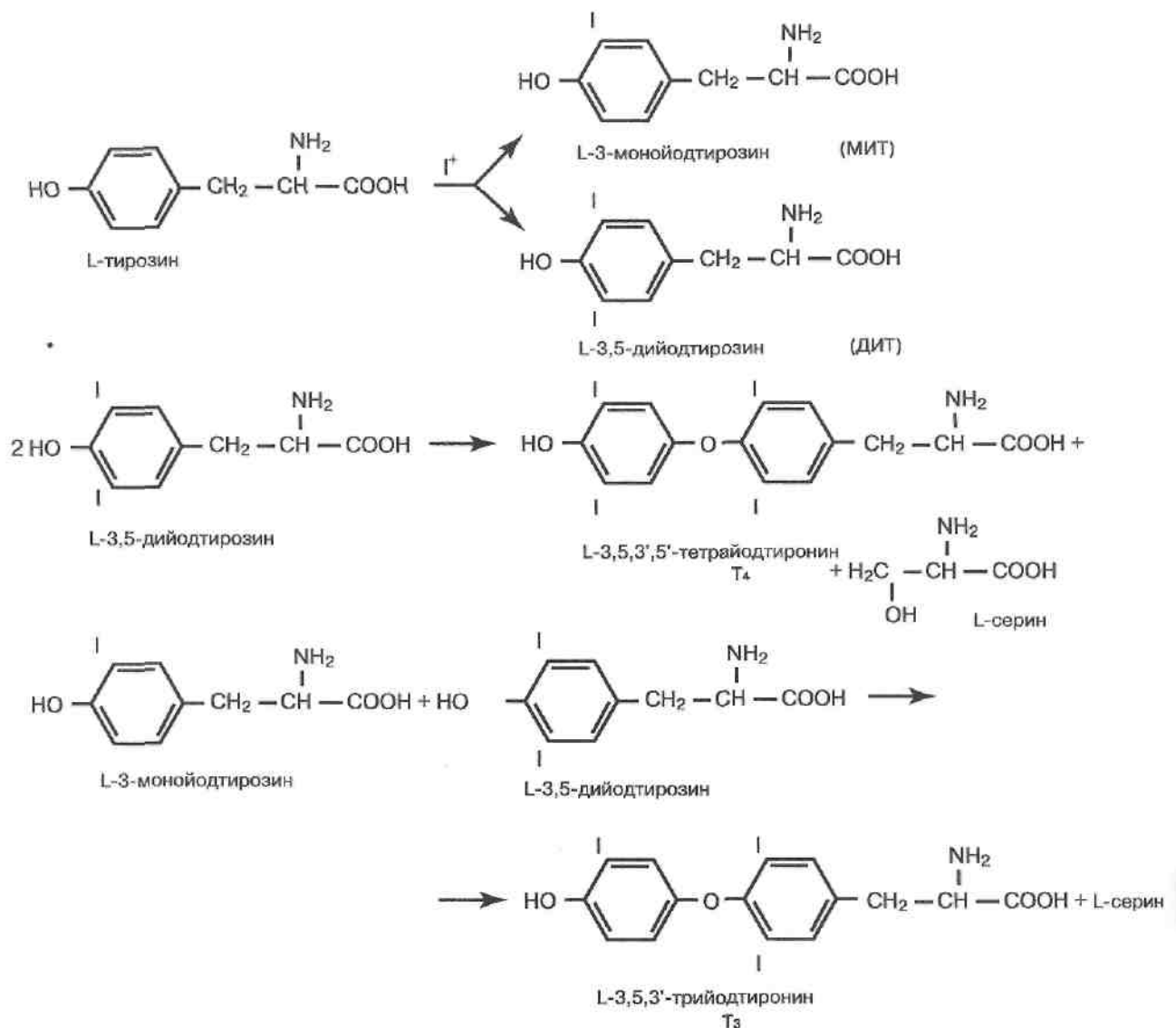


Рис. 54. Биосинтез тироидных гормонов и их предшественников

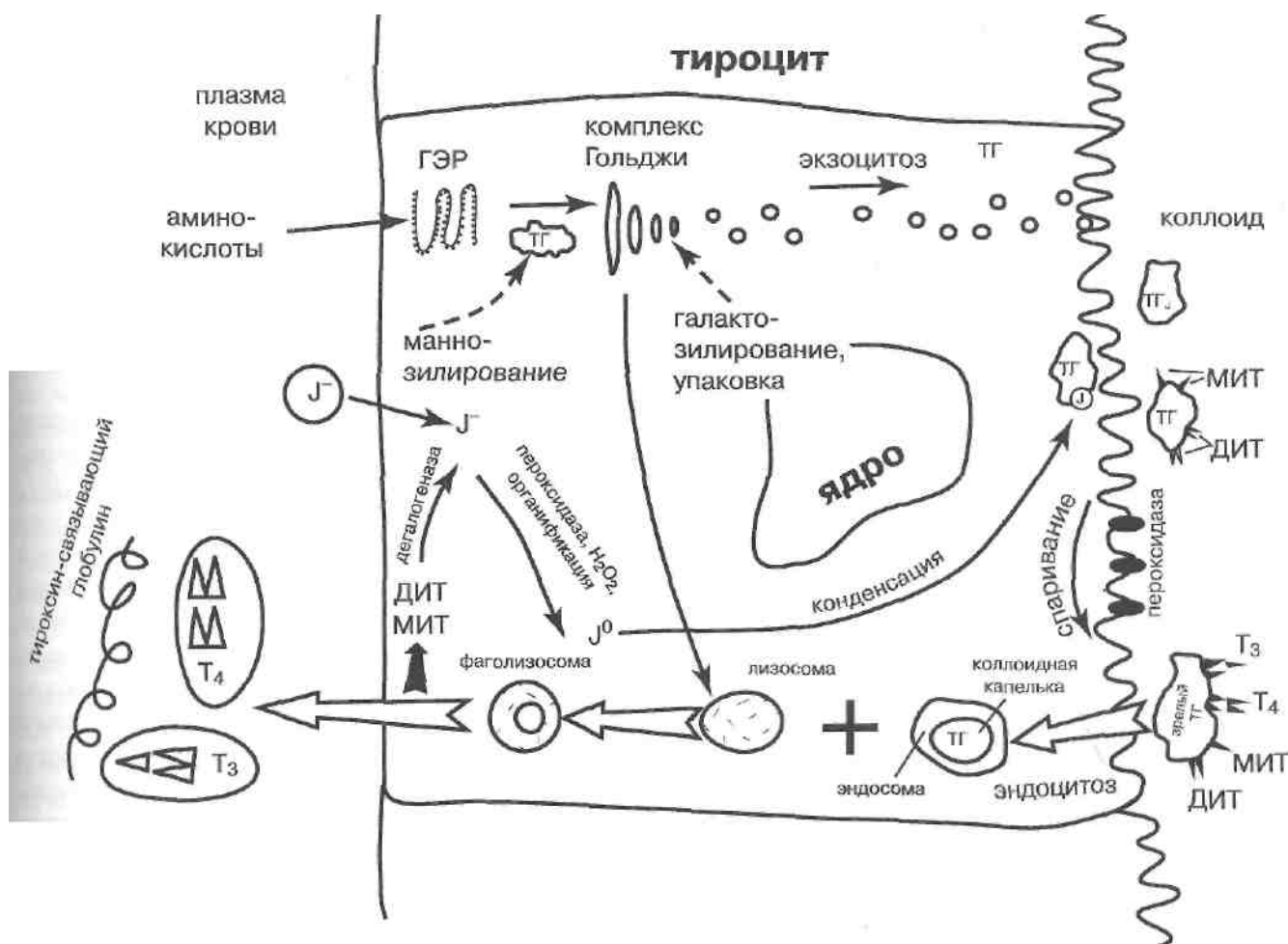


Рис. 55. Цитофизиологические механизмы синтеза и секреции тироидных гормонов (ТГ — тироглобулин, МИТ — моноидтирозин, ДИТ — диодтирозин, ГЭР — гладкий эндоплазматический ретикулум)

Биосинтез требует постоянного поглощения йода из крови, продукции и секреции *тироглобулина*, его эндоцитоза и отщепления от него йодированных тирозинпроизводных. В железе более 30 млн фолликулов, соединенных через отверстия в базальной мембране и формирующих оплетённую капиллярами сеть. Между фолликулами имеются интерфолликулярные островки, которые содержат фолликулярные и парафолликулярные клетки и участвуют в регенерации фолликулов.

Синтез *тироидных гормонов* определяется основными процессами, представленными схематически на рис. 54-55. Характеризуя их этапы, мы упомянем и некоторые их первичные нарушения.

Клетки фолликулярного эпителия постоянно синтезируют на рибосомах шероховатого эндоплазматического ретикулума, гликозилируют в нем (маннылирование) и комплексе Гольджи (галактозилирование), пакут в секреторные пузырьки и выделяют в коллоид *тироглобулин*.

Для образования гормонов щитовидной железы необходим йод, содержащийся, в основном, в морепродук-

тах, особенно много его в *морской капусте* — *ламинарии*. Значительные территории, удалённые от морей, относятся к геохимическим провинциям, где потребность в йоде обеспечивается с известным напряжением. В таких регионах гиперплазия щитовидной железы и гипотироз встречаются чаще. Эту зону населяет до 250 млн человек, и в нее преимущественно входят высокогорные районы (Альпы, Анды, Гималаи, Нагорный Дагестан, Саяны, Папуа) и внутриконтинентальные территории (район Великих Озёр в США, Полесье в Беларуси, часть Сибири, Средней Азии). В разных регионах фактическое суточное поступление йода в организм колеблется от 20 до 700 мкг. Оптимальное обеспечение йодом требует его поставки на уровне 150-300 мкг/сутки. Суточное потребление йода на уровне менее 80 мкг опасно, так как не позволяет поддерживать эутиреоидное состояние без ТТГ-стимуляции железы и формирования её гиперплазии.

Пищевой йод в форме  $J^-$  всасывается в желудке и в верхней части кишечника всего за полчаса. Тироциты *захватывают йод* из плазмы крови и концентрируют

его в 25-50 раз, а при необходимости — и в несколько сот раз! Работает энергозависимый йодный насос, позволяющий поглощать йод против градиента концентраций. Происходит перенос йодида и натрия с участием специального транспортного белка, а калий/натрий-АТФаза нормализует натрий-калиевое соотношение, затрачивая АТФ. В сутки щитовидная железа поглощает не менее 120 мкг йода. Так как эта система не строго специфична, многие ионы служат конкурентными антагонистами транспорта йода.

Транспорт йода блокируют тиоцианаты, тирооксизолидоны и роданиды, содержащиеся в некоторых продуктах, обладающих антигипотиреоидным действием, или «струмогенных» (здесь не только экзотические для нас кассава, тапиока, маниока, арахис, но и привычные для европейцев крестоцветные и кабачковые — репа, цветная и краснокочанная капуста, брюква, турнепс, бобовые, горчица). Диета, перенасыщенная этими ингредиентами (в том числе молоко вскармливавшихся ими коров), способствует гипотирозу. Массовый гипотироз на почве струмогенной диеты и содержания углеводистых струмогенов в воде отмечен во многих регионах Африки (Центральная Африка, Мозамбик), Америки (Колумбия, Чили), а также в других местах планеты. При наличии струмогенов формированию гиперплазии способствуют высокое содержание в воде фтора и ее жесткость.

В этом смысле реформы **Петра Великого**, после которых в России с её громадными пространствами, принадлежащими к йоддефицитным зонам, *репа* — один из основных продуктов питания тогдашнего населения России — уступила место не содержащей струмогенов картошке, еще предстоит оценить потомкам с точки зрения невольной заботы великого реформатора об эндокринологическом здоровье российских народов!

Пертехнат, содержащий радиоактивный технеций, также захватывается железой, но не задерживается в коллоиде. Это позволяет использовать его при сцинтилляционном радионуклидном сканировании щитовидной железы.

Ежедневно не менее 80 мкг йода ежедневно расходуется на синтез *тироидных гормонов*. Йод, не абсорбированный тироцитами, а также попадающий обратно в кровь вследствие утечки из железы (которая в норме достигает 40-100 мкг/сут и может повышаться при патологии), частично утилизируется макрофагами и нейтрофилами, которые оказывают бактерицидное действие на объекты фагоцитоза с помощью йодидов и оксийодидов. Выведение йода из организма осуществляется желудочно-кишечным трактом и почками, причём в желудочно-кишечном тракте йод подвергается полной реабсорбции.

Следующий этап функционирования тироцитов — *органификация йода*, то есть его окисление — превращение из йодид-аниона в связанную с тироглобулином форму. Этот процесс происходит на *щёточной кайме тироцитов* и катализируется *тироидной пероксидазой*.

Мембраносвязанная гемсодержащая пероксидаза щитовидной железы бывает объектом аутоиммунитета, а титр *антипероксидазных аутоантител* коррелирует с тяжестью *аутоиммунного тиреоидита*. Под ее воздействием йод связывается с остатками тирозина в *тироглобулине* коллоида.

До четверти всех тирозинов йодируются. Органификация приводит к образованию как *монойодтирозина (МИТ)*, так и *дийодтирозина (ДИТ)*. Последующий этап — *спаривание или конденсация* йодтирозиновых остатков с образованием тирониновых структур — ведет к образованию на тироглобулиновой молекуле связанных с ней *тироксина (3,5,3,5-тетрайодтиронин)* и *трийодтиронина (3,5,3-трийодтиронин)*. Первый формируется путем конденсации двух остатков *ДИТ*, а второй — из *МИТ* и *ДИТ*. Уникальная третичная структура и конформация *тироглобулина* могут быть ключевыми в этом процессе. *Аутоантитела к тироглобулину* при различных тиропатиях часто присутствуют в высоких титрах. Некоторые из них, по-видимому, служат лишь свидетелями иммунопатологических процессов, но относительно других имеется предположение, что они способны нарушать сложный конформационно-зависимый процесс конденсации, идущий на тироглобулиновой матрице. Так как конденсация тоже катализируется пероксидазным комплексом, блокаторы пероксидазы (в частности, тиомочевина) служат мощными ингибиторами функции щитовидной железы, действие которых не снимается избытком йода в отличие от перхлората и тиоцианатов. В патофизиологии существует тиомочевинная модель острого гипотироза и гипотиреоидной комы на грызунах (Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П., Утехин В. Н. с со-авт.).

*Практически важно, что очень высокое поступление йода в железу ингибирует органификацию и спаривание йод-тирониновых остатков тироглобулина (эффект Вольфа — Чайкова). Поэтому применение больших доз йода в течение длительного времени может вызвать гипотироз и зоб («йодная микседема»). В последнее время, на экспериментальной модели — мышах NOD, получавших йодированную воду, доказано, что избыток йода может провоцировать аутоиммунный тиреоидит (Роуз Н.Р. с соавт., 1999), исходом которого, как известно, является гипотироз.*

При проведении йодной профилактики эндемического зоба у населения йод дефицитных районов наблюдаются вспышки гипертироза. Увеличение частоты гипертироза наблюдалось при осуществлении программ йодирования соли или перорального йодированного масла в Испании и Заире. Через 2 года в Заире после профилактики зоба йодированной солью у 14 % лиц содержание ТТГ снизилось до неопределимого уровня (Бурда Р.Р. с соавт., 1966). **Содержащие большое количество йода лекарства (например, амиодарон или кордарон) могут вызывать как гипотироз, так и тиротоксикоз, которые развиваются либо вследствие действия избытка йода, либо из-за вызываемого самим амиодароном тиреоидита (Роти Э., Браверман Л.И., 2000). Показано, что прием беременными женщинами избытка йода сопровождается транзиторным повышением ТТГ в пуповинной крови (Новасес М. с соавт., 1994).**

Особенно чувствительны к струмогенному действию йода плод и лица с гипертирозом, леченные радиоактивным йодом. Так как **йод у предрасположенных к аутоиммунным тиропатиям лиц может провоцировать и болезнь фон Базедова, и гипотироз**, ясно, что применение йодосодержащих препаратов (амиодарон, кордарон, йодид калия, витаминно-минеральные композиции с йодом, например, поливитамины «Матерна», предназначенные, по иронии судьбы, беременным женщинам) должно контролироваться и противопоказано определённому кругу лиц.

Следует считаться с авторитетным мнением патриарха эндокринологии, выдающегося канадского ученого Р. Вольпе (2000) о том, что **«возросшее потребление йода за последние десятилетия почти наверняка играет основную роль в увеличении частоты аутоиммунного тиреоидита».**

На 1 моль тироглобулина приходится в норме 6-7 остатков МИТ, 4-5 молекул ДИТ, 4 моля тироксина и 0,2-0,3 моля — трийодтиронина. Чем хуже щитовидная железа обеспечена йодом, тем выше доля МИТ и трийодтиронина, что считается компенсаторным явлением.

Под влиянием секреторных стимулов тироциты захватывают обратно порции йодированного тироглобулина. Это осуществляется путём пиноцитоза. При этом коллоидная капля сливается с лизосомой. В фаголизосоме происходит протеолиз тироглобулина, освобождаются тироксин и трийодтиронин, и имеет место частичное дейодирование тироксина в трийодтиронин, повышающее в секрете железы долю высокоактивного трийодтиронина. Отщепление гормонов от тироглобулина подавляется большими дозами йода, а также препаратами лития,

применяемыми при психических заболеваниях. Дегалогеназа, требующая НАДФ, освобождает йод из оставшихся непревращёнными в гормоны ДИТ и МИТ для повторного использования.

ТТГ способен активизировать захват и транспорт йода железой, синтез тироглобулина и его йодированных производных, пиноцитоз коллоида и освобождение в кровь трийодтиронина и тироксина.

Помимо эндемического дефицита йода и токсических воздействий химических струмогенов пищевого и лекарственного происхождения, имеются наследственные дефекты ответственных за функции тироцитов белков, которые тоже могут приводить к первичному гипотирозу и к зобу. В этих случаях гипотироз носит врождённый, часто — семейный характер. В эпидемиологическом и медико-географическом отношении важно различать эндемические формы гипотироза и зоба, связанные с региональной особенностью экологии человека (геохимический дефицит йода, традиционное употребление струмогенов), и *спорадические формы гипофункции и гиперплазии железы вследствие действия индивидуальных причинных факторов и условий.*

Районы, где зоб встречается более чем у 10 % населения, считаются эндемическими.

*В настоящее время даже экологическое состояние конкретного региона оценивают по состоянию щитовидной железы у жителей этого региона.*

Что же касается спорадического гипотироидного или эутиреоидного зоба, то вполне возможно его возникновение на почве наследственных дефектов тироцитов. При близкородственных браках в малых популяциях и изолятах возможно накопление дефектных генов и учащение встречаемости подобных нарушений. Такой семейный, спорадический по своей сути, синдром может ложно казаться эндемическим.

Четыре главных наследственных тиропатии, все — аутосомно-рецессивного типа, включают:

- При *дефекте мембранного белка-транспортёра* возникает системная неспособность желёз, слюнных желёз и тироцитов улавливать и концентрировать йодид и ряд других неорганических анионов. Тест с захватом пертехната — отрицательный.
- Отсутствие или дефицит *тиреоидной пероксидазы* ведет к невозможности для йодида отдать электрон, превратиться в свободный йод и органифицироваться. При этом часто имеется врожденная тугоухость (*синдром Пендреда*).
- Дефицит *дегалогеназы* приводит к нарушению реутилизации йода, остающегося в МИТ и ДИТ.

Это повышает потребность в йоде и делает синтез *тироидных гормонов* малоэффективным. • Синдром, при котором не происходит конденсация остатков *МИТ* и *ДИТ* в тироглобулин-связанные *T3* и *T4*, ранее характеризовавшийся условно, как «дефицит конденсазы», оказался гетерогенной группой по меньшей мере из трёх разных наследственных нарушений (*аномальный тироглобулин, нарушение протеолиза тироглобулина и нарушение взаимодействия йода с тирозином*). Все эти нарушения в зависимости от экспрессии генов и условий среды могут вызвать различной тяжести функциональные расстройства щитовидной железы. Следовательно, зоб, который может возникать при каждом из этих нарушений, может быть *эутироидным* (с компенсированной функцией) или, наоборот—ярко *гипотироидным* (с развитием кретинизма), когда малая функциональная активность тироцитов, даже стимулированных *ТТГ*, не может быть компенсирована их числом.

После секреции в плазму большая часть *тироидных гормонов* переходит в белково-связанную, неактивную, форму, уравниваясь с малой активной свободной фракцией. На 75 % *тироидные гормоны* связываются с *тироид-связывающим глобулином* (из фракции  $\alpha$ -глобулинов). Большая часть остального пула связана с транстиретином, мигрирующим на электрофореграммах, как преальбумин. Наконец, небольшая его часть связывается с сывороточным альбумином. Уменьшение связывания способствует более выраженному действию гормонов и наоборот. *Тироид-связывающий глобулин* комплексирует *тироксин* намного более активно, чем *трийодтиронин*, а транстиретин вообще связывается только с тироксином. Поэтому лишь 0,02 % *тироксина* и целых 0,3% *трийодтиронина* остаётся свободными. Соответственно время полужизни *тироксина* — около 7 дней, а *трийодтиронина* — только 30 часов.

Все белки, связывающие *тироидные гормоны*, вырабатываются в печени. Поэтому плазменное связывание *тироидных гормонов* снижается при печёночной недостаточности, при голодании. *Андрогены* и большие дозы *глюкокортикоидов* подавляют продукцию *тироид-связывающего глобулина*, а *эстрогены*, клофибрат, тамоксифен, перфеназин, наркотики (героин и метадон), а также, вероятно, эндогенные порфирины при перемежающейся порфирии—повышают. При нефротическом синдроме связывающие эквиваленты теряются из плазмы, аспарагиназа разрушает тироид-связывающий глобулин, салицилаты,

фуросемид и фенитоин конкурентно вытесняют *тироидные гормоны* из комплексов с белками. При беременности экспрессия *тироид-связывающего глобулина* растёт, а при акромегалии-гигантизме — снижается.

Наконец, имеются наследственные дефициты *тироид-связывающего глобулина* и *транстиретина*, а также наследственный избыточный синтез первого из этих транспортёров *тироидных гормонов*. При патологии щитовидной железы в плазме обнаруживаются *аутоантитела к тироксину*. Однако они существенно не влияют на гормонозависимые функции органа.

Свободные гормоны, достигая клеток-мишеней, взаимодействуют с их поверхностными и ядерными рецепторами. В клетках *тироксин* практически нацело переходит в *трийодтиронин* в результате дейодирования. Монодейодиназия, катализируемая тканевой дейодиназой,—важнейший этап метаболизма тироидных гормонов, поскольку, по современным представлениям, его можно приравнять к переходу прогормона (*тироксина*) в наиболее активный гормон (*трийодтиронин*), биологическое действие которого более чем в 3 раза сильнее. Этот процесс регулируется в адаптивных целях. Только 13% циркулирующего *трийодтиронина* выделяется непосредственно тироцитами, остальной гормон возникает путём периферического дейодирования *тироксина*. Отщепление йода от наружного кольца, в положении 5' приводит к появлению высокоактивного изомера *трийодтиронина*. Дейодирование внутреннего кольца в положении 5 порождает малоактивный обратный или *реверсивный трийодтиронин*. В норме этим путём метаболизируется около 40 % *тироксина*.

Тироксин-5'-дейодиназы—микросомальные сульфгидрильные ферменты печени и почек, коры надпочечников и гонад (I тип), а также ЦНС, гипофиза, бурого жира и плаценты (II тип). В этих органах в основном и формируется *трийодтиронин*. В буром жире активация II типа дейодиназы происходит рефлекторно, в ответ на симпатическую стимуляцию липоцитов при холодовой адаптации.

Описана активация тироксин-5'-дейодиназы II подтипа при гипотирозе, сопровождающем, в частности, аутоиммунный тиреоидит, когда это считается компенсаторным явлением. Дейодиназа I типа, в отличие от II типа этого фермента, ингибируется пропилтиоурацилом и реагирует на гипотироз понижением активности.

При голодании и тяжелых болезнях образуется повышенное количество *реверсивного трийодтиро-*

нина. Конверсия тироксина в трийодтиронин ослаблена у плодов, новорожденных и престарелых. Она понижается при голодании, тяжелом стрессе и под действием некоторых медикаментов (*йодпагност, верографин и другие йодоконтрастные препараты, ймиодарон, пропранолол, дексаметазон*). Как полагают, в основе этого лежит торможение активности дейодиназы I типа, а для йодсодержащих лекарственных — обоих типов. Дальнейший катаболизм тироидных гормонов предусматривает их последовательное дейодирование, окисление углеродного скелета, а также глюкуронидизацию и сульфатирование. Метаболиты выводятся с желчью в желудочно-кишечный тракт и частично реабсорбируются.

Некоторые эффекты тироидных гормонов (ускорение захвата аминокислот, активация калий-натриевой АТФ-азы) детерминированы поверхностной рецепцией гормонов. Часть их зависит от внутримитохондриального действия, но большинство определяется влиянием на специфические ядерные рецепторы тироидно-стероидного семейства, гомологи онкобелка c-erbA, воспринимающие исключительно трийодтиронин.

Имеется два типа тироидных внутриклеточных рецепторов — TR-рецепторы (подтипы a1 и a2), кодируемые 17-й хромосомой и преобладающие в мозге, а также TRp-рецепторы (подтипы v1- и v2), закодированные в хромосоме 3 и преобладающие в печени и почках. Сердце в равной мере содержит оба типа TR-рецепторов. При наследственном дефекте трийодтиронин-связывающего домена TRv1 -рецепторов формируется аутосомно-рецессивный синдром Рефетова — системная резистентность к действию тироидных гормонов.

Спектр биологических эффектов тироидных гормонов широк, так как их рецепторы имеются у всех клеток (наименьшую чувствительность к тироидным гормонам проявляют спленоциты и семенники).

Часть эффектов опосредована через регуляцию транскрипции генов. Некоторые зависят от влияния гормонов на судьбу долгоживущих РНК и трансляцию, а отдельные осуществляются на посттрансляционном уровне. Различным путём тироидные гормоны активируют более 100 клеточных ферментов.

Некоторые эффекты тироидных гормонов на клеточном уровне перечислены в табл. 6.

С точки зрения физиологии органов и систем и клинических критериев оценки их функции, уместно указать основные физиологические эффекты тироидных гормонов (табл. 7).

Таблица 6

Цитологические и биохимические эффекты тироидных гормонов

Мишени	Эффекты
Клеточная мембрана	Усиление поглощения аминокислот, глюкозы, калия; усиление выведения натрия, кальция, фосфора
K+/Na+-АТФаза	Активация, увеличение хеми-осмотических градиентов, прирост основного обмена Ускорение генерации биопотенциалов и реполяризации
Рибосома	Стимуляция связывания amino-ацил-тРНК, пептидил-синтетазной и транслоказной реакций
Митохондрия	Увеличение аэробного окисления, в токсических, фармакологических дозах (но не в физиологических!) разобщают окисление и фосфорилирование
Метаболизм углеводов	Ускорение всасывания и окисления глюкозы и распада гликогена, контринсулярное действие
Метаболизм липидов	Стимуляция липолиза, окисления жирных кислот, уменьшение стероидогенеза, индукция рецепторов ЛПНП
Метаболизм белков	Усиление синтеза мочевины, отрицательный азотистый баланс, активация биосинтеза дифференцировочных протеинов в ЦНС, скелете, гонадах и других тканях Индукция синтеза миоина в миокарде
Метаболизм нуклеиновых кислот	Синтез цАМФ, активация начальных этапов синтеза пуринов и пиримидинов, дифференцировочная активация синтеза ДНК и РНК. Синтез короткоживущих РНК Индукция метаморфоза у головастиков
Взаимоотношения с другими гормонами	Стимуляция освобождения инсулина, глюкагона, соматостатина, повышение печеночного распада стероидов и кортикостероидогенеза, снижение синтеза катехоламинов в мозговом веществе надпочечников, тимотропное действие на гормонообразование в вилочковой железе, подавление секреции тиролиберина и ТТГ
Пермиссивное действие на эффекты катехоламинов	Стимуляция транскрипции и экспрессии в-адренорецепторов ТТГ усиливает экспрессию a1-адренорецепторов на самих тироцитах
Витаминовый обмен	Повышение потребности в большинстве витаминов



Таблица 7

**Физиологическое действие тиреоидных гормонов  
на органы и системы.**

<b>Органы и ткани</b>	<b>Эффекты</b>
Сердце	Положительный хронотропный и инотропный эффекты за счёт увеличения экспрессии и аффинности 3-адренорецепторов и биосинтеза высокоактивных в АТФ-азном отношении тяжёлых а-цепей миозина
Сосудистая система	Повышение систолического артериального давления и пульсовой разницы (сенситизация к катехоламинам) Повышение ОЦК
Жировая ткань	Липолиз. Снижение продукции лептина (Тз)
Мышцы	Ускорение реакций, усиление катаболизма белка
Центральная нервная система	Без тироксина невозможно нормальное психо-соматическое развитие, начиная с внутриутробного периода Гормоны щитовидной железы контролируют синтез короткоживущих РНК и белков Стимуляция обучаемости. Повышение возбудимости, лабильности
Желудочно-кишечный тракт	Повышение аппетита, ускорение перистальтики. Ускорение всасывания углеводов. Стимуляция островков Лангерганса
Легкие	Ускорение газообмена, одышка
Система крови и кроветворения	Усиление эритропоэза Укорочение жизни эритроцитов
Кости	Индукция дифференцировки, роста Потеря кальция
Почки	Увеличение кровотока, фильтрации, диуреза
Другие эффекты	Стимулируют окисление во всех органах, кроме зрелого головного мозга, лимфоидной ткани, матки, яичек, аденогипофиза

Естественно, что при столь широком круге эффектов отклонения в содержании *тиреоидных гормонов* способны вызывать разнообразную и яркую симптоматику, а *пациент с тиреоидными нарушениями может попасть в поле зрения врача любой специальности.*

Основные синдромы при заболеваниях щитовидной железы отражают нарушения ее функции, а также роста.

Как уже упоминалось выше, синдромы дисфункции и дисплазии щитовидной железы могут мозаично сочетаться. Так, существуют гипотиреоидная, эутиреоидная и гипертиреоидная разновидности зоба. Вместе

с тем при гормонообразующей аденоме или атирозе функциональное состояние железы всегда определено однозначно.

Большое место в спектре тиропатий занимают воспаления железы — *тироидиты*. *Тироидиты* могут быть *острыми гнойными* (при бактериальной этиологии), *подострыми лимфоцитарными* (при вирусной этиологии) и, наконец, *хроническими иммунопатологическими*. *Тироидиты* на разных стадиях развития могут сочетаться с *эутирозом*, *гипертирозом* и *гипотирозом*.

Наконец, в развитии всех этих синдромов поражения щитовидной железы следует особо отметить *значительную роль аутоаллергических факторов*.

Избыточное действие *тиреоидных гормонов* формирует *гипертироз*. Недостаточное действие *тиреоидных гормонов* характерно для *гипотироза*. Состояние адекватной тиреоидной функции метаболическим и онтогенетическим нуждам называют *эутирозом*.

Считается, что истинные гипотироз и гипертироз сопровождаются сочетанными однонаправленными изменениями содержания *тироксина* и *трийодтиронина*. Примерно у 10 % тяжелобольных людей без каких-либо первичных нарушений функций щитовидной железы и тиротропной активности гипофиза из-за изменений конверсии *тироксина* в *трийодтиронин* и на рушений связывания и катаболизма *тиреоидных гормонов*, сопряжённых с укорочением времени их нахождения в крови, возникает так называемый «*синдром болезненного эутироза*». При этом состоянии, дифференцируемом от истинного гипотироза и эутироза, содержание *трийодтиронина*, как правило, повышено, а *тироксина* — в норме или снижено. Около 1 % пациентов с данным необычным синдромом имеют высокий уровень *тироксина*. В основном — это лица, получавшие препараты йода.

Нарушения роста щитовидной железы делятся на диффузные и очаговые. Диффузные нарушения включают *гипоплазию* железы вплоть до ее *атрофии* (а при врождённой этиологии и полном отсутствии тиреоидной ткани — *атироз*).

*Гиперплазия щитовидной железы* в зависимости выраженности ее увеличения делится на ряд степеней, причем при визуальной ее гиперплазии применяют термин «*зоб*».

Очаговые нарушения роста щитовидной железы! («*узлы*») чаще всего наблюдаются при ее опухолях (*токсическая аденома, рак*) и при *неопухолевым нодулярной гиперплазии*.

Основной механизм диффузной и некоторых очаговых гиперплазии железы связан с хронической гиперпродукцией *ТТГ*. Сравнительно редко гиперплазия щито-

видной железы — результат опухолевой, автономной, секреции тиротропина *тиротропиномой*. В подавляющем большинстве случаев речь идёт о компенсаторном увеличении выработки *ТТГ* в ответ на пониженную функцию тироцитов. При *эндемическом зобе* — это, чаще всего, йодный дефицит и присутствие струмогенов в пище и воде.

При *спорадическом зобе* могут быть актуальны наследственные и аутоиммунные причины гипопункции.

*Аутоантитела*, стимулирующие рост щитовидной железы, также могут быть причиной *спорадического зоба* как в структуре *болезни фон Базедова*, при сопутствующем гипертирозе, так и изолированно — на фоне эутириоза. Содержание *ТТГ* при иммунопатологических формах гиперплазии железы снижено.

Поначалу при зобе гиперплазия железы диффузная. При коррекции содержания *тиреоидных гормонов (простой диффузный зоб, он же — коллоидный зоб)* эта стадия обратима. Но затем, по мере накопления коллоида, из-за более быстрого увеличения одних фолликулов и атрофии других возможно развитие многоузловой структуры гиперплазированной железы (*мультинодулярный зоб*). Большое значение в приобретении многоузловой структуры имеет поликлональная неоднородность тироцитов. Из-за их неоднородности тироциты по-разному отвечают на одни и те же количества митогенных стимуляторов, будь то *ТТГ* или *аутоантитела*, стимулирующие их рост.

В подавляющем большинстве случаев больные достигают эутириоза, в связи с чем *простой и мультинодулярный зоб* клиницисты иногда характеризуют как «*простой нетоксический*», в противоположность зобу при *болезни фон Базедова (диффузный токсический)* и гипотирозу (*гипотироидный*).

Мультинодулярные формы зоба иногда бывают гипертиреоидными, но степень гипертириоза меньше, чем при *болезни фон Базедова*, а аутоантител с экстра tiroидной направленностью и выраженных экстра tiroидных симптомов, как правило, нет (Де Лилли Р., 1989). В клетках, дающих начало микроузелкам при мультинодулярной гиперплазии, может экспрессироваться мутантный вариант онкогена Gsp. Онкобелок этого онкогена способен вызвать хроническую активацию ГТФ-связывающего протеина Gs. Считается, что этот механизм может содействовать автономной гиперсекреции некоторых подобных узелков, нечувствительной к уровню *ТТГ*. Такой процесс уже, по сути, неоплазия, а не гиперплазия. Это и приводит к гипертиреоидному варианту мультинодулярного зоба (который теоретически правильнее считать мультинодулярной микроаденомой). Отметим, что у носителей мультинодулярного зоба по-

вышена частота рака и макроаденом щитовидной железы, что также может объясняться подобным образом (МакФи С, Бауэр Д., 1997).

Охарактеризованные выше в общем виде синдромы нарушений функций и роста щитовидной железы при конкретных её болезнях могут мозаично сочетаться. Ниже специально рассматриваются наиболее важные в подростковой практике заболевания щитовидной железы.

## ЭУТИРОИДНЫЙ ЗОБ ПОДРОСТКОВ

**Определение.** Эутиреоидный зоб подростков — обратимое временное гиперпластическое увеличение щитовидной железы в препубертатном и пубертатном периодах, которое не имеет связи с очагами зобной эндемии.

**Синонимы:** пубертатный зоб, ювенильная струма, ювенильный зоб, спорадический эутиреоидный зоб, диффузная эутиреоидная гиперплазия щитовидной железы, юношеская гиперплазия щитовидной железы.

**Распространенность.** Частота эутиреоидного зоба подростков колеблется от 15,5 до 51,5 % (у девушек — в 3-5 раз чаще), в неэндемичных районах — до 10 %. В Санкт-Петербурге среди подростков с гиперплазией щитовидной железы ювенильный зоб был верифицирован у 43,9 % обследованных (Строев Ю.И. с соавт., 1997). Эутиреоидный зоб чаще наблюдается в возрасте 11-14 лет. Гиперплазия щитовидной железы I—II ст. по частоте соотносится с эутиреоидным зобом как 1: 3-5.

**Этиология и патогенез.** Эутиреоидный зоб подростков — результат повышающейся потребности растущего организма в *трийодтиронине* и *тироксине* при скрытом дефекте их синтеза и при наличии семейной предрасположенности.

*Эутиреоидный зоб подростков — это увеличение щитовидной железы до II-III степени на фоне эутириоза. Это — самый частый вариант нетоксического зоба у подростков.*

В его патогенезе играет роль относительная недостаточность темпов превращения неорганического йода в органический и дефект его распределения в ткани железы. Возникает повод для начала ее гиперплазии (подобно патогенезу эндемического зоба при дефиците йода). Пусковой механизм здесь — дефект синтеза *трийодтиронина* и *тироксина*, а дефицит йода — этот дефект быстрее выявляет. При этом нет избытка антитироидных аутоантител: иммунные процессы — не причина, а следствие гиперплазии органа.

Пубертат провоцирует увеличение щитовидной железы. При этом снижается продукция *тироксина* и повышается *ТТГ*, что говорит о скрытом гипотирозе. По

принципу обратной связи стимуляция выработки ТТГ приводит к увеличению объема железы (достигается компенсация синтеза *трийодтиронина* и *тироксина*), но перенапряжение железы вызывает в ней некоторые ультраструктурные и регуляторные изменения вплоть до усиления аутоиммунных регулирующих процессов (существующих и в норме) и дальнейшего ее увеличения. Этому способствует неблагоприятная экологическая обстановка.

По данным **С. Неймана** с соавт. (2003), эутироидному зобу способствуют дефекты генов тироглобулина и Na-I-ко-транспортера (NIS).

*Эутироидный зоб подростков нужно рассматривать как пограничное состояние между нормой и патологией (Касаткина Э.П., Соколовская В.Н., 1988; Строев Ю.И. с соавт., 1997).*

**Клиника.** Клиническая картина выражается *лишь в увеличении размеров щитовидной железы*. Щитовидная железа при пальпации обычно диффузно увеличена и мягкая.

За рубежом зобом считают такое увеличение щитовидной железы, когда объем обеих пальпируемых ее долей больше концевой фаланги 1-го пальца руки пациента. У девушек с тонкой шеей размеры железы часто переоценивают, у юношей — недооценивают.

Кисти могут быть нормальными или холодными и влажными. Бывает акроцианоз. Отмечают потливость подмышек.

Нервно-вегетативные нарушения и тахикардия — не постоянные. В спокойной обстановке и во сне пульс обычно нормальный.

Похудения обычно не бывает, а если оно возникает, то чаще связано со снижением аппетита.

**Осложнения.** При эутироидном зобе подростков впоследствии часто формируется *гипотироз*, бывают отклонения в работе сердечно-сосудистой и нервной систем, в физическом и половом развитии.

Может возникнуть *аутоиммунный тироидит, подострый тироидит, диффузный токсический зоб*.

У половины девушек может быть ановуляция, монотонная секреция *гонадотропных* и *половых* гормонов в I и II фазах менструального цикла, что подчеркивает связь щитовидной железы с половыми железами, особенно в предменструальном периоде.

**Классификация.** В практике отечественных врачей различают 5 степеней увеличения щитовидной железы (по **О.В. Николаеву**):

I степень — увеличение только перешейка;

II степень — увеличение перешейка и долей, определяемое пальпаторно;

III степень — увеличение железы видно на глаз но доли ее не выходят за наружные края грудинно-ключично-сосковой мышцы;

IV степень — железа выступает за эти границы;

V степень — имеется косметически некрасивый зоб. Под «зобом» понимают увеличение щитовидной железы не менее, чем III ст.

По классификации ВОЗ, выделяют следующие степени зоба:

0 степень — зоба нет;

1a степень — он только пальпируется;

1b степень — пальпируется и виден при запрокинутой голове;

2 степень — зоб виден при обычном положении шеи.

**Диагностика.** У подростков I степень увеличения щитовидной железы *патологией не считают*. I степени зоба до пубертата — уже признак гипертрофии, а для подростков старше 14 лет — это вариант нормы.

Без УЗИ правомочность условного деления гиперплазии по размерам щитовидной железы на степени сомнительна.

В крови при эутироидным зобом подростков можно обнаружить *тенденцию к гиперхолестеринемии, небольшому увеличению уровня ТТГ и гипосекреции тироксина (Т<sub>4</sub>) при нормальных показателях трийодтиронина (Т<sub>3</sub>).* Антитироидные аутоантитела, особенно антитела к тиропероксидазе, должны отсутствовать.

**Критерии диагноза.** Эутироидный зоб подростков диагностируют на основании пальпаторной и инструментальной (УЗИ, термография щитовидной железы) констатации увеличения размеров щитовидной железы не менее, чем II степени. Более ценно — выявление гиперсекреции ТТГ и повышение индекса свободного Т<sub>4</sub> (отношение уровня Т<sub>4</sub> к уровню тироксинсвязывающего глобулина), нормальные показатели которого составляют 2,7-6,4.

**Пример диагноза.** Эутироидный зоб пубертатно-го периода III степени. Нейроциркуляторная дистония по гипотоническому типу.

**Дифференциальный диагноз.** Эутироидный зоб подростков дифференцируют с *эндемическим зобом, диффузным токсическим зобом, аутоиммунным тироидитом, подострым тироидитом*.

При *эндемическом зобе* имеется явный или скрытый гипотироз, с более или менее выраженными признаками кретинизма (рис. 56). Важен эпидемиологический анамнез по эндемическому зобу (проживание в бедной йодом местности). В щитовидной железе возможны узлы.

При *диффузном токсическом зобе*, как правило, развиваются похудание, тахикардия (даже во сне), выраженная потливость, тремор пальцев рук, глазные симптомы с экзофтальмом, нарастают уровни  $T_3$  и  $T_4$ , выявляются аутоантитела к тироглобулину, падает уровень холестерина.

Для *аутоиммунного тиреоидита* типичны плотноватая, часто с узлами щитовидная железа, повышенный титр антитиреоидных антител (1:80 и выше), преобладают антитела к тиропероксидазе. Нередки признаки гипотироза: сонливость, зябкость, сухая кожа, особенно на локтях, выпадают волосы, слоятся ногти, наблюдаются симптомы скрытой тетании (*положительный симптом Хвостека*). У девушек нередко нарушения месячных.

*Подострый тиреоидит* протекает с сильными болями в щитовидной железе, которая иррадирует в уши, в затылок. Возникают лихорадка, выраженная общая слабость, проливная потливость. Значительно повышается СОЭ. Всегда наблюдается высокий обезболивающий эффект даже от средних доз преднизолона.

**Исходы заболевания и прогноз.** Эутироидный зоб подростков обычно к 17-летнему возрасту исчезает, размеры щитовидной железы нормальные. Если сохраняется увеличение щитовидной железы в возрасте старше 18 лет, то это принято расценивать как аутоиммунный тиреоидит (**Касаткина Э.П., Соколовская В.Н., 1988**).

При пожизненном прогрессировании гиперплазии щитовидной железы она может увеличиваться до зобов гигантских размеров и веса — более 5 кг!

Через годы невинная гиперплазия щитовидной железы может привести к *аутоиммунному тиреоидиту* и к *гипотирозу*.

На фоне гиперплазии у подростков чаще возникает *онкопатология щитовидной железы*.

Более часто наблюдаются *задержки роста и полового развития*.

Могут возникать проблемы, связанные с репродуктивной сферой, особенно, у девушек.

Подростки с эутироидным зобом подростков весьма подвержены инфекциям.

**Лечение.** При эутироидном зобе подростков не показаны продукты, содержащие струмогены (краснокочанная капуста, репа, редька, кабачковые, тапиока, маниока, кассава, арахис, бобовые, шпинат, персики).

В эндемической по зобу местности подросткам с ювенильной гиперплазией щитовидной железы назначают *антиструмин* или дают *йодированную соль*.

При I степени увеличения щитовидной железы в отсутствие гипотироза терапия тиреоидными гормонами не обоснована, и показанием к ней мо-

жет быть только *повышенная секреция ТТГ* (терапия снижает уровень ТТГ, но секреция  $T_3$  и  $T_4$  существенно не изменяется).

Тиреоидные гормоны (*левотироксин*) в максимально переносимых дозах назначают длительно и непрерывно до уменьшения размеров щитовидной железы (до I степени), после чего дозу постепенно снижают.

Иногда как антиструмогенное средство используют *индометацин (метиндол)*, но только при отсутствии противопоказаний (хронический гастродуоденит, язвенная болезнь).

**Профилактика.** Профилактика весьма проблематична, но при дефиците йода применение в разумных пределах *антиструмина* или *йодированной соли* предупреждает развитие эндемии эутироидного зоба подростков.

Важно оберегать детей от воздействия радионуклидов и прочих вредных излучений (СВЧ-поле, долгое сидение у мониторов и телевизоров). Нельзя злоупотреблять чрезмерным пребыванием на солнце и в соляриях. Противопоказаны физиотерапевтические и рентгенологические процедуры, затрагивающие область щитовидной железы. При рентгеновских исследованиях необходимо требовать у рентгенолога закрывать щитовидную железу подростка специальными приспособлениями.

Желательно избегать приема таких препаратов, которые струмогенны (сульфаниламиды, нитраты, кордарон, амиодарон, этионамид, дифенин, антибиотики, в-адреноблокаторы), особенно при наличии увеличения щитовидной железы.

Пища должна быть разнообразной, без одностороннего злоупотребления струмогенными продуктами питания (см. выше).

**Диспансеризация.** Диспансерная группа — Д-2.

Подростки осматриваются эндокринологом не реже 2 раз в год, а специалистами — по показаниям.



Рис. 56. Эндемический кретинизм (по В. Фальта, 1913)

Периодически у них исследуют уровни  $T_3$ ,  $T_4$ ,  $ТТГ$ , *антититироидных аутоантител* и *холестерина*.

Санируют очаги латентной инфекции (хронический тонзиллит). Исключают струмогенные лекарства и продукты.

Через 1 год после нормализации размеров щитовидной железы подростки с учета снимаются. Если в щитовидной железе выявляются узлы, то наблюдение продолжают.

*Вопросы экспертизы.* Группа здоровья — 2.

Трудоспособность обычно сохранена. Подросткам с ювенильным зобом запрещен контакт с любыми излучениями и профессиональными химическими вредностями.

От школьных экзаменов подростки с эутироидным зобом не освобождаются.

Они годны к военной службе с незначительными ограничениями, если зоб не затрудняет ношение форменной одежды. Если эутироидный зоб вызывает нарушения функции соседних органов, они к призыву в армию не годны.

В военно-учебные заведения подростки с эутироидным зобом не принимаются.

### ДИФФУЗНЫЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ

*Определение.* Диффузный токсический зоб — системное мультиорганное аутоиммунное расстройство, основными проявлениями которого являются сочетание выраженных гипертироза и гиперплазии щитовидной железы, а также офтальмопатия и миокардиодистрофия.

*Синонимы:* болезнь фон Базедова, базедова болезнь (термин, употребительный в континентальной Европе, особенно — в Германии, Австрии и в странах Восточной Европы); болезнь Грейвса, болезнь Перри (в англоязычных странах); болезнь Флаяни (в Италии); экзофтальмический зоб, аутоиммунный тиротоксикоз.

*Распространенность.* Заболевание встречается в среднем у 0,2-0,5 % населения. Пораженность в некоторых странах (например, в Испании) достигает 1-2 % населения. Как и при иных иммунопатологических заболеваниях, большинство больных повсеместно составляют женщины (84 %) с максимумом встречаемости в возрасте 10-40 лет. Очень большая его частота приходится на период пубертата — на возраст 10-15 лет. При этом на подростковый возраст в целом приходится до 24% диффузного токсического зоба, что в 2 раза чаще, чем в возрасте 19-25 лет, и в 3-4 раза чаще, чем у детей. Девушки болеют в 8 раз чаще юношей.

По нашим впечатлениям, в последние годы эта, прежде довольно частая среди подростков, патология щитовидной железы стала наблюдаться реже. Так,

среди обследованных в эндокринном отделении Мариинской больницы Санкт-Петербурга подростков в возрасте  $17,8 \pm 0,15$  года диффузный токсический зоб был диагностирован всего у 7,4 % подростков с патологией щитовидной железы (Строев Ю.И. с соавт., 2002). По данным И.И. Дубининой с соавт. (2000) при анализе 98 подростков г. Рязани в возрасте 14-17 лет с патологией щитовидной железы диффузный токсический зоб был верифицирован всего в 1 случае (1,04%).

*Этиология и патогенез.* К базедовой болезни существует полигенная аддитивная наследственная предрасположенность, но разрешающее действие на ее возникновение оказывают экзогенные факторы.

Типично поражение носителей антигенов главного комплекса гистосовместимости  $DR_3$  и  $B_8$ , по крайней мере, среди европейцев. Менее выражено сцепление с геном  $I A_{28}$ . У монголоидов повышенный риск болезни сцеплен с носительством антигенов  $B_{w46}$  и  $B_{55}$ , а среди негроидов прослеживается ассоциация с наличием в гаплотипе главного комплекса гистосовместимости антигена  $B_{17}$ .

Этиология болезни точно не установлена. Имеются основания полагать, что аутоиммунный процесс против компонентов тиреоцитарных рецепторов  $ТТГ$  возникает у генетически предрасположенных субъектов вследствие провокации перекрестной иммунной реактивности.

Экзогенный провоцирующий антиген может быть инфекционным. Л.Харрисон (1984) установил наличие у *Yersinia enterocolitica* антигенов, подобных  $ТТГ$ , а также анамнестический иерсиниоз у многих лиц, заболевших впоследствии *базедовой болезнью*.

Фарид-Надир с соавт. (1983) показали возможность генерации тиростимулирующих аутоантител к рецептору  $ТТГ$  по идиотип-антиидиотипическому механизму как иммуноглобулинов, направленных против активных центров антител к  $ТТГ$ . Возможно, имеются и иные экзогенные инфекционные и неинфекционные агенты, провоцирующие аутоаллергическое поражение рецепторов  $ТТГ$ , на основе генетической предрасположенности.

У части больных болезнь возникает на фоне *поли-эндокринного аутоиммунного синдрома Шмидта*, включающего аутоаллергические поражения парашитовидных желез, островков Лангерганса, иммунопатологические орхит, оофорит, гипокортицизм, а также аутоиммунный атрофический гастрит. В подобных случаях роль экзогенной провокации минимальна, а на первый план выступает *дефицит лимфоцитарной супрессии*. Классическая литература прежних лет содержит подкреплённое описаниями отдельных наблюдений из практики мнение о большом значении в этиологии

данного заболевания *психоэмоционального стресса* (Бартон В.Г., Николаенко Н.Ф., 1966). Однако современные источники трактуют роль стресса лишь как выявляющего скрытую болезнь и не признают возможности существования какой-либо чисто «психосоматической» формы *базедовой болезни* без первичной аутоиммунной основы (Вартофски Л., 1994; Рид Ларсен П., 1987).

Анамнестически *диффузному токсическому зобу* гораздо чаще предшествуют инфекции, чем *психотравмы*. Отмечают роль алкоголизма у родителей. Разрешающими факторами могут выступать черепно-мозговые травмы, гиперинсоляция и др.

Установлено, что и гипертироз, и гиперплазия щитовидной железы, и многие другие симптомы при *болезни Базедова* имеют аутоиммунное происхождение.

Уровень *ТТГ* в крови больных, как правило, снижен. Тем не менее, щитовидная железа растет и функционирует очень бурно. Следовательно, ее стимулируют иные факторы!

Патогенез *болезни фон Базедова* определяется ключевым звеном ее патогенеза — развитием аутоаллергии, направленной против ряда антигенов щитовидной железы и других тканей и органов.

Основные эффекторы болезни—тиростимулирующие аутоантитела. Они были обнаружены еще в 1956 г. новозеландскими исследователями Д. Эдамсом и Х. Пьюрвзом как «длительно действующий стимулятор щитовидной железы». Поначалу было ясно только то, что этот стимулятор отличается от *ТТГ* по продолжительности и, возможно, по механизму действия и содержится в глобулиновой фракции плазмы крови больных. Затем оказалось, что это — иммуноглобулины класса IgG (Крисе Г. с соавт., 1965). Мишенью этих аутоантител является рецептор *ТТГ* (Мэнли С. с соавт., 1974), а еще точнее — его ганглиозидная часть. *Тироидстимулирующие аутоантитела* способствуют активации цАМФ-зависимых и фосфатидил-инозитоловых посредников механизмов в клетках-мишенях, воспроизводя, таким образом, действие *ТТГ* в «продлённом» варианте, с более поздним пиком.

Под их влиянием активизируется захват йода, работа пероксидазы тироцитов, йодирование тироглобулина, накопление коллоида и его пиноцитоз, освобождение *тироидных гормонов* в кровь. Аутоантитела данного вида воспроизводят при их введении подопытным животным картину гипертироза, но не все симптомы *базедовой болезни*.

Наряду с тиростимулирующими аутоантителами в плазме крови больных обнаружены аутоантитела, стимулирующие рост щитовидной железы (пролиферацию

тироцитов). В настоящее время доказано, что их специфичность не идентична аутоантителам, стимулирующим продукцию *тироидных гормонов*. Наиболее вероятно, что их мишенью служит белковая часть рецептора *ТТГ* (Дониак Д. с соавт., 1982; Виерсинга В.М. с соавт., 1984). Подобные аутоантитела найдены и у больных другими формами гиперплазии щитовидной железы: мультинодулярной гиперплазией, эутироидным спорадическим зобом, а также (в низких титрах) — у клинически здоровых индивидов (Шац Х. с соавт., 1984; Рисдаль Й. с соавт., 1984).

Возможно, определенный уровень их продукции вписывается в физиологическую систему регуляции роста щитовидной железы, а при патологии имеет место эксцесс данного механизма. Так или иначе, гиперплазия и гиперфункция железы при *болезни фон Базедова* возникают в ответ на неидентичные сигналы. Параллельное развитие зоба и гипертироза зависит от совместной генерации цитостимулирующих аутоантител двух разных специфичностей (Дрекслейдж Х.А. с соавт., 1981). У лиц, которые вырабатывают одну разновидность аутоантител, возникают, скорее всего, иные тиропатии—гиперплазия без тиротоксикоза или, наоборот, гипертироз — без зоба.

Спектр антитироидных аутоантител при *базедовой болезни* не исчерпывается этими двумя популяциями иммуноглобулинов. Установлено, что у больных, особенно после лечения радиоактивными препаратами йода, возникают *аутоантитела к рецептору ТТГ*, которые не стимулируют, а блокируют гормонообразование. По-видимому, они служат конкурентными антагонистами *ТТГ*. Подобные иммуноглобулины могут вызывать у больных *базедовой болезнью* переход к гипотироидной фазе заболевания. Ряд авторов обнаружили сходные блокирующие аутоантитела у пациентов с гипотирозом различной приобретенной этиологии и считают, что они могут обусловить гипофункцию железы, а их аналоги-блокаторы ростовых процессов — ее атрофию (Десент Ж., Вемо Ж., 1982; Закария М., Маккензи Дж., 1984).

При этой болезни часто имеются аутоантитела не антирецепторного характера (*против тиропероксидазы, против тироглобулина, против ядерных антигенов*). Считается что при этом заболевании их роль — свидетельская. Возможно, они связаны с патогенезом *аутоиммунного тироидита*, который может сопровождать *базедову болезнь* (такая комбинация иногда именуется «хаси-токсикоз» — см. ниже), или осложнять леченую *базедову болезнь*.

Принципиально важно отметить, что *базедова болезнь* и аутоиммунный тироидит—разные иммунопатологические поражения щитовидной железы.

При базедовой болезни доминируют антитироидные реакции ГНТ, опосредованные циркулирующими аутоантителами. *Важнейшей отличительной чертой служит наличие аутоантител к рецептору ТТГ.* Так как тиростимулирующие аутоантитела интернализуются вместе с рецептором и не включают деструктивные эффекторные механизмы, классическая болезнь фон Базедова, по клиническим критериям (отсутствие боли и других локальных признаков флогоза) и по морфологии биоптатов железы, представляет тироидную гиперплазию и гиперфункцию, но не воспаление.

При аутоиммунном тироидите Хасимото картина отличается по всем этим позициям (см. ниже). Против щитовидной железы доминирует гиперчувствительность замедленного типа. Имеются лимфоидная инфильтрация железы и клинические, равно как и морфологические, проявления её воспаления. Аутоантитела носят не антирецепторный характер, а направлены против тиропероксидазы, тироглобулина, других коллоидных и цитозольных аутоантигенов. Соответственно и явления иммунологической стимуляции роста и функции железы отсутствуют, а имеется общее развитие процесса в сторону прогрессирующей деструкции железы и в перспективе — гипотироза (Вольпе Р., 1984).

Справедливости ради надо указать на нередкое наличие у одного больного одновременно или на разных этапах развития болезни гиперчувствительности немедленного и замедленного типов против аутоантигенов щитовидной железы. Это естественно с общеиммунологических позиций, так как иммунный ответ всегда в той или иной степени включает и клеточные, и гуморальные механизмы. Именно это приводит к формированию «хаси-токсикоза», когда у пациентов симптоматика и спектр аутоаллергии оказываются смешанными (Доник Д., 1982). В этом случае биоптаты железы могут сочетать и признаки гиперфункциональной гиперплазии, и лимфоцитарную инфильтрацию, а полнокровие железы диктуется и гиперфункцией, и тироидитом. В силу возможности у одного пациента перехода от тироидита Хасимото к болезни фон Базедова и наоборот, а изредка от первично приобретенной микседемы — к гипертироидным состояниям Л. Вартофски (1994) рекомендует рассматривать эти тиропатии как близкие между собой аутоиммунные расстройства.

Большое клиническое значение имеет тот факт, что при болезни фон Базедова аутоаллергия не ограничивается интратироидными мишенями, а затрагивает другие органы и ткани.

**Клиника.** Ещё первооткрыватели диффузного токсического зоба также указывали, что состояние толь-

ко щитовидной железы не исчерпывает всех основных признаков болезни (Флаяни Дж., 1802; Перри К. Х 1825; Грейвс Р. Дж. (1835); фон Базедов К. А., 1840)

Ф. Мёбиус (1846) сформулировал «мерзбургскую триаду» (по названию города Мерзбурга, где жил, работал и сделал описание болезни К.А. фон Базедов), согласно которой не только зоб, но и экзофтальм, а также миокардиопатия (в оригинальной трактовке — «тахикардия») составляют важнейшие элементы болезни. Кардиологическому компоненту этой болезни он придавал столь важное значение, что выразился следующим образом: «больные болезнью Базедова страдают сердцем и умирают от сердца».

Поражение сердца при болезни фон Базедова характеризуется тахикардией, а при тяжелом тиротоксикозе — мерцательной аритмией, повышенным проникновением кальция в кардиомиоциты, снижением на них количества а- и увеличением числа в-адренорецепторов, но при сохраненном суточном ритме чувствительности к катехоламинам. Со временем развиваются кардиомегалия и сердечная недостаточность.

Тиротоксическая инфильтративная офтальмопатия — важный внешний синдром, изучение которого обогатило представления о болезни солидным количеством «именных» симптомов, описанных классиками терапии (рис. 57).

Изучая механизмы офтальмопатии, установили, что ретроорбитальная клетчатка и периорбитальные ткани, включая веки и мышцы, подвергаются отёку, и за глазным яблоком имеет место накопление гликозаминогликанов. Функция глазодвигательных мышц, например, мышцы Мюллера, поднимающей верхнее веко, стимулируется, а при тяжелых формах поражения происходит дистрофия и деструкция мышечных волокон, их фиброз, нарушение смыкания век, и возможна потеря зрения. Так как офтальмопатию облегчали адренолитики, ее стали связывать с сенсibilизацией тканей глаза к катехоламинам под действием гипертироза.

При длительной офтальмопатии необратимый пролиферативный процесс в ретробульбарных тканях вызывает чувство давления на глазные яблоки и расстройства зрения. Конечно, после введения в практику) эффективных тиростатических средств тяжелая тиротоксическая офтальмопатия стала редкостью.

Следует помнить, что экзофтальм (эндокринная офтальмопатия) — самостоятельная патология аутоиммунной природы, и его выраженность не всегда совпадает с выраженностью тиротоксикоза.

Попытки объяснить всю глазную картину болезни следствием одного гипертириоза оставались неудачными. Было хорошо известно, что степень экзофтальма и других глазных симптомов не всегда коррелирует с тяжестью гипертириоза. Зачастую не было параллелизма в реакции составных элементов *триады Мебиуса* на тиростатическое лечение. Экзофтальм, например, обнаруживают иногда и при гипотирозе, и при аутоиммунном тиреоидите. Одно время на фоне ошибочной трактовки *болезни фон Базедова* как гипофизарной патологии даже постулировали существование некоего «гипофизарного экзофтальмического фактора», который, впрочем, так никогда и не был выделен из гипофиза, оставшись мифом эндокринологии. Миокардиодистрофию у больных трактовали как результат повышающего действия избытка тиреоидных гормонов на чувствительность миокарда к катехоламинам, а изменения в сердце характеризовали весьма общим и патолофизиологически нейтральным термином — «*обменно-дистрофические*» (**Котова Г.А.**, 1991).

Наконец, такое проявление болезни, как «*претибиальная микседема*» или «*инфильтративная дермопатия*» (**Липман Л.М.** с соавт., 1967), — грубо-шероховатый, желтовато-коричневой окраски, цианотичный, уплотнённый и зудящий отек кожи передней поверхности голеней и тыла стоп по типу «апельсиновой корочки» — вообще не получило разумного объяснения ни с гипертиреоидной точки зрения, ни в контексте катехоламиновой версии, хотя оно выявляется у 5-10 % больных.

Лишь после открытия иммунопатологических основ патогенеза *болезни фон Базедова* произошло важное изменение в подходах к ее экстратиреоидным симптомам. В настоящее время установлено, что все они в решающей мере зависят от присутствия аутоантител различной специфичности.

Как установлено **А.У. Нэтаном** с соавт. (1983), миокардиодистрофия при *болезни фон Базедова* связана не только с сенсibilизацией миокарда к катехоламинам, но и с присутствием особых аутоантител к кардиомиоцитам, которые обладают стимулирующим действием на миокард и способствуют входному току кальция в его клетки.

При наличии выраженной офтальмопатии и претибиального отёка, сыворотка крови больных содержит цитотоксические аутоантитела и лимфоциты против антигена, общего для тироцитов, а также фибробластов, жировой и мышечной ткани. Аутоантитела к ретроорбитальным липоцитам, фибробластам и к антигенам мышц, активирующие аденилатциклазу клеток-мишеней, вызывают периорбитальные изменения, отек век, пролиферацию липоцитов и гипертрофию мышечных волокон, экзофтальм и ещё ряд симптомов офтальмопатии, пре-



Рис. 57. Офтальмопатия и зоб при болезни фон Базедова (по И. Пенчеву, 1968)

тибиальный отёк (**Манн К.** с соавт., 1979; **Мэнли С.** с соавт., 1982). Эти изменения могут быть пассивно перенесены иммуноглобулинами, вводимыми экспериментальным животным, и устраняются иммунодепрессантами. Известное значение в их развитии может иметь и действие лимфоцитарных цитокинов. Интересно, что *тиротоксическую офтальмопатию тягощает курение*.

Более того, вполне возможно, что сами антитиреоидные иммуноглобулины неизбежны в своих стимуляторных и иных эффектах. Установлено, что иммунные комплексы с участием аутоантител к тироглобулину оседают в тканях глаза и участвуют в развитии инфильтративных изменений (**Рид Ларсен П.**, 1987). У аутоантител к рецепторам *ТТГ* щитовидной железы обнаружена способность активировать не только гормонообразование в железе, но и влиять на стероидогенез в коре надпочечников и гонадах (**Трокудес К.** с соавт., 1979), что может отражаться на половом созревании подростков с диффузным токсическим зобом, которое иногда бывает нарушено.

Таким образом, вся клиническая картина болезни в большой мере зависит от аутоаллергического процесса.

Следует оценить с этой точки зрения и то обстоятельство, что эффективные *тиростатики* (*мерказол, тирозол, тиамазол и др.*) проявляют и иммунодепрессивное действие.

Не исключено и определённое значение «резонансного» увеличения титра тиростимулирующих аутоантител, в силу волнообразного характера идиотип-антиидиотипических взаимодействий в иммунной системе.

Другие звенья патогенеза и проявления *болезни фон Базедова* проистекают из эффектов избытка тиреоидных гормонов и из симптомов гипертириоза, приведенных в



табл. 8. Усиление чувствительности клеток подросткового организма к сигналам симпатико-адреналовой системы, закономерно наступающее при гипертирозе, который повышает активность мембранных ионных насосов, в значительной степени определяет клинику базедовой болезни.

При базедовой болезни особого обсуждения заслуживает проблема артериальной гипертензии.

Существуют многочисленные свидетельства того что вскоре после снятия тиротоксикоза консервативным или оперативным путями нередко возникает повышенное артериальное давление. На ранних стадиях эссенциальной гипертензии повышается функция щитовидной железы (Мясников А.Л., 1954; Майстрах Е.В. с соавт. 1988). То же наблюдается при нейродилататорной дистонии (Баранов В.Г. с соавт., 1960), которая может

Таблица

#### Проявления гипертирозидагипотироза

Органы и системы	Гипертироз	Гипотироз
Кожа и ее производные	Тёплая, тонкая, влажная, возрастные изменения замедлены, потливость, тонкие мягкие волосы, онихолиз При болезни фон Базедова - претибиальный отёк	Холодная, толстая, отёчная Ломкость ногтей, сухие, толстые и ломкие волосы Ускорение возрастных изменений кожи
Глаза	Ретракция верхнего века, увеличение глазной щели, периорбитальный отёк, блеск глаз, редкое мигание, гиперпигментация век При базедовой болезни -экзофтальм	Птоз век, периорбитальный отёк, выпадение волос наружной трети бровей, обеднение мимики лица, увеличение языка Повышение гидрофильности и слизистый отек кожи
Сердечно-сосудистая система	Артериальная гипертензия Кажущееся увеличение пульсовой разницы, тахикардия, тахиаритмии, сердечная недостаточность с высоким минутным объемом Усиlena продукция атриопептина	Гипотензия, брадикардия, застойная сердечная недостаточность с уменьшением минутного объема снижение вольтажа ЭКГ, зубца Т, выпот в перикарде Снижение секреции атриопептина Ускорение развития атеросклероза
Дыхательная система	Одышка, снижение жизненной емкости легких	Гиповентиляция, гиперкапния, выпот в плевру
Желудочно-кишечный тракт	Повышение аппетита, ускорение перистальтики, поносы	Анорексия, запоры, асцит
Центральная нервная система	Гиперкинезия, психоэмоциональная лабильность, бессонница, повышение интеллекта, нервной возбудимости, тревожность, жатация, речь ускорена	Заторможенность, депрессия, снижение интеллекта Сонливость Речь замедлена, хриплый голос
Опорно-двигательный аппарат	Мышечная утомляемость, тремор, гиперрефлексия, остеопороз, гипокалиемические парезы	Мышечная утомляемость, ригидность, гипорефлексия
Почки	Полиурия, увеличение скорости фильтрации	Снижение скорости фильтрации и диуреза
Кровь и кроветворение	Ускорены эритропоэз и гемолиз, лейкоцитоз Гипопротейнемия	Замедление эритропоэза, снижение всасывания железа. Анемия
Репродуктивная система	Дисменорея, олигоменорея, снижение фертильности, потенции. У лиц обоего пола повышена конверсия андрогенов в эстрогены. У мужчин - гинекомастия	Гиперменоррея (снижен уровень тиростатина, который является и гонадостатином) Снижение либидо, бесплодие
Метаболизм	Повышен основной обмен, снижена толерантность к перегреванию. Может быть гипергликемия, гипохолестеринемия, гипотриглицеридемия. Отрицательный азотистый баланс Увеличение потребности в железе и в витаминах. Потеря массы тела	Понижен основной обмен, зябкость, гипотермия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия Повышение чувствительности к инсулину Положительный азотистый баланс Снижение потребности в витаминах Прибавка массы тела
Гормоны	При первичном гипертирозе - понижение ТТГ, увеличены Т4, Т3 и захват радиоiodа тироцитами по типу гипертироза	При первичном гипотирозе - снижены Т3, Т4, увеличен ТТГ, захват радиоiodа тироцитами зависит от этиологии гипотироза

предшествовать развитию как эссенциальной гипертензии (Ланг Г.Ф., 1936), так и базедовой болезни (Баранов В.Г., Потин В.В., 1977).

У всех больных с тиротоксикозом, по данным ортостатической, клино-ортостатической проб, пробы Данини-Ашнера, реакции дермографизма, по результатам измерений кожной температуры электротермометром «ТПЭМ-1», по данным тахоосциллографии и ЭКГ, выявляется *вегето-сосудистая дистония по типу симпатикотонии*, в основе которой лежит генетически детерминированная дисфункция вегетативной нервной системы (Феоктистов Э.А., 1988).

В клинике, руководимой известным кардиологом А.А. Кедровым, было показано (Макеева Т.И., 1989, 1999), что повышение артериального давления является частым симптомом тиротоксикоза (64,2 % случаев). Что касается систолического артериального давления, то оно при тиротоксикозе всегда растет за счет тахикардии и увеличения минутного объема крови.

Однако благодаря всем классическим руководствам по внутренним болезням и даже учебникам для студентов, среди врачей прочно утвердилось совершенно ложное представление о том, что при тиротоксикозе существенно падает артериальное давление. Причем настолько прочно, что это ложное представление стало чуть ли не патогномоничным признаком тиротоксикоза.

Действительно, измерения артериального давления по Н.С. Короткову у больных тиротоксикозом показывают низкие значения диастолического кровяного давления, которое иногда даже не определяется. Появляется феномен так называемого «бесконечного тона» (Яновский М.В., 1911). В то же время *прямы е методы измерения артериального давления показали, что при тиротоксикозе диастолическое давление крови не только не снижается, но даже повышается* (Безнак М., 1962). У кроликов, получавших тиреоидин, падения диастолического давления не наблюдалось ни в одном случае (Гольбер Л.М. с соавт., 1964-1967).

Таким образом, измерения давления крови при тиротоксикозе по Н. С. Короткову не дают представления об истинном уровне минимального артериального давления, а распространенное мнение о его падении при тиротоксикозе является ошибочным (Макеева Т.И., Сомова Л.В., 1995).

По наблюдениям Т.И. Макеевой с соавт. (1995, 1999), у больных с тиротоксикозом через 2-2,5 года

стойкого эутироза возникают изменения сосудов глазного дна по гипертоническому типу, гипертрофия левого желудочка, гипертензивные кризы. Обнаружено, что в динамике наблюдения за больными тиротоксикозом, как и при эссенциальной гипертензии, имеет место задержка в организме натрия. Повышение артериального давления чаще наблюдается у больных тиротоксикозом со стажем заболевания более 3 лет, при этом оно не было связано ни с возрастом больных, ни с тяжестью тиротоксикоза. По-видимому, при тиротоксикозе действует несколько патогенетических механизмов, способствующих развитию или проявлению уже существующей, но скрытой эссенциальной гипертензии: 1) патологическая реакция прекапиллярного русла (выявляется с помощью холодной пробы Хайнса-Брауна) и 2) нарушения обмена натрия, проявляющиеся задержкой его в организме, высоким его содержанием в эритроцитах и патологической реакцией почек на острую солевую нагрузку — «*феномен преувеличенного натрийуреза*».

Представлению о наклонности больных тиротоксикозом к формированию у них эссенциальной гипертензии соответствует и нарастание активности калликреин-кининовой системы крови у этих больных после устранения тиротоксикоза (Макеева Т.И., 1989; Макеева Т.И. с соавт., 1988, 1999).

Складывается впечатление, что у больных с диффузным токсическим зобом и тиротоксикозом в существенно большем проценте, чем в общей популяции, формируется эссенциальная гипертензия (гипертоническая болезнь—в российской терминологии). По-видимому, тиротоксикоз усиливает механизмы, лежащие в основе эссенциальной гипертензии, возбуждая симпатическую вегетативную нервную систему на всех ее уровнях (Кедров А.А., Строев Ю.И., 1983).

Подросток может отреагировать на инфекции, травмы, хирургические вмешательства (в частности, на повреждение ткани щитовидной железы во время струмэктомии), на отмену тиростатических препаратов, на лечение радиойодом, на мощный стресс, а также на тяжелое течение запущенной базедовой болезни развитием *острого синдрома крайне выраженного эффекта тиреоидных гормонов и катехоламинов — тиротоксическим кризом (тиротоксической комой)*. Подобные кризы осложняют болезнь у 2-8 % больных.

Механизмы и проявления тиротоксических криза и комы могут быть охарактеризованы следующим образом (Хиггинс Дж., 1985).

Этиологические факторы ведут к дополнительно-му освобождению тиреоидных гормонов и катехоламинов, которые перmissивно влияют на эффекты друг друга. Большое значение придают резкому повышению доли свободных гормонов в плазме и снижению тирод-связывающей способности её белков, возможно, в силу появления циркулирующих блокаторов этого процесса (Вартофски Л., 1994). Непосредственной причиной нарушений сознания и работы жизненно важных органов служат водно-солевые расстройства, прежде всего потеря натрия, избыток калия, обезвоживание.

Начало *диффузного токсического зоба* постепенное, с периодами обострений и ремиссий. Картина болезни часто предшествуют нервно-психические расстройства подростков: раздражительность, плаксивость по любому поводу, обидчивость, быстрая смена настроения, склонность к агрессивности. Нарушается концентрация внимания. Падает школьная успеваемость.

Обращают внимание избыточная бестолковая деятельность подростка («вечное движение»), суетливость, иногда — чрезмерная говорливость, похудание при хорошем аппетите, потливость и непереносимость жары (во сне подростки сбрасывают одеяло).

Появляется выраженная утомляемость, упорные головные боли. Могут появляться сердцебиения и боли в области сердца, мышечная слабость, изредка доводящая пациентов до миоплегий.

Постоянный, почти патогномичный признак диффузного токсического зоба, особенно у подростков, — *потеря веса*, от умеренной до значительной. Однако повышение обмена веществ может значительно повышать аппетит, что может приводить к булимии, а изредка — к нарастанию массы тела.



Рис. 58. Типичное выражение лица при болезни фон Базедова (по И. Пенчеву, 1968)

Также постоянный признак — *увеличение щитовидной железы* до III, реже — до IV степени (при тяжелой форме). Правая доля обычно больше левой. У детей щитовидная железа увеличивается в большей степени. При пальпации железа мягкая, без узлов, при аускультации — с сосудистыми шумами («шум ватка»).

Как правило, вследствие повышенного обмена веществ и перегревания организма подростка по вечерам наблюдается *малая субфебрильная температура* — нередкий повод обращения к фтизиатру. Всегда имеет место *постоянная (круглосуточная) потливость* без признаков дегидратации. Потливость объясняют защитной реакцией организма в ответ на перегревание так как при потении организм «остывает» — отдает) внешнюю среду свое избыточное тепло.

Больных практически всегда волнуют *увеличение размера шеи*, в ней появляется давление, подростки избегают носить одежду с узким и тугим воротом (свитера, бадлоны, галстуки), не застегивают верхние пуговицы на рубашках.

Важное значение имеют глазные симптомы (*эндокринная офтальмопатия*). Развиваются яркий блеск глаз — *симптом Краузе* — и пучеглазие (*экзофтальм*), то есть выпячивание глазных яблок вперёд которое обычно симметричное и очень редко — асимметричное. Экзофтальм появляется рано. У подростков он обычно умеренно выражен. Тяжелый экзофтальм с протрузией глазных яблок, выворотом век, фиброзом орбитальных мышц встречается обычно только у взрослых больных. Взгляд нередко кажется испуганным (рис. 58), пристальным, как бы застывшим, с редким миганием (*симптом Штельвага*). Наблюдаются характерная припухлость век и гиперемия конъюнктив. Нередки слезотечение, давление и рези в глазных яблоках, *чувство попавших в глаза «соринки» или «песка», светобоязнь*. Диплопия по горизонтали или вертикали встречаются редко, в основном при асимметричном экзофтальме. Однако *важнейшее диагностическое значение при тиротоксикозе любой этиологии имеет симптом Мёбиуса* (нарушение конвергенции глаз, то есть неспособность долго фиксировать глаза в сведенном состоянии), который рано появляется и может быстро исчезать при тиростатической терапии, что может служить важным ориентиром в оценке ее эффекта.

Среди других симптомов, в основном обязанных экзофтальму, можно назвать *симптомы Дельримпля* (широкие глазные щели), *Грефе или симптом заходящего солнца* (отставание верхнего века от радужки при взоре вниз), *Кохера* (обнажение участка склеры при взоре вверх), *креста Стасинского* (прорастание мел-

ких кровеносных сосудов в стекловидное тело обоих глаз в виде креста при тяжелом экзофтальме), *Жоффруа* (неспособность наморщить лоб), *Еллинека* (гиперпигментация век), *Брейтмана* (отшатывание пациента при быстром приближении предметов к его глазам).

*Кожа обычно нежная, тонкая, теплая и влажная, как у новорожденного, типичны влажные и горячие ладони.* Нередко возникает зуд кожи. Реже у подростков наблюдается вышеописанная аутоиммунная претибиальная микседема (утолщение и отечность кожи передней поверхности голени по типу «апельсиновой корочки» с зудом и даже эритемой). При этом невозможно собрать кожу в складку.

Действие избытка *трийодтиронина* и *тироксина* (Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub>) на спинной мозг с поражением клеток его переднего рога и нарушениями в синапсах проявляется дрожью всего тела (*симптом «телеграфного столба»*), но особенно *тремором пальцев рук (симптом Шарко-Мари)*, а также выsunутого языка и сомкнутых век — *симптом Розенбаха*. У больных подростков в результате тремора пальцев рук становится небрежным и неразборчивым почерк.

Часто появляется жажда, что может быть обусловлено большими потерями воды при постоянной потливости и в некоторых случаях — *гипергликемией* в результате развития преходящего *симптоматического сахарного диабета*. При этом вследствие повышенной моторной функции желудочно-кишечного тракта *стул учащается до нескольких раз в сутки*, но он обычно оформленный, реже — кашицеобразный, может прилипать к унитазу из-за неполного переваривания жиров при ускоренном их пассаже в кишечнике. Поносы совершенно не характерны. Бывает рвота.

Как уже упоминалось выше, системное аутоаллергическое поражение при базедовой болезни касается, помимо щитовидной железы, многих органов и тканей. *Клиника поражения сердца при базедовой болезни многосимптомна.* При этом у подростков границы сердца чаще нормальные при выраженной (100-200 уд./мин) тахикардии и различных функциональных сердечных шумах. Характерно, что *тахикардия не исчезает даже во сне*, поэтому для исключения неврастенической тахикардии важно определять частоту пульса у подростка во время сна. Звучность тонов сердца усиливается. При измерении давления крови определяются повышение систолического давления и кажущееся выраженное снижение диастолического — «бесконечный» II тон. Развивается «*утомленное сердце*», но, в отличие от взрослых, дистрофия миокарда, мерцательная аритмия и сердечная недостаточность редки. При тяжелом тиротоксикозе у старших подростков может быть

синдром полной гиподинамии с болями в сердце, одышкой, глухими тонами, систолическим шумом на верхушке сердца, тахикардией, но без признаков сердечной недостаточности (*Журова М.В., Натаров В.В., 1979; Левина Л.И., 1989*). Изредка у подростков наблюдаются аутоиммунные выпоты в перикард.

Дыхание обычно учащается. Могут быть аутоиммунные плевриты.

Явной патологии печени и почек обычно не возникает. Однако при тяжелом тиротоксикозе *может наблюдаться желтуха*, нарушения функциональных печеночных проб, что, по-видимому, является следствием *аутоиммунного гепатита (тиротоксического гепатита, по прежней терминологии)*. В моче может повышаться концентрация кальция.

У девушек возникают олигоменорея и вторичная аменорея, у юношей — снижаются либидо и потенция, иногда обнаруживается гинекомастия, хотя развитие вторичных половых признаков удовлетворительное.

Рост может умеренно ускоряться, в среднем — на 1-1,5 года, но в 15-16 лет эпифизарные щели уже отсутствуют, и кости запястья могут сочленяться.

**Осложнения.** *Тиротоксический криз* — кульминация всех симптомов болезни. При нем отмечаются гиперпиретическая лихорадка (40° С и более), тахикардия (до 200 уд./мин), асфиксия и мерцательная аритмия, крайняя агитация, беспокойство вплоть до психоза, спутанное сознание, тошнота, рвота, понос, полиурия, прогрессирующая дегидратация с потерей натрия, мышечная слабость, парезы, резкое расширение кожных сосудов, гипотензия, желтуха.

Итогом может быть *коллапс, кома, сердечная недостаточность и смерть*. Летальность, еще недавно превышавшая 70 %, даже в условиях современного лечения составляет пока около 20-25 %.

Кроме кризов, в исходе *базедовой болезни* могут развиваться желтуха, тетания (ее причина связана с избытком тирокальцитонина).

Длительная *офтальмопатия* может приводить к рубцовым аутоиммунным изменениям в ретробульбарной клетчатке и стать необратимой. Из-за постоянного тяжелого экзофтальма вследствие инфицирования глаза может образоваться бельмо.

Изредка тяжелые преходящие *пароксизмальные миоплегии* могут давать клинику *параличей и парезов*.

У девушек может быть *поздний пубертат, нарушения месячных и кистоз яичников*. От давления зоба на трахею может быть *рефлекторная бронхиальная астма*.

Может развиваться *пониженная толерантность к углеводам* и даже — *симптоматический сахарный*

диабет, которому по выздоровлении от диффузного токсического зоба свойственно исчезать.

**Классификация.** Диффузный токсический зоб классифицируется по степени увеличения щитовидной железы (см. Эутиреоидный зоб подростков) и по тяжести тиротоксикоза: легкий средней тяжести и тяжелый.

Критерии тяжести тиротоксикоза — степень повышения основного обмена, потери веса, тахикардии (при оценке пульса у подростков надо иметь в виду его возрастные нормативы), а также выраженность офтальмопатии.

При легкой степени тяжести пульс — до 100 уд/мин, потеря веса — до 20 % от исходной, основной обмен повышен до +30 %, офтальмопатии нет.

При средней степени тяжести — пульс учащается до 130 уд/мин, потеря веса достигает 30 %, основной обмен + 60 %, выражены глазные симптомы и признаки офтальмопатии.

При тяжелой степени все показатели максимально выражены.

**Диагностика.** Распознать типичный диффузный токсический зоб не сложно. Легкие и стертые его формы требуют специальной диагностики.

При этом заболевании уровни  $T_3$  и  $T_4$  повышены, особенно  $T_4$ , а  $ТТГ$  — понижены. Следует помнить о том, что у детей и подростков уровни  $T_3$  и  $T_4$  в норме выше, чем у взрослых (см. Приложение). В крови обычно обнаруживается умеренно повышенное количество анти-тироидных (тиростимулирующих) аутоантител (к тирог-лобулину), и у большинства больных базедовой болезнью детей и подростков — также антитела к микросомальной фракции тироцитов (к пероксидазе тироцитов) в незначительных титрах.

Радионуклидное исследование щитовидной железы в возрасте до 20 лет специальным приказом

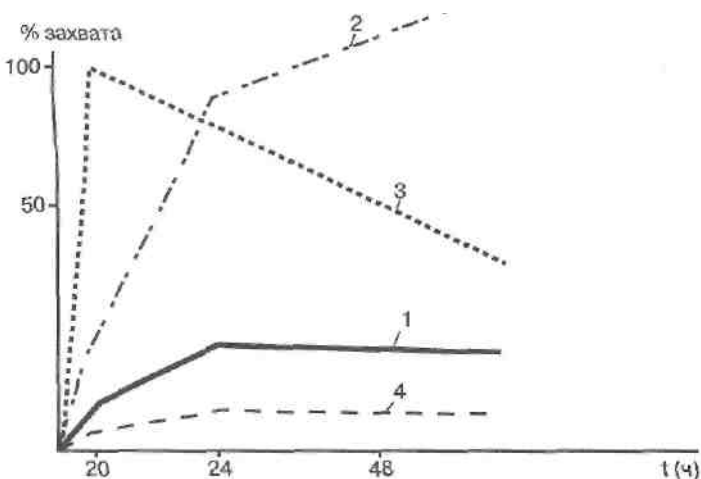


Рис. 59. Кривые поглощения радиоактивного йода при различной функции щитовидной железы. 1 — нормальная, 2 — при дефиците йода и при неврозах, 3 — при гипертиреозе, 4 — при гипотиреозе

Минздрава России (1983 г.) запрещено. Лишь в крайних случаях можно использовать короткоживущие изотопы йода ( $^{123}\text{I}$ ) или технеция ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ). При базедовой болезни имеются высокие цифры поглощения щитовидной железой тиротопных радионуклидов, в частности радиоiodа. Кривая поглощения имеет при этом «горбатый» вид (рис. 59). За месяц до исследования отменяют все йод- и бромсодержащие препараты и продукты нейрорептики, гормоны (перечень таких запрещенных лекарств и продуктов имеется в каждой радиодиагностической лаборатории). Йодсодержащие рентгено-контрастные препараты (урографин, верографин,

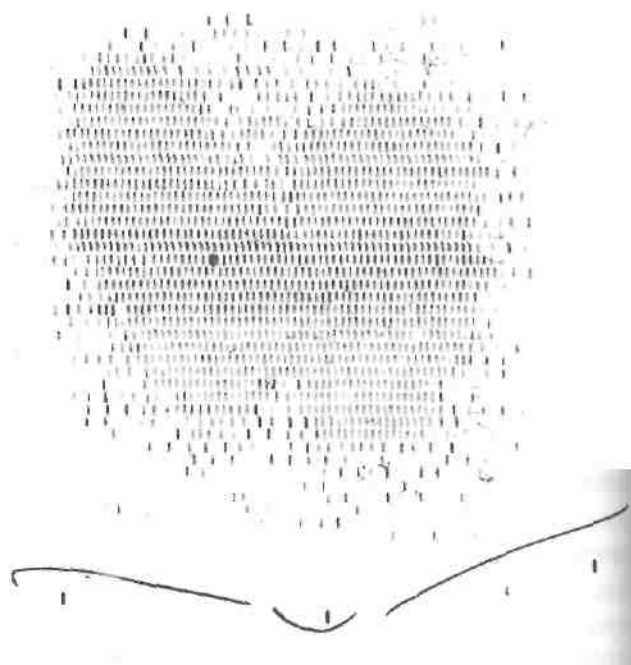


Рис. 60. Сканограмма щитовидной железы при диффузном токсическом зобе (собств. набл.)

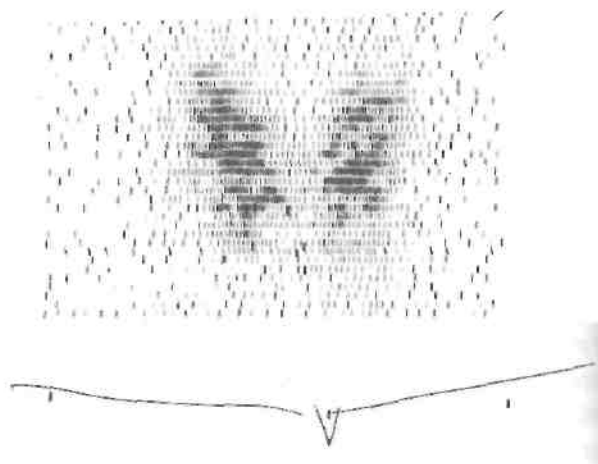


Рис. 61. Сканограмма щитовидной железы с узлами (собств. набл.)

йонагност и др.) могут исказить результаты ее радио-нуклидного исследования и заблокировать щитовидную железу на многие месяцы. При наличии в ней узлов можно проводить сканирование органа с радиотехнецием (см. рис. 60 и 61).

Точно оценить размеры щитовидной железы, ее плотность и наличие в ней узлов или кист позволяет ультрасонография (УЗИ).

Тепловидение при диффузном токсическом зобе выявляет в проекции железы однородную гипертемию вплоть до верхней трети шеи с превышением фоновой температуры на 1,5-3°C (рис. 87).

УЗИ сердца при базедовой болезни подростков нередко выявляет пролапс митрального клапана (Левина Л.И., 1989).

На ЭКГ обнаруживают снижение вольтажа, сглаженность и инверсию зубца Т, двугорбость и растянутость зубца Р без перегрузки желудочков. КРГ выявляет синдром гипердинамии или, при тяжелом течении, — даже полной гиподинамии (Жуковский М.А., 1995; Журова М.В., Натаров В.В., 1979; Левина Л.И., 1989).

Тенденция к росту минутного объема сердца (до 7-8 л/мин) — повод к повышению систолического артериального давления.

Холестерин крови вследствие действия тиреоидных гормонов падает обычно до 3,5-3 мм/л при нормальных значениях у здоровых подростков — 4,58 ± 0,3 мм/л (Строев Ю.И. с соавт., 1997).

На ранних стадиях болезни могут быть гипоальбуминемия и повышение уровней в1-и в2-глобулинов, что при умеренной лейкопении и лимфоцитозе указывает на иммунную природу заболевания. Изредка бывают анемия и даже панцитопения (помнить о возможном токсическом влиянии на кроветворение антигипертироидных препаратов — б-метилтиоурацила, пропилтиоурацила, мерказолила, тиамазола, тирозола и их аналогов!).

У части подростков с базедовой болезнью можно выявить гипергликемию, особенно при пробе с нагрузкой глюкозой.

Диагностическое значение имеет тест времени рефлекса ахиллова сухожилия, которое при диффузном токсическом зобе составляет менее 250 мс.

Критерии диагноза. Типичная клиника (зоб, глазные симптомы, похудание, тахикардия, потливость, тремор, раздражительность, повышение основного обмена, гипохолестеринемия с увеличением продукции как общих, так и свободных  $T_3$  и  $T_4$  (при нормальной или повышенной секреции ТТГ, наличие аутоантител к тироглобулину) позволяют диагностировать диффузный токсический зоб.

Субклинический гипертироз характеризуется нормальным содержанием тиреоидных гормонов при концентрации сывороточного ТТГ менее 0,1 мЕд/л.

В сомнительных случаях (только у подростков старше 20 лет) используют тест с подавлением функции щитовидной железы с помощью трийодтиронина (после функциональной пробы с поглощением радиоioda<sup>123</sup> в течение 7-8 дней дают трийодтиронин в дозе 75-100 мкг/сут, а затем пробу с поглощением радиоioda<sup>123</sup> повторяют). В норме после пробы с трийодтиронином поглощение щитовидной железой радиоioda<sup>123</sup> падает на 50 % и более, но при базедовой болезни эффект подавления функции щитовидной железы отсутствует. Это свидетельствует о том, что повышенный синтез  $T_3$  и  $T_4$  стимулирует не ТТГ, а тиростимулирующие антитела, на которые трийодтиронин влияния не оказывает.

Пример диагноза. Диффузный токсический зоб III степени. Тиротоксикоз средней степени тяжести. Умеренная тиротоксическая дистрофия миокарда. Предсердная экстрасистолия. Легкая аутоиммунная офтальмопатия.

**Дифференциальный диагноз.** Гипертироз как синдром может быть различного происхождения. Принципиально он может развиваться из-за повышения продукции тиреоидных гормонов в тироцитах (в ответ на иммунопатологические, гипоталамические и гипофизарные стимулы, а также — автономно), из-за деструкции щитовидной железы и повышенного высвобождения запасенных в тироцитах и коллоиде гормонов (при тиреоидитах) и, наконец, из-за введения экзогенных пищевых или лекарственных тиреоидных гормонов при их передозировке (ятрогенный).

В табл. 9 причины гипертироза, представляющие собой поле дифференциальной диагностики диффузного токсического зоба, расположены в порядке убывания их частоты.

Таблица 9

#### Этиология гипертироза

1.	Аутоиммунная стимуляция функции и роста железы (диффузный токсический зоб или болезнь фон Базедова) - 85 %
2.	Автономная гиперфункция (токсический мультинодулярный зоб - болезнь Платмера; токсическая фолликулярная аденома) - 5-7 %
3.	Деструкция железы при тиреоидитах (подострый лимфоцитарный тиреоидит, дебют хронического аутоиммунного тиреоидита Хасимото) - 5-7 %
4.	Иод-базедовизм (гипертироз у йод-дефицитных больных после лечения йодом)
5.	Ятрогенный и пищевой гипертироз
6.	Временный гипертироз новорожденных от матерей с болезнью фон Базедова
7.	Тиротропиномы гипофиза и других локализаций
8.	Гиперпродукция тиролиберина гипоталамуса (дефект сервомеханизмов)
9.	Дисгерминомы и струма яичника (эктопическая продукция гормонов)
10.	Гормонообразующая карцинома щитовидной железы (обычно- метастатическая)

В данном списке причины в позициях с 5-й по 10-ю характеризуются исключительной редкостью (вплоть до уникальных казуистических наблюдений) и суммарно составляют менее 1% всех случаев гипертироза.

Таким образом, учитывая все вышеизложенное, *диффузный токсический зоб* дифференцируют с *эутироидным зобом подростков*, *нейроциркуляторной дистонией*, *аутоиммунным тиреоидитом*, *подострым тиреоидитом де Кервена*, *автономной гиперфункцией щитовидной железы*, *миокардитом*. Иногда возникает необходимость исключать *туберкулез*.

При *эутироидном зобе подростков* в покое и во сне пульс нормальный, ладони чаще холодные и влажные, уровень  $T_3$  нормальный, а  $T_4$  — с тенденцией к снижению.

При *неврозах* обычны ипохондрические явления на астеническом фоне, рассеянность, страхи, все окрашено в грустные тона, жалобы множественные и непостоянные (к подросткам часто вызывают неотложную помощь на дом), тремор пальцев рук крупный, нет глазных симптомов,  $T_3$  и  $T_4$  — в норме, поглощение радиоiodа щитовидной железой — по невротическому типу.

При *аутоиммунном тиреоидите* щитовидная железа более плотная, часто с узлами, на ранних стадиях может быть гипертироз, в крови повышен титр анти-тироидных аутоантител (чаще антител к тиропероксидазе),  $T_4$  снижается, а ТТГ, напротив, повышается.

*Подострый тиреоидит* отличается болями в щитовидной железе, лихорадкой, лейкоцитозом, высокой СОЭ, потливостью и быстрым эффектом от преднизолона.

Для *миокардита* характерны острофазовые реакции со стороны крови, выраженная кардиальная симптоматика, явления сердечной недостаточности, нормальные уровни  $T_3$  и  $T_4$ . Однако точно оценить состояние сердца при *базедовой болезни* можно только после снятия тиротоксикоза, так как базедова болезнь не исключает возможности сопутствующего ревмокардита.

У подростков с *туберкулезом* нередко увеличивается щитовидная железа, поэтому подростку требуется полное фтизиатрическое обследование, включая иммунологическое. Иногда пробная терапия туберкулеза специфическими средствами (чаще всего у подростков с этой целью используется фтивазид) помогает уточнить характер патологии.

**Исходы заболевания и прогноз.** Прогноз при *диффузном токсическом зобе* благоприятный. Тиростатическая терапия у подростков дает более стойкое излечение *базедовой болезни*, чем у взрослых. У 60-70 %

подростков ее лечение приводит к ремиссии. При преждевременном прекращении лечения возникает обострение.

Серьезен в отношении прогноза *тиротоксический криз*.

При *базедовой болезни* может возникать *гипокальциемия с тетанией*, *чреватой ларингоспазмом и асфиксией*.

При неудачной операции на щитовидной железе может развиваться *гипотироз*, *гипопаратироз*, *парезы возвратного нерва с афонией*.

С возрастом появляется тенденция к формированию *артериальной гипертензии*.

Возможны *рецидивы диффузного токсического зоба*, под которыми понимают тиротоксикоз, повторно развивающийся не ранее чем через 2 года после достижения эутироза (при более раннем повторном возникновении тиротоксикоза его просто считают недолеченным).

**Лечение.** Лечение определяется возрастом пациента, тяжестью болезни и размерами зоба, наличием осложнений.

Подростки, больные *диффузным токсическим зобом*, в специальной диете не нуждаются, однако из диеты исключают кофе, острые и пряные блюда, продукты, богатые йодом (*морская капуста, фейхоа*), и ограничивают продукты, богатые тиронином (*сыр, шоколад*).

Больным *базедовой болезнью* подросткам нужно создать полный покой. Им рекомендуются *теплый душ, солено-хвойные ванны, обтирания теплой водой, утренняя гимнастика*.

Легкие формы заболевания можно лечить амбулаторно, но прочие — только в условиях эндокринологического стационара.

**Терапия** — консервативная и хирургическая.

Цель первой — нормализовать уровни  $T_3$  и  $T_4$  тиростатиками и оказать иммунодепрессивное воздействие на ткань щитовидной железы.

Чаще назначают производные имидазола — *мерказолил и его аналоги (тиамазол, тирозол, карбимазол, метимазол, неомерказол и др.)*, начиная с 30 мг в сутки и постепенно снижая дозу под контролем пульса, веса, уровня холестерина и показателей Г, и Г,

Достигнув эутироза, оставляют индивидуальную поддерживающую дозу *мерказолила* (чаще 10-15 мг в сутки) на 2-3 года, не более, так как есть данные о том, что длительная терапия мерказолилом и его аналогами способствует развитию рака щитовидной железы (Валдина Е. А., 2001; Котова Г. А., 1996).

При лечении необходим обязательный контроль за периферической кровью, так как все антитиреоидные средства — цитостатические, и у части подростков они могут вызывать серьезные *лейкопении*, *тромбоцитопении* и реже — *анемии*. Если число лейкоцитов падает ниже  $2,5 \times 10^9/\text{л}$ , лечение этими препаратами вообще прекращают. При лейкопении параллельно назначают *лейкоген*, *пентоксил*, *метацил*, *поливитамины*. При тяжелой панцитопении показано назначение глюкокортикоидов (*преднизолона*). Зобогенный эффект тиростатиков (увеличение размеров и уплотнение щитовидной железы) снижают одновременным назначением *левотироксина*, особенно при прогрессировании офтальмопатии.

Препараты *лития* (*литосан*, *лития карбонат*) ввиду их токсичности у подростков не используются. *Перхлорат калия* сейчас практически не применяется, хотя он менее токсичен, чем *мерказолил*.

Использование *радийода* в целях лечения диффузного токсического зоба у подростков в нашей стране обычно не приветствуется. Но за рубежом, в частности, в США<sup>131</sup> J применяют в лечении диффузного токсического зоба у детей и у подростков во многих педиатрических клиниках. Проведенные там эпидемиологические исследования показали, что при лечении тиротоксикоза у детей радиойодом риск бесплодия, лейкозов, рака щитовидной железы и наследуемых мутаций — ничтожен. Показаниями для использования радиойода являются тяжелые осложнения медикаментозного лечения базедовой болезни, рецидив тиротоксикоза после струмэктомии, невозможность или нежелание подростка лечиться обычными медикаментами (**Лавин Н.**, 1999).

*Препараты обычного йода использовать нежелательно, так как при диффузном токсическом зобе они не эффективны, и при этом возникает склонность к онкопатологии щитовидной железы.*

При офтальмопатии, доставляющей подростку неприятные ощущения в глазах (рези, боль, светобоязнь, ощущение «песка», покраснение конъюнктивы и склеры), можно использовать глазные капли с *дексаметазоном* или *гидрокортизоном*. Весьма полезный эффект оказывает ношение темных солнцезащитных очков.

Если офтальмопатия прогрессирует, то используют *цитостатики*, а также *иммунодепрессоры* (*глюкокортикоиды*), *плазмасорбцию*, при показаниях — *струмэктомию*. В редких случаях при безуспешности указанной терапии в целях сохранения зрения подростка используют крайнее средство — *лучевую терапию на область гипофиза*.

Для снятия симпатикотонических эффектов назначают *в-адреноблокаторы* (*анаприлин*, *обзидан*, *корданум*, *атенолол*, *эгилок*) под контролем частоты сердечных сокращений. В легких случаях диффузный токсический зоб можно лечить даже одними *в-адреноблокаторами*, которые, способствуя превращению *тироксина* в неактивную форму *трийодтиронина* (в *реверсивный ТЗ*), снижают титр тиростимулирующих аутоантител и повышают количество Т-супрессоров (CD8-положительных лимфоцитов), снижают токсический эффект *трийодтиронина* на сердце и на основной обмен.

Следует помнить о том, что (*β-адреноблокаторы*) противопоказаны подросткам с хроническим бронхитом и бронхиальной астмой, так как они вызывают бронхоспазм и могут спровоцировать приступ удушья. При этом влияние на бронхи как селективных, так и неселективных *В-адреноблокаторов* непредсказуемо. Если *в-адреноблокаторы* противопоказаны, можно воспользоваться *блокаторами кальциевых каналов* (*верапамил*, *нифедипин* и др.).

Если зоб при базедовой болезни большой, расположен загрудинно, имеет узлы, если возник рецидив тиротоксикоза или имеется непереносимость используемых тиростатиков (лейкопения ниже  $5,0 \times 10^9/\text{л}$ ), если зоб давит на окружающие органы (пищевод, трахея, возвратный нерв с афонией), то показано хирургическое лечение. *Ему обязательно должна предшествовать тиростатическая терапия до достижения состояния эутириоза.*

Перед операцией проводят подготовку *раствором Люголя* (по 30 капель на молоке 3 раза в день в течение 10 дней) в целях уменьшения кровенаполнения щитовидной железы и профилактики возможных осложнений во время хирургического вмешательства (кровотечение, тиротоксический криз из-за случайного попадания в кровь больших количеств тироидных гормонов из зоны операции).

Иногда при подготовке к операции в целях ускорения снятия тиротоксикоза используются *гемосорбция* и *плазмаферез*, устраняющие избыток тироидных гормонов (**Романчишен А.Ф.** с соавт., 2003).

Вообще в подростковой практике отношение к операциям на щитовидной железе очень сдержанное: резекция щитовидной железы у детей и подростков чревата развитием гипотироза. Однако один из ведущих хирургов-тироидологов **А.Ф. Романчишен** с соавт. (2003) отмечает высокие компенсаторные возможности молодого организма, когда зачастую даже несколько граммов оставленной тироидной ткани достаточно для выработки необходимого количества гормонов. Тем не



менее автор считает, что в таких случаях необходимо назначение тиреоидных гормонов с последующей постепенной их отменой под контролем уровня  $T_3$  и  $T_4$  в крови.

Щитовидную железу у подростков с *базедовой болезнью* лучше оперировать после 15-16 лет. *Операция выбора* - субтотальная резекция щитовидной железы (Валдина Е.А., 2001; Камардин Л.Н., Иванова Т.В., 1977).

При **тиротоксическом кризе** используют раствор Люголя, в котором йодид калия непременно должен быть заменен на йодид натрия (из-за опасности развития гиперкалиемии). Его вводят внутривенно по 100-250 капель в 1 л 5 % раствора глюкозы. Внутривенно каждые 8 часов можно вводить 5-10 мл 10 % йодида натрия. Раствор Люголя можно вводить в желудок через зонд и в клизме, или перорально по 30-40 капель 3 раза в сутки.

Сразу же дают мерказолил по 60-100 мг в сутки через зонд, а далее — по 10-20 мг 3 раза в день.

Избыток  $T_3$  и  $T_4$  можно также удалить из крови гемосорбцией, гемодиализом, плазмаферезом (Романчишен А.Ф. с соавт., 2003).

Показан увлажненный кислород.

Проводят регидратацию 2-3 л физиологического раствора с 5 % глюкозой внутривенно, целесообразно вводить гемодез, реополиглюкин.

Внутривенно вводят гидрокортизон (100 мг каждые 6-8 часов) или преднизолон (200-300 мг в сутки).

Вводят также сердечные гликозиды, кофеин, камфору. Хороший эффект дает введение контрикала (устраняет потливость, гиперкинезы, лихорадку и тахикардию). Гипертермию можно снизить пузырями со льдом, а также с помощью вентилятора.

Показаны витамины, антигистаминные препараты,  $\beta$ -адреноблокаторы.

При перевозбуждении назначают хлоралгидрат, барбитураты.

Питание — зондовое, при отсутствии рвоты показан шоколад.

Лечение криза занимает обычно 7-10 дней (Потемкин В.В., 1984; Старкова Н.Т., 1989).

Санаторно-курортное лечение до снятия тиротоксикоза не показано, но по достижении эутириоза подростков можно направить в любое время года в местные санатории, а в южные — только с октября по май.

**Профилактика.** Большую роль играет предупреждение инфекций, в частности, гриппа, но особенно — иерсиниозов, передающихся, как известно, фекально-оральным путём и через грызунов.

Следует учитывать роль стрессов, избыточной инсоляции (солариум!), воздействия любых излучений

(особенно при соответствующей наследственности).

Профилактика тиротоксического криза достигается строгой антигипертиреозной терапией, предупреждением психотравм, назначением перед операцией раствора Люголя, исключением лишней травматизации щитовидной железы в процессе операций, санацией очагов оральной инфекции (зубы, миндалины!).

**Диспансеризация.** Диспансерная группа — Д-3.

Больные наблюдаются районным эндокринологом 2 раза в месяц при амбулаторном лечении и 1 раз в месяц — после выписки из стационара, а после устранения тиротоксикоза — 1 раз в квартал).

Подросткам проводят термометрию, подсчет пульса, измерение артериального давления и размера шеи, анализ периферической крови, определение уровней холестерина и глюкозы. По показаниям исследуют тиреоидные гормоны (более информативны — свободные  $T_3$  и  $T_4$ ).

Подростки с базедовой болезнью 2 раза в год должны осматриваться психоневрологом, ЛОР-врачом, стоматологом.

Критерием эффективности лечения являются нормализация размеров щитовидной железы, пульса, артериального давления, массы тела. Снятие с учета — через 3 года эутириоза или через 2 года после удачной операции.

**Вопросы экспертизы.** Группы здоровья — 4 или 5 в зависимости от тяжести диффузного токсического зоба.

При легком течении заболевания целесообразна утренняя гимнастика, при других формах — ЛФК.

Работающие подростки освобождаются от тяжелого труда, ночных смен, дежурств, им запрещено совмещать учебу с работой.

Противопоказана работа с любыми излучениями, в физиотерапевтических кабинетах, с мониторами старой конструкции (без жидкокристаллических экранов), в накуранных помещениях.

При наличии тиротоксикоза подростка необходимо освободить от школьных экзаменов, по достижении эутириоза вопрос решается индивидуально.

Определение годности к службе в армии проводится только после лечения тиростатиками в условиях стационара. При тяжелом тиротоксикозе и при больших размерах зоба они к призыву и к службе в армии не годны. При средней степени тяжести — ограниченно годны после эффективного лечения. При легком заболевании вопрос решается индивидуально. После операции дается отсрочка от призыва на 6 месяцев. К поступлению в кадетские корпуса и в военно-учебные заведения не годны.

## НОВООБРАЗОВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В щитовидной железе могут возникать местные и существовать метастатические неопластические клоны.

В большинстве случаев это — доброкачественные *аденомы*. Менее одного процента всех узловых поражений щитовидной железы составляют злокачественные *карциномы*. Опухолевые узловые ее поражения — обычно одиночные. «Холодные» на сканограммах, то есть малоактивно захватывающие йод, они могут принадлежать как к аденомам (90%), так и к карциномам (10%). Однако сканографически «горячие» узлы, то есть с повышенным уровнем абсорбции радиоiodа или радиотехнеция — относятся, как правило, к доброкачественным. Карциномы железы образуются *de novo*, а не за счёт гипотетической малигнизации аденом.

Этиологию и патогенез рака щитовидной железы связывают в основном с радиационным воздействием. Повышение частоты рака данной локализации отмечено при ятрогенном и профессиональном облучении головы и шеи, у лиц, пострадавших от атомных бомбардировок в Японии, жертв ядерных испытаний на Маршалловых островах и аварии на Чернобыльской АЭС. Так, у «хибакуся» — лиц, переживших атомную бомбардировку — в анамнезе частота тироидных карцином составила 7-10% на протяжении 40 лет. После аварии на Чернобыльской АЭС в республике Беларусь и в Брянской области отмечено увеличение заболеваемости раком щитовидной железы среди детей и подростков — в 50 раз (**Романчишен А.Ф., Гостимский А.В., 1994**).

В эпоху всеобщего невежества в вопросах радиационной гигиены у детей широко практиковалось лучевое лечение угрей, аденоидов, гиперплазии миндалин, грибковых поражений волосистой части головы. Почти каждый десятый из пролеченных таким образом пациентов развил в дальнейшем — часто *в подростковом периоде* — злокачественные новообразования щитовидной железы. Неосторожное применение радиотерапии — одна из самых больших ошибок в медицине XX столетия.

Существует представление о том, что опухолям щитовидной железы и лимфомам способствует наличие нодулярных форм зоба и аутоиммунного тиреоидита Хасимото (**Чандрасома П., Тейлор К., 1998**). Однако роль аутоиммунного тиреоидита в канцерогенезе щитовидной железы не убедительна. Так, **А.Ф. Романчишен и Д.И. Василевский (2002)** при хирургическом лечении 155 больных с хроническим тироид-

дитом пришли к мнению об относительной редкости сочетания любых форм рака или неходжкинских лимфом с аутоиммунным тиреоидитом — всего у 3,9 % оперированных. Это позволило им предположить, что встречающаяся у больных злокачественными новообразованиями очаговая лимфоплазмочитарная инфильтрация тироидной паренхимы в большинстве случаев обусловлена не иммунологическим ответом на опухолевые антигены, а аутоиммунным тиреоидитом. Ниже приводятся данные об аденомах, а затем — о карциномах щитовидной железы у подростков.

## ТОКСИЧЕСКАЯ АДЕНОМА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Определение.** Токсическая аденома щитовидной железы — доброкачественная опухоль щитовидной железы, продуцирующая *автономно от влияния гипопиза или антител* тироидные гормоны и протекающая с клиникой тиротоксикоза.

Синонимы: тиротоксическая аденома, при многоузловом характере щитовидной железы — токсический мультинодулярный зоб (болезнь Пламмера).

**Распространенность.** Токсическая аденома у подростков встречается редко, составляя 3,4 % от всех операций на щитовидной железе (**Камардин Л.Н., Иванова Т.В., 1977**). У девушек встречается в 3-5 раз чаще, чем у юношей.

**Этиология и патогенез.** Токсическая аденома имеет неопластическое происхождение.

Доброкачественные *аденомы щитовидной железы* представляют собой чаще всего одиночные, небольшие по размеру (обычно, до 4 см в диаметре) узлы. Большая их часть сохраняет фолликулярную структуру (*фолликулярные аденомы*), некоторые образуют пальцеобразные или сосочковые скопления клеток (*папиллярные аденомы*). Небольшой процент аденом представлен *В-клетками Хюртля-Аскенази*.

Аденомы обязательно инкапсулированы, но не инфильтрируют окружающую тироидную ткань, а сдавливают её.

Аденомы щитовидной железы растут медленно, достигая в конце концов стабильного размера.

В большинстве клетки аденом щитовидной железы *менее функционально активны, чем нормальные тироциты*. Встречаются, однако, и редкие аденомы — *токсические*, способные активно производить тироидные гормоны, будучи совершенно автономными или слабо зависящими от *ТТГ*. Они способны вызывать и вызывают гипертироз.

В 80 % случаев токсическая аденома развивается первично — в нормальной щитовидной железе. В первую очередь ее развитию способствуют разнообразные

мутагенные факторы, а кроме того — инфекции, травмы, эндокринные нарушения в периоде пубертата.

Токсическая аденома развивается независимо от гипоталамуса и гипофиза—автономно, причём ее гормональная активность значительно подавляет продукцию *ТТГ* и *тиролиберина* в гипоталамо-гипофизарном нейросекреторном комплексе.

Токсическая аденома локализуется чаще в одной доле, реже — в перешейке и достигает 6 см в диаметре и 50 г весом.

Множественные токсические аденомы редки и носят характер микроаденом (*болезнь Пламмера*).

Токсическая аденома продуцирует преимущественно *трийодтиронин* (*лиотиронин*,  $T_3$ ), что и определяет клинику заболевания. Чем больше секретруется *трийодтиронина*, тем сильнее подавляется секреция *ТТГ* (часто до неопределяемых значений, фактически — до нуля!). При этом противоположная доля щитовидной железы может находиться в состоянии функциональной атрофии.

Заболевание развивается медленно, годами. В 1/3 случаев токсической аденомы возникает выраженный тиротоксикоз с преобладанием симптомов со стороны поперечно-полосатой мускулатуры, включая значительное поражение сердечной мышцы, так как *трийодтиронин* имеет к ней большое сродство.

Остальные аспекты патогенеза гипертириоза при токсической аденоме в большинстве своем совпадают с вышеизложенными (см. — Диффузный токсический зоб).

**Клиника.** Подростки с активной токсической аденомой жалуются на общую и мышечную слабость, чувство жара, частый стул (до поносов), сердцебиения и перебои в сердце.

Тиротоксикоз при токсической аденоме щитовидной железы может быть различным: от легкого — до выраженного. При выраженном тиротоксикозе — клиника достаточно для него типичная: может быть заметное похудение, тахикардия, тремор пальцев рук, потливость, мышечная слабость, плаксивость.

Выглядит больной подросток утомленным (своеобразный томный вид). Кожа у него нежная, теплая. Ладони горячие, влажные. По вечерам может выявляться малая субфебрильная температура. Наблюдается отчетливый тремор пальцев рук (симптом Шарко-Мари). **Никогда не бывает экзофтальма**, но при развитии тиротоксикоза появляется нарушение конвергенции глаз — симптом Мёбиуса, а иногда — симптом Грефе.

Вообще в клинике токсической аденомы щитовидной железы лидирует тахикардия. Под влиянием ток-

сического уровня в крови *трийодтиронина* часто возникают нарушения ритма сердца — пароксизмальная тахикардия, но особенно — мерцательная аритмия, которая нередко является первым симптомом токсической аденомы и при других признаках тиротоксикоза считается чуть ли не патогномоничным ее симптомом.

Пальпацией в одной из долей щитовидной железы можно определить безболезненный, округлый, мягко-эластический подвижный узел.

Из-за свойственных токсической аденоме быстрых изменений уровня секреторной активности опухоли бывает атипичное течение гипертириоза: в несколько дней гипертириоз может сменяться эутириозом — периодом «ремиссии» непредсказуемой продолжительности, а затем вновь наступает гипертириоз.

Токсическая аденома часто протекает скрытно, так как может иметь длительный латентный период. Поэтому у подростков в случаях периодического возникновения пароксизмов тахикардии или мерцательной тахикардии на фоне кажущегося здоровья должно возникать обоснованное подозрение на токсическую аденому щитовидной железы.

Нередко клиника и лабораторные показатели не совпадают.

Иногда клиника токсической аденомы напоминает клинику нейроциркуляторной дистонии по смешанному типу.

**Осложнения.** Влияние избытка *трийодтиронина* на I миокард приводит к миокардиодистрофии, аритмии (весьма патогномонична — мерцательная тахикардия!), сердечной недостаточности с одышкой и иногда даже с отеками нижних конечностей. Обменными нарушениями (по традиционной терминологии — «дистрофиям») подвергаются и другие внутренние органы.

**Классификация.** Может быть две формы токсической аденомы: тиротоксическая (типичная) и асимптоматическая (латентная).

Течение может быть волнообразным и диссоциированным, когда клиника и лабораторные данные расходятся.

**Диагностика.** Случаи непонятной тахикардии и необъяснимого похудения у подростка вызывают подозрение на токсическую аденому. Если при этом в щитовидной железе обнаруживается узел, то токсическая аденома более вероятна. Она нередко выявляется случайно.

В области узла щитовидной железы тепловидение обнаруживает гипертермию с перепадом температур между симметричными точками до 2°C.

В крови преобладает высокий уровень  $T_3$ , при этом  $T_4$  может быть нормальным. *ТТГ* падает до нуля. При

**токсической аденоме в крови не обнаруживают тиреостимулирующих аутоантител.** Основной обмен повышается умеренно (до + 20 %), но поглощение радиойода щитовидной железой протекает по тиротоксическому типу.

На радионуклидных сканограммах «эгоцентричность» токсической аденомы проявляется в виде «горячего» узла при интактной картине остальной паренхимы щитовидной железы.

**Критерии диагноза.** Выраженный тиротоксикоз без экзофтальма подозрителен на токсическую аденому щитовидной железы (экзофтальм характерен для диффузного токсического зоба).

Высокий уровень  $T_3$  со значительным снижением ИГ и отсутствием антитиреоидных аутоантител, поглощение щитовидной железой радиойода по гипертиреоидному типу с отсутствием реакции  $ТТГ$  на пробу с тиротропином и с отсутствием эффекта подавления функции щитовидной железы с помощью трийодтиронина, «горячий» узел на сканограмме — все эти признаки достаточно типичны для токсической аденомы.

Аденомы менее 1 см в диаметре пальпируются обычно с трудом. В таких случаях в поиске токсической аденомы помогает ультрасонография (УЗИ) щитовидной железы.

**Пример диагноза.** Токсическая аденома правой доли щитовидной железы. Тиротоксикоз III ст. тяжести. Тиротоксическая дистрофия миокарда. Пароксизм мерцательной тахикардии от ... числа. НК 0.

**Дифференциальный диагноз.** Одиночный узел в щитовидной железе у подростка всегда требует исключения рака щитовидной железы.

Отсутствие клиники гипертироза, «холодный» характер узла на сканограмме щитовидной железы и «горячий» узел — на термограмме, нормальные уровни  $T_3$ ,  $T_4$  и  $ТТГ$  подозрительны на рак щитовидной железы, так как у подростков выраженной клиники рака такой локализации может не быть. В то же время имеются наблюдения тиротоксических аденокарцином, когда токсическая аденома щитовидной железы содержит элементы ее папиллярного или фолликулярного рака, который может захватывать радиойод и продуцировать  $T_3$  и  $T_4$ .

От диффузного токсического зоба токсическая аденома отличается наличием, как правило, одиночного узла в нормальной окружающей паренхиме. При нелеченной базедовой болезни всегда есть элементы офтальмопатии с экзофтальмом, повышены уровни  $T_4$  и  $T_3$  в крови обнаруживаются антитела к тироглобулину.

Стоит учесть, что в щитовидной железе встречаются и нетиреоидные доброкачественные опухоли (липомы, гемангиомы, тератомы), а также различные огухолеподобные кисты.

В сомнительных случаях при наличии неясного происхождения узла щитовидной железы применяют его тонкоигольную биопсию, что помогает не только в распознавании патологии щитовидной железы, но в ряде случаев может выявить гемобластозы.

УЗИ позволяет отличить узлы щитовидной железы от кист. По нашим данным (Строев Ю.И. с соавт., 1998), кисты щитовидной железы обнаруживаются при ультрасонографических исследованиях преимущественно у подростков и лиц молодого возраста.

В отношении кист щитовидной железы у подростков должна быть особая бдительность с точки зрения возможной их трансформации в рак.

Сама по себе токсическая аденома щитовидной железы крайне редко эволюционирует в рак.

**Исходы заболевания и прогноз.** При своевременном удалении токсической аденомы щитовидной железы прогноз благоприятный.

После операции возможен гипотироз, исчезающий по мере активации оставшейся (прежде «подавленной» токсической аденомой) части щитовидной железы. Через месяц после операции функция щитовидной железы обычно нормализуется.

В многоузловых зобах (болезнь Пламмера) после операции возможны рецидивы токсической аденомы.

Операция может омрачиться парезом возвратного нерва или тетанией — гипопаратирозом.

Резкое увеличение и болезненность аденоматозного узла чаще всего представляет не малигнизацию, а результат внутриузловое кровоизлияние.

**Лечение.** При токсической аденоме возбуждающая диета не желательна (кофе, пряности, острые блюда), но она должна быть богатой белками и витаминами. Углеводами злоупотреблять не следует. Традиционная терапия тиростатиками, как при базедовой болезни, у подростков с токсической аденомой не эффективна.

**Тиростатики (мерказолил и его аналоги)** применяют лишь в процессе подготовки к операции, которую производят сразу же по достижении эутироза. При непереносимости тиростатиков избыток  $T_3$  и  $T_4$  удаляют гемосорбцией или с помощью плазмафереза. При аритмиях показаны *в-адреноблокаторы, кардиотрофики* (рибоксин, панангин, витамины), антиоксиданты, малые дозы *сердечных гликозидов*.

При легком тиротоксикозе в подготовке к операции *ограничиваются назначением раствора Люголя* (в течение 10 дней по 30 капель 3 раза с молоком).

Операция выбора — резекция доли, где локализуется токсическая аденома. При подозрении на рак щитовидной железы производят лобэктомии щитовидной

железы (Валдина Е.А., 2001; Камардин Л.Н., Иванова Т.В., 1977).

**Профилактика.** Специальные меры по предупреждению токсической аденомы как доброкачественной опухоли неизвестны и должны сводиться к общей профилактике новообразований и зобов.

Играет роль предупреждение случаев локального облучения щитовидной железы, например, при лечении болезни Ходжкина — лимфогранулематоза.

Важна профилактика вирусных инфекций. По возможности следует избегать воздействия на организм подростка химических мутагенов (например, интеркалирующих агентов, формалина, нитратов и нитритов, нитрозаминов, иприта, цитостатиков).

**Диспансеризация.** Диспансерная группа — Д-3.

После хирургического удаления аденомы подросток нуждается в наблюдении эндокринологом 1 раз в месяц в течение полугода, затем — 2 раза в год. При этом проводят измерение пульса, АД, температуры, проводят клинические анализы крови и мочи, определяют уровень холестерина в сыворотке крови, а по показаниям — концентрации  $T_3$ ,  $T_4$  и  $ТТГ$ .

При нормализации веса, самочувствия и в отсутствие послеоперационных осложнений (повреждение возвратного нерва с афонией, гипопаратироз) подростка через 3 года можно снять с диспансерного учета.

**Вопросы экспертизы.** Группа здоровья — 3. Показана ЛФК.

Через 3 года после успешной операции — удалении токсической аденомы — подростки считаются практически здоровыми.

Подросткам с токсической аденомой противопоказана работа в физиотерапевтических кабинетах, в соляриях, работа с ионизирующими излучениями и в СВЧ-поле. Им нельзя загорать.

От экзаменов они могут не освобождаться.

При подозрении на токсическую аденому показана обязательная госпитализация.

После оперативного лечения такие подростки к военной службе временно не годны. До операции наличие токсической аденомы дает право на отсрочку от призыва в армию на 6 месяцев (в том числе и для желающих проходить военную службу по контракту) с рекомендацией оперативного лечения и последующим медицинским переосвидетельствованием в эндокринном стационаре.

## РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Определение.** Рак щитовидной железы — злокачественное новообразование щитовидной железы эпителиального происхождения.

**Распространенность.** Рак щитовидной железы — самое частое злокачественное заболевание подростков и составляет до 10 % от общей пораженности раком щитовидной железы в популяции. После аварии на Чернобыльской АЭС частота рака щитовидной железы возросла в Беларуси в 22 раза, а по данным на 1994 год — в 50 раз (Валдина Е.А., 2001; Роздильский СИ, с соавт., 1992). Рак щитовидной железы встречается чаще у девушек (особенно — медуллярный). По данным Е.А. Валдиной (2001), среди больных медуллярным раком щитовидной железы лица в возрасте до 20 лет составили 5,1 %.

**Этиология и патогенез.** Выше, в предисловии к разделам, посвященным опухолям щитовидной железы, уже шла речь об этиологии новообразований данного органа и в том числе — карцином.

Добавим, что рак щитовидной железы обычно возникает на фоне узлового, с склонностью к гипотирозу, зоба, причем чаще — в эндемических по зобу местностях (США, Канада, горные районы Японии). Внешнее облучение и инкорпорация радионуклидов для щитовидной железы одинаково канцерогенны (рост ее пораженности раком отмечен и после бомбардировки Хиросимы и Нагасаки, и после аварии на Чернобыльской АЭС).

Рентгенотерапия детей по поводу аденоидов и гипертрофии небной миндалины привела в США через 20-25 лет к росту частоты рака щитовидной железы у облученных в 15 раз! У 6-7 % детей после лучевого лечения лимфогранулематоза возникает рак щитовидной железы. У детей и подростков опасны даже диагностические дозы радиойода.

Любые ростовые стимуляторы щитовидной железы, включая высокий уровень ТТГ или ростостимулирующих аутоантител (при эндемическом зобе и при базедовой болезни, соответственно), способствуют появлению карцином щитовидной железы, хотя и не являются их главными причинными факторами. Они создают фон, на котором действуют мутагены, приводящие к соматическим мутациям и к малигнизации клеток щитовидной железы.

По своей структуре и происхождению карциномы щитовидной железы, составляющие около 1% от всех раковых поражений, делятся на 4 формы.

1. **Папиллярный рак (75-85%).** Это наиболее частая форма карциноматозного тироидного поражения, особенно в подростковом возрасте и в молодости. Характерно образование сосочков из атипичных малигнизированных клеток, ядра которых крупны и содержат настолько нежный хроматин, что кажутся пустыми и прозрачными. Патологоанатомы со своеобразным

мрачным юмором называют этот признак «*глазком сиротки Энни*» по имени героини одного из популярнейших бродвейских мюзиклов (Берне Д., Кумар В., 1997). В опухоли обнаруживают также концентрические кальцификаты — псаммоматозные тельца. Механизмы малигнизации при данной форме рака связаны с перемещением протоонкогена RET в хромосоме 10, кодирующего ростовой рецептор, в связи с чем этот ген гиперэкспрессируется на новом месте и формируется онкобелок РТС, характерный для клеток папиллярного тироидного рака. Опухоль **не** образует гормонов, она метастазирует чаще в региональные лимфоузлы, реже — гематогенным путем — в легкие. Прогноз более благоприятен, чем при иных формах тироидного рака, с вероятностью 10-летнего выживания — 85 %.

2. *Фолликулярный рак* (частота — до 20%). Данная форма поражает пациентов более старшего возраста и учащается в районах с эндемическим йодным дефицитом. Ткань опухоли образует небольшие фолликулы. В ней часто присутствуют в избытке клетки Хюртля. Хорошо дифференцированные опухоли этого класса могут стимулировать ТТГ и приводить к гипертирозу. В то же время им свойственны гораздо более частые гематогенные метастазы, чем предыдущей форме рака. И папиллярную, и фолликулярную аденокарциномы относят к дифференцированному раку щитовидной железы.

3. *Медулярный рак* (частота — 5%) представляет собой *нейроэндокринную апудому* из *С-клеток* щитовидной железы. Эти опухоли секретируют тирокальцитонин, а иногда — и другие гормоны (ВИП, серотонин, соматостатин, реже — *АКТГ* и пролактин). Они вызваны соматической мутацией или генеративной мутацией протоонкогена RET. В случае генеративной мутации медулярный рак у молодых больных, подростков и даже детей может входить в структуру синдрома MEN 1а или 1в (см. выше) и быть наследственным. Но в 20 % случаев он протекает изолированно, тогда опухоль поражает в основном пожилых пациентов. Особенностью морфологии опухоли являются часто ее мультицентрический характер и отложение в ней эндокринного амилоида. Гиперсекреция тирокальцитонина уравнивается системой регуляции кальциевого гомеостаза и протекает без особых симптомов. Гиперпродукция ВИП в опухоли может приводить к поносам. Медулярный рак в структуре MEN-синдрома протекает агрессивно, метастазирует гематогенно, и более половины больных умирает в течение 5 лет. Но изолированная медулярная карцинома имеет значительно лучший прогноз. Ниже

имеется дополнительная информация об апудомах, в том числе щитовидной железы, обуславливающих у подростков гиперпродукцию тирокальцитонина.

4. *Недифференцированные анапластические карциномы* щитовидной железы (менее 5%), особенно их гигантоклеточная разновидность, представляют одну из опаснейших и самых агрессивно растущих опухолей человека. Из-за быстрой инфильтрации соседних тканей и отдаленных метастазов смерть больного наступает в пределах 1 года с момента диагноза.

В щитовидной железе возможно развитие лимфом, сарком (которые, в отличие от карцином, не экспрессируют белка *кератина* и не имеют кератиновых промежуточных филаментов), метастатических опухолей трахеи и пищевода. Но все подобные случаи, за исключением лимфом, у подростков — исключительно редки.

Стоит отметить, что недифференцированный рак щитовидной железы (гигантоклеточный, солидный рак Лангханса, рак из В-клеток Аскенази-Хюртля), по сравнению с дифференцированными его формами, у подростков встречается редко.

Первичный очаг может быть микроскопическим, тогда клинические проявления рака щитовидной железы дают не сама опухоль, а ее регионарные метастазы. Морфология и гистогенез рака щитовидной железы определяют у подростков особенности его клиники, роста и метастазов.

*Клиника.* Анамнез при раке щитовидной железы у подростков короче, чем у взрослых, но течение медленное, особенно при дифференцированном раке. Часто нераспознанный при жизни рак щитовидной железы — находка при аутопсии.

Дифференцированный рак щитовидной железы бывает вообще бессимптомным, за исключением узла в щитовидной железе, что больше волнует родителей подростка, чем его самого.

Нередко узел впервые находят при профосмотрах, на призывных медицинских комиссиях в райвоенкоматах. Жалоб обычно нет, если опухоль не давит на соседние органы.

Один из важных симптомов — осиплость голоса.

Функция щитовидной железы обычно не страдает, так как даже большие карциномы не дают гипотироза, скорее бывает гипертироз.

Чаще имеется симптоматика узлового нетоксического зоба.

Медулярный рак как апудома, напротив, может вызывать клинику в виде упорной диареи (гиперсекреция вазоактивного интестинального полипептида и серотонина). Частое его сочетание с другими эндокрин-

ными опухолями (MEN-синдромы) может наслаиваться на клинику рака симптомы феохромоцитомы, гиперпаратироза, нейрофиброматоза, гиперкортицизма, несахарного диабета. Ранними признаками могут быть метастазы (в легкие, кости, печень, мозг).

Нередко первым симптомом рака щитовидной железы являются увеличенные шейные лимфоузлы, а также легочные инфильтраты.

**Осложнения.** В отдельных случаях рак щитовидной железы имеет крайне злокачественное течение.

Всегда есть опасность распространения онкологического процесса.

Давление опухоли на трахею, пищевод, возвратный нерв приводит к асфиксии, дисфагии, афонии.

Прорастание рака в трахею и пищевод может дать кровохаркание и пищеводное кровотечение.

**Классификация.** Различают дифференцированный папиллярный и фолликулярный, недифференцированный и медулярный раки щитовидной железы.

По классификации NTM (ВОЗ), оценивают первичную опухоль по размеру, состоянию регионарных лимфоузлов, отдаленным метастазам и стадиям процесса.

Все случаи недифференцированного рака щитовидной железы сразу относят к четвертой, последней, стадии.

Редкий у подростков медулярный рак щитовидной железы, относящийся к патологии АПУД-системы, может наблюдаться в структуре множественных эндокринных неопластических синдромов (MEN-синдромы, см. выше). Среди них выделяют:

- синдром MEN-IIa (синдром Сиппла) — сочетание рака щитовидной железы с феохромоцитомой и аденомой паращитовидных желез;
- синдром MEN-IIb — рак щитовидной железы в сочетании с множественными невриномами, нейрофиброматозом Реклингхаузена, несахарным диабетом и др.;
- синдром MEN-I (синдром Вермера) — сочетание рака щитовидной железы с аденомой гипофиза.

**Диагностика.** Медленное развитие рака щитовидной железы — причина поздней его диагностики.

Важен предшествующий лучевой анамнез (в таких случаях риск рака щитовидной железы в 2 раза выше, если облучение произошло до 18-летнего возраста).

Важны симптомы роста опухоли и ее метастазов. Обнаружение сочетанного поражения щитовидной железы и лимфоузлов весьма подозрительно на рак щитовидной железы.

Половина детей и подростков с одиночным узлом щитовидной железы имеют рак этого органа.

Для диагноза важны дефигурация шеи, осиплость голоса, расстройство дыхания или глотания. Температура тела, периферическая кровь, уровни  $T_3$  и  $T_4$  обычно нормальные. В диагностике медулярного рака играют роль гиперсекреция *тирокальцитонина, серотонина, простагландинов*.

Тепловидение в выявлении рака щитовидной железы помогает в 50 % случаев, но в выявлении его метастазов тепловидение оказывается более информативным и важным (Валдина Е.А., 2001). Так, в начальном периоде развития рецидива этого рака рентгенография органов шеи и средостения, а также ультрасонография не решают проблемы ранней диагностики. В то же время термографическое изображение при раке щитовидной железы характеризуется появлением очага гипертермии в проекции пальпируемого узла. Очаг гипертермии выглядит или как «горячее» пятно, или как увеличенная в размерах зона гипертермии. Ее границы бывают как четкими, ясными, так и размытыми, зигзагообразными. Аномальная зона гипертермии либо перекрывает размеры пальпируемого узла, либо значительно распространяется за его пределы, занимая в этом случае всю поверхность шеи. Основным термографическим признаком рецидива рака щитовидной железы является появление очага гипертермии в зоне, где была удалена ткань щитовидной железы. Метастазы опухоли в лимфоузлы шеи и верхнего средостения термографически позитивны, они имеют вид очагов усиленного инфракрасного излучения вдоль грудинно-ключично-сосцевидной мышцы, над проекцией гортани и трахеи, что обусловлено гормональной зависимостью метастазов рака щитовидной железы. Чрезвычайно важной является возможность тепловизионной диагностики загрудинных метастазов рака. Последние имеют вид зон яркого свечения в проекции переднего верхнего средостения, распространяющихся в надключичные области (Мельникова В.П. с соавт., 1996).

Лимфоузлы из области сосудисто-нервного пучка являются «сторожевыми» для дифференцированных карцином щитовидной железы. Опухолевые клетки в них встречаются у 89,8 % больных с метастазами в лимфоузлы (Липская Е.В., Романчишен А.Ф., 2003).

В распознавании метастазов рака щитовидной железы вынужденно используют, конечно, и более вредные для здоровья подростка рентгеновские методы исследования легких.

Ангиографию, тироидлимфографию, пневмотирографию у подростков применять не рекомендуется.

В выявлении метастазов рака щитовидной железы, поглощающих радиойод, важная диагностическая роль принадлежит радионуклидному сканированию грудной клетки больного подростка.

Ценна пункционная биопсия подозрительных новообразований щитовидной железы.

Следует помнить о том, что кисты щитовидной железы у подростков являются угрозой по трансформации их в рак щитовидной железы.

**Критерии диагноза.** Лучевой анамнез, патология щитовидной железы с лимфаденопатией, симптомы компрессии пищевода, трахеи, осиплость голоса, инфильтраты в легких, неблагоприятная наследственность по медуллярному раку щитовидной железы, радионуклидное сканирование, обнаруживающее отдаленные метастазы, а также выявляемые с помощью ультрасонографии кисты щитовидной железы — важные признаки, подозрительные на рак щитовидной железы.

Наличие в щитовидной железе подростка плотного одиночного узла всегда подозрительно на рак щитовидной железы.

Определение тирокальцитонина в сыворотке крови является «самым чувствительным и удивительно специфичным методом в диагностике медуллярного рака щитовидной железы» (Валдина Е.А., 2001). Поэтому при продолжительной диарее неясного генеза всех подростков нужно исследовать на тирокальцитонин, серотонин и вазоактивный интестинальный полипептид, уровень которого резко повышается после введения солей кальция или пентагастрина (*специфический тест для выявления медуллярного рака щитовидной железы*).

**Примеры диагноза.** 1. Фолликулярный рак щитовидной железы. Метастазы в регионарные лимфоузлы шеи и в правое легкое.

2. Медуллярный рак щитовидной железы. Синдром Сиппла (феохромоцитома, аденома паращитовидных желез). Артериальная гипертензия. Диарея. Остеопороз.

**Дифференциальный диагноз.** Рак щитовидной железы дифференцируют с токсической аденомой щитовидной железы, с аутоиммунным тиреоидитом Хасимото, подострым тиреоидитом, кистами щитовидной железы и шеи, карциноидным синдромом, ВИЧ-инфекцией, первичным гиперпаратирозом.

При *токсической аденоме* на фоне гипертириоза определяется высокий уровень  $T_3$ , похудение, сердцебиения, на термограммах и сканограммах выявляется «горячий» узел.

При *аутоиммунном тиреоидите* чаще наблюдаются признаки гипотироза.  $T_3$  и особенно  $T_4$  имеют тен-

денцию к снижению или явно снижены,  $ТТГ$  — к повышению или повышен, обнаруживаются антитиреоидные аутоантитела к микросомальной фракции тироцитов — к пероксидазе тироцитов.

*Подострый тиреоидит* дает сильные боли в щитовидной железе в покое, при глотании, кашле, но особенно при ее пальпации. Они иррадируют в уши, в затылок. Больных беспокоят сильная слабость и потливость, фебрильная или субфебрильная лихорадка. В крови — высокая СОЭ. При подостром тиреоидите наблюдается поразительно быстрый обезболивающий эффект с самого начала лечения небольшими дозами преднизолона.

*Кисты* шеи и щитовидной железы легко диагностируются с помощью УЗИ.

*Лимфогранулематоз* и подобные заболевания можно исключить при гистологических исследованиях пунктатов подозрительных образований шеи.

*Карциноидный синдром* (диарея!) отличается высоким уровнем серотонина в крови, эффектом от его ингибиторов (перитол, ципрогептадин), нормальным уровнем тирокальцитонина, интактной щитовидной железой. *ВИЧ-инфекция* с лимфаденопатией легко подтверждается серологическими исследованиями на СПИД.

При *аденоме паращитовидных желез* {болезнь Реклингхаузена} имеется гиперкальциемия, повышен уровень  $ПТГ$ , часто сочетание язвенной и мочекаменной болезнью, выражен остеопороз, патологии ЩЖ нет.

Трудно дифференцировать *эктопический рак щитовидной железы* (корень языка, загрудинный); это требует УЗИ, КТГ и МРТ-методов в сочетании с радионуклидной диагностикой.

**Исходы заболевания и прогноз.** Дифференцированный и медуллярный раки щитовидной железы текут медленно и относительно благоприятно. Это дает время для полноценного обследования подростка. Многое зависит от правильной трактовки лимфаденопатии.

Прогноз определяют морфология рака щитовидной железы и наличие метастазов. Легкие — излюбленная локализация метастазов папиллярного рака, кости — фолликулярного рака щитовидной железы.

При медуллярном раке прогноз нередко зависит от сопутствующих аденом (феохромоцитома, аденома гипофиза и др.). В ранней стадии прогноз лучше у девушек.

Послеоперационная выживаемость при раке щитовидной железы колеблется 17 до 90 %, но даже длительная ремиссия не гарантирует от его рецидивов. Средний срок манифестации регионарных метастазов



после операции на щитовидной железе превышает 3 года (**Липская Е.В., Романчишен А.Ф., 2003**).

Операции на щитовидной железе у подростков дают больше осложнений, чем у взрослых (особенно часто возникает гипотироз!). Самые тяжкие осложнения — послеоперационный гипопаратироз с тетанией, а также парез возвратного нерва, спонтанный пневмоторакс, лимфорея, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, гнойный медиастинит. Всегда есть опасность метастазирования, при этом легочные метастазы растут медленно и бессимптомно, выпоты в плевру — редкие.

При раке щитовидной железы подростки легко лимфоинвазивны, также лимфогенно поражаются легкие. Метастазы могут носить милиарный характер, но они прогностически более благоприятны, так как поддаются лучевой терапии.

**Лечение.** Основной метод лечения рака щитовидной железы — хирургический.

Предпочитают субтотальную резекцию щитовидной железы, так как ее экстирпация нежелательна для растущего организма. Энуклеация также не рекомендуется. В целях профилактики метастазов рака целесообразно удалять даже здоровые лимфоузлы шеи.

При медулярном раке щитовидной железы допустимы органосберегающие операции на щитовидной железе.

Профилактическая лимфаденэктомия при медулярном раке не оправдана, несмотря на более агрессивное течение и меньшие показатели выживаемости по сравнению с высокодифференцированными формами рака щитовидной железы (**Романчишен А.Ф. с соавт., 2003**).

Показания к лучевой терапии у подростков весьма ограничены (они используются лишь при легочных метастазах).

Использование тиреоидных гормонов (*левотироксин, эутирокс*) снижает уровень *ТТГ*, что важно в профилактике рецидивов рака щитовидной железы.

Если дифференцированный рак щитовидной железы выявляется при беременности, то в I-II триместрах прибегают к операции, а в III триместре дожидаются родов (эту форму рака беременность не стимулирует), а затем оперируют. Регионарные метастазы не служат показанием к прерыванию беременности, но при показаниях к лучевой терапии беременность прерывают на любых сроках. В III триместре в таких случаях показано кесарево сечение. Малодифференцированный рак щитовидной железы — абсолютное показание к прерыванию беременности.

**Профилактика.** Необходимо ограничение использования у детей и подростков лучевых методов диаг-

ностики и лечения, особенно затрагивающих область щитовидной железы.

Как уже подчеркивалось, в России приказом МЗ 1983 г. у детей и подростков запрещено исследование щитовидной железы с радионуклидами без исключительных показаний.

При узлах и кистах в щитовидной железе у подростков у врачей должна быть особая онконастороженность.

Любая патология щитовидной железы подростков требует их защиты от любых ионизирующих излучений. Нежелательно длительное пребывание подростков у телевизоров и мониторов, запрещаются электрофизиопроцедуры в области шеи.

Дети больных медулярным раком щитовидной железы должны выделяться в группу риска.

Все случаи длительной неясной диареи требуют исследования тирокальцитонина крови для раннего выявления медулярного рака щитовидной железы.

Шейная лимфаденопатия у подростков всегда должна настораживать в отношении возможного рака щитовидной железы

**Диспансеризация.** Диспансерная группа — Д-3.

Подростки, страдающие раком щитовидной железы, нуждаются в пожизненном наблюдении эндокринологом и онкологом даже при хороших исходах хирургического лечения.

Не реже 1 раза в год они должны подвергаться обследованиям в целях своевременного выявления метастазов (тепловидение, рентгенография).

Для подавления продукции *ТТГ* показан пожизненный прием тиреоидных гормонов (левотироксин, эутирокс) в адекватных дозах.

При каждом посещении диспансера им необходимо делать анализы крови с исследованием тромбоцитов (при химиотерапии и лучевой терапии), уровня кальция крови, холестерина, а по показаниям — концентрации *T<sub>3</sub>*, *T<sub>4</sub>*, *ТТГ* (в качестве контроля лечения тиреоидными гормонами).

**Вопросы экспертизы.** Группы здоровья — 5 или (группа зависит от успеха операции).

Подросткам с онкологической патологией щитовидной железы противопоказаны профессии с любыми излучениями, а также с другими профессиональными вредностями.

Прием оперированных по поводу рака щитовидной железы подростков в высшие учебные заведения ограничен, что требует пересмотра полномочий МСЭК при решении этого вопроса. Все такие подростки направляются на МСЭК для определения трудоспособности и группы инвалидности.

Призыву в армию они не подлежат, с воинского учета исключаются, в военные учебные заведения не принимаются.

## ТИРОИДИТЫ

Щитовидная железа нередко подвергается воспалению, так как локализована на шее в непосредственном соседстве с часто инфицируемыми органами, богато кровоснабжается и служит ареной биохимических процессов с участием агрессивных радикалов. В регуляции её роста и функций большое значение имеют аутоиммунные механизмы, что при определённых условиях оборачивается аутоаллергией.

Острые, подострые и хронические *тироидиты* — не одинаковы по этиологии, они отличаются по патогенезу и по последствиям.

*Острые тироидиты* — это инфекционные и асептические воспалительные заболевания, они бывают *гнойные* и *негнойные* и рассматриваются ниже в специальном разделе.

*Хронический тироидит* всегда представляет собой иммунопатологическое воспаление щитовидной железы с длительным волнообразным течением и чаще всего — без тенденции к спонтанному самоограничению.

Хронический тироидит известен в трёх вариантах:

I. *Хронический неспецифический лимфоцитарный тироидит с преходящим гипертирозом* (иногда характеризуется как подострый лимфоцитарный тироидит) — доброкачественное иммунопатологическое поражение железы с умеренной интенсивностью гиперчувствительности замедленного типа, имеющее тенденцию к медленному, малосимптомному течению. Болезнь поражает лиц среднего возраста, в основном женщин, нередко — после родов.

Чаще других болеют носительницы антигена главного комплекса гистосовместимости DR<sub>3</sub>. Лимфоидная инфильтрация железы незначительна и ведет к ее некоторому безболезненному равномерному увеличению. В железе нет лимфоидных фолликулов и плазматических клеток. Наблюдаются только малые лимфоциты. В крови не обнаруживается значительных титров антитироидных аутоантител. Содержание тироидных гормонов в плазме транзиторно возрастает, что ведёт к снижению уровня *ТТГ* скорости захвата радиоактивного йода. Затем, в течение 2-8 месяцев, уровень тироидных гормонов спонтанно нормализуется, однако стимуляция поглощения йода при введении экзогенного *ТТГ* остается на длительное время пониженной. Бывает фаза преходящего — транзиторного — гипотироза. Этиология болезни неизвестна,

предполагается роль неидентифицированных вирусов. Клиническое значение болезни определяется тем, что данная форма тироидита вызывает преходящий гипертироз и служит, вероятно, второй по частоте, после *болезни фон Базедова*, причиной этого синдрома.

II. *Хронический фиброзно-инвазивный тироидит Риделя* (синоним — *струма Риделя*) описан **Б. Риделем** в 1896 г. Это самый редкий из всех хронических тироидитов. Фиброз при этом заболевании не только охватывает всю железу, но и распространяется на соседние органы шеи, а нередко это сочетается с фиброзом языка и околоушных слюнных желёз, ретробульбарным и ретроперитонеальным фиброзом (*синдром Ормонда*) и фиброзом средостения.

*Тироидит Риделя*, видимо, является элементом в структуре системного иммунопатологического расстройства соединительной ткани. Болеют чаще пожилые женщины. Железа кальцинируется, приобретает каменистую плотность и неподвижна относительно соседних тканей при пальпации. Пока сохраняются остатки тироцитов, состояние больного может быть компенсированным, эутироидным. В исходе в результате атрофии тироцитов развивается гипотироз. В механизмах болезни предполагается участие гиперчувствительности замедленного и немедленного типов. У больных отмечается смешанная нейтрофильно-мононуклеарная инфильтрация железы, в крови регистрируются различные антитироидные аутоантитела, в щитовидной железе — васкулит. Вероятно, большое значение имеет выработка цитокинов, содействующих фиброгенезу — тромбоцитарного фактора 4, фактора роста фибробластов и т.п. Струма Риделя может, сдавливая трахею, вызвать стридор.

III. *Аутоиммунный хронический тироидит Хасимото* получил своё название в честь наблюдательного японского патолога и хирурга **Х. Хасимото** (1912), «вторгшегося» в пределы смежной медицинской специальности. Это — наиболее часто встречающийся вид хронического тироидита.

Подострый тироидит занимает по клиническим проявлениям как бы промежуточное положение между острым тироидитом и тироидитами хроническими.

Ниже приводится подробная характеристика некоторых встречающихся в клинической практике форм тироидитов.

## ОСТРЫЙ ТИРОИДИТ

*Определение.* Острый тироидит — острое воспаление щитовидной железы.

*Синонимы:* острый струмит (при воспалении увеличенной до размеров зоба щитовидной железы).

**Распространенность.** Острый тиреоидит составляет 1-2 % от всей патологии щитовидной железы. У подростков встречается достаточно редко.

**Этиология и патогенез** *Острый гнойный тиреоидит* — гнойное инфекционное воспаление щитовидной железы. Это редкое заболевание имеет, как правило, банальную этиологию и вызывается стрептококками, стафилококками и другими гноеродными микроорганизмами, реже — сальмонеллами и энтеробактером.

В литературе при иммунодефицитных состояниях, в частности, у больных ВИЧ-инфекцией, описан *острый тиреоидит*, вызванный условно-патогенной микрофлорой. Причиной, например, может служить *Pneumocystis carinii*. При туберкулезе описан казеозный тиреоидит, а при сифилисе — гуммозный. Щитовидная железа вовлекается в саркоидоз. Есть наблюдения, касающиеся грибковых тиреоидитов (*Candida*, *Mucor*, *Actinomyces*). В принципе, *острый тиреоидит может вызвать любая инфекция*. Поражение чаще вторичное (гематогенное или лимфогенное). Поскольку патогенез болезни представляет типичное острое воспаление, она проявляется местными краснотой, гипертермией, отеком, болью. Гормональные функции железы благодаря действию гипоталамо-гипофизарных сервомеханизмов остаются в пределах нормы, хотя бывают лихорадка, лейкоцитоз и проявления ответа острой фазы.

*Острый негнойный тиреоидит* представляет собой асептическое воспаление щитовидной железы в ответ на ее механическую или лучевую травмы, а также на другие флогогенные воздействия. Данный тиреоидит могут вызывать интоксикации (окись углерода, свинец, йод), он может сопровождаться переходящими симптомами гипертироза.

Патоморфологически при *остром тиреоидите* чаще всего поражается вся щитовидная железа, реже — одна доля или перешеек. Возникает инфильтрация ее стромы лейкоцитами, лимфоцитами, макрофагами, имеют место геморагии, очаги некроза, процесс может мигрировать. Щитовидная железа отекает и увеличивается. При туберкулезе и сифилисе выявляют типичную морфологию процесса. В исходе нередко возникает грубый фиброз железы с гиалинозом, иногда — кальцинозом, что приводит к гипотирозу. Может быть гнойное расплавление щитовидной железы с абсцессом и свищами.

**Клиника.** Картина *острого тиреоидита* весьма различная и зависит от его причины. При острой воспалительной реакции анамнез обычно короткий, часто выявляются гнойные очаги. При гнойном тиреоидите температура может достигать 40°C при общей интоксикации, больных знобит.

Имеются все признаки острого воспаления железы болезненность, припухлость, местная гиперемия и гипертермия кожи.

При глотании, поворотах головы возникают сильные боли в шее, которые иррадиируют в затылок, уши. Иногда возникает удушье. Увеличенные регионарные лимфоузлы становятся мягкими и тестоватыми. При гнойном расплавлении возникает флюктуация щитовидной железы. Абсцесс может вскрыться с образованием наружного свища или, что очень опасно, в средостение.

При *остром тиреоидите* больные обычно сидят с опущенным на грудь подбородком. Могут наблюдаться и стертые его формы, которые возникают постепенно, незаметно, с малой субфебрильной температурой, с осиплостью голоса, но с общей слабостью, болями в шее, особенно при глотании.

Такое состояние может длиться неделями, больные часто вместо эндокринолога в первую очередь посещают ЛОР-врача. Спустя время нарастают температура, интоксикация, потливость, боли в щитовидной железе, головные боли, ознобы, сердцебиения. Щитовидная железа явно увеличивается в размерах, уплотняется, одновременно увеличиваются регионарные лимфоузлы.

Может быть переходящий гипертироз. Это состояние иногда продолжается до 1,5 месяцев, после чего состояние больных постепенно улучшается, исчезают боли в шее, железа уменьшается, функция ее нормализуется. Через 5-6 месяцев может наступить полное выздоровление.

**Осложнения.** Могут развиваться гнойный медиастинит, тромбофлебит вен шеи, сепсис, инфекционный эндокардит, аспирация гноя при его прорыве в трахею, прорыв в пищевод, хронические наружные или внутренние свищи.

Альтерация щитовидной железы может дать тиротоксикоз по типу тиротоксического криза за счет поступления в кровь избытка  $T_3$  и  $T_4$  из разрушающейся ткани щитовидной железы. При значительном разрушении ткани железы возможна ее гипофункция вплоть до формирования явного гипотироза в дальнейшем.

Отек гортани при *остром тиреоидите* дает картину ложного крупа.

Острый тиреоидит может рецидивировать.

**Классификация.** Различают гнойный и негнойный (неспецифический), а также специфический (туберкулезный, сифилитический, актиномикозный, паразитарный и др.) острый тиреоидит.

**Диагностика.** При *остром тиреоидите* обычно выявляется лейкоцитоз (при гнойном тиреоидите он достигает  $30 \times 10^9/\text{л}$ ), выраженный сдвиг лейкоцитарной формулы влево, значительно увеличенная СОЭ.

При *острых негнойных тиреоидитах* лейкоцитоз умеренный или отсутствует. СОЭ — чаще увеличен. В крови имеются также признаки острого воспаления (повышены С-реактивный белок, орозомиукоид, сиаловые кислоты, наблюдается диспротеинемия). В острой стадии антитиреоидные антитела не выявляются, и функция щитовидной железы существенно не изменяется, но могут повышаться уровни  $T_3$  и  $T_4$ . УЗИ щитовидной железы может выявить абсцесс.

Тепловидение обнаруживает зону явной гипертермии над всей щитовидной железой или над ее частью.

**Критерии диагноза.** Диагноз *острого тиреоидита* при выраженной клинике (высокая лихорадка, признаки воспаления щитовидной железы—болезненность, припухлость, гиперемия кожи, местная гипертермия, воспалительный характер периферической крови) не сложен. Важен предшествующий анамнез (очаги инфекции, туберкулез, сифилис, пневмококковая инфекция). Также важен в диагнозе эффект от антибиотиков.

В трудных случаях прибегают к пункционной биопсии щитовидной железы, что позволяет установить причину острого тиреоидита и произвести посев пунктата на чувствительность к антибиотикам.

Тепловидение в проекции щитовидной железы выявляет выраженную гипертермию.

**Пример диагноза.** Острый гнойный (пневмококковый) тиреоидит. Правосторонняя верхнедолевая крупозная пневмония в стадии реконвалесценции. Шейный лимфаденит.

**Дифференциальный диагноз.** Острый тиреоидит чаще дифференцируют с *подострым тиреоидитом де Кервена*, так как оба заболевания протекают с болями в щитовидной железе. Важный признак *острого тиреоидита* — лечебный эффект от антибиотиков, которого не бывает при *подостром тиреоидите де Кервена*.

В сомнительных крайних случаях проводят биопсию щитовидной железы, при этом в случаях *подострого тиреоидита* выявляются гигантские многоядерные клетки. В биоптате можно также выявить признаки специфической инфекции (туберкулез, сифилис, актиномикоз). Материал можно исследовать иммунологически на предмет *аутоиммунного тиреоидита*.

При *подостром тиреоидите де Кервена* всегда имеет место высокий лечебный эффект от преднизолона. Следует быть бдительным в отношении *дифтерии* (проконсультировать подростка с инфекционистом, взять мазки на ВЛ), а также в отношении *паратонзиллярного* или *заглоточного абсцессов* (осмотр ЛОР — врача, стоматолога).

При подозрении на *специфический острый тиреоидит* необходима консультация фтизиатра и венеролога.

**Исходы заболевания и прогноз.** При ранней диагностике и правильном лечении прогноз *острого тиреоидита* благоприятный. Продолжительность острого тиреоидита — от нескольких дней до 5-6 месяцев.

При *острых струмитах* прогноз хуже, так как повреждение щитовидной железы выражено в большей степени, течение более затяжное.

Гипотироз при *остром тиреоидите* формируется редко, лишь при массивном поражении щитовидной железы. В дальнейшем может сформироваться аутоиммунный тиреоидит.

При *гнойном тиреоидите* прогноз определяют обширность поражения железы и распространение инфекции (медиастинит, сепсис и др.).

**Лечение.** Лечение *только стационарное*. Диета должна быть жидкой или полужидкой. Пищу дают часто и небольшими порциями.

При установленном возбудителе назначают соответствующие препараты, при неизвестном—*антибиотики пенициллиновой группы* или (старшим подросткам) — *ципрофлоксацин* (цифран, ципринол, ципробай) по схеме. Антибиотики дают 2-3 недели. Иногда антибиотики вводят непосредственно в щитовидную железу.

**Антибиотики тетрациклиновой группы юношам не назначают (опасность подавления сперматогенеза!).**

Если нет гнойной инфекции, то назначают средние дозы *преднизолона* или *дексаметазона* на 1-1,5 месяца с постепенной отменой. Применяют *нестероидные противовоспалительные средства, обезболивающие, препараты кальция, антигистаминные и седативные средства*.

*Физиотерапия на область щитовидной железы в любых видах не желательна.*

Прекращать лечение внезапно не следует, так как возникают рецидивы.

При *гнойном тиреоидите* показана операция в более ранние сроки (вскрытие абсцесса с его дренированием, реже — резекция доли с абсцессом). Может возникнуть потребность в трахеостомии (при ложном крупе).

При *специфическом остром тиреоидите* лечение проводят в специализированных стационарах (туберкулезном, венерическом, микозном и др.).

**Профилактика.** Важнейшую роль играет ограждение подростков от инфекций, травм щитовидной железы, от контактов с токсическими веществами.

Важны своевременная санация латентных очагов инфекции, диагностика и лечение туберкулеза, сифилиса, заболеваемость которым у подростков в последние годы нарастает.

Показаны все оздоровительные меры, повышающие иммунный статус подростков.

**Диспансеризация.** Диспансерная группа — Д-3.

По выписке из стационара — наблюдение эндокринологом 1 раз в неделю, в дальнейшем — 1 раз в квартал. При потребности в постоянном приеме рекомбинантных препаратов щитовидной железы (*левотироксин, эутирокс и др.*) больные подростки наблюдаются ежемесячно.

Исследуются кровь, моча, холестерин, а при лечении преднизолоном — сахар крови, вес, артериальное давление.

Если нет рецидива, то через 2 года после полного выздоровления подростки снимаются с учета. При развитии гипотироза — с учета не снимаются, так как они нуждаются в пожизненной заместительной терапии.

**Вопросы экспертизы.** Группы здоровья — 2-5 (зависят от исходов острого тиреоидита).

По выздоровлении подростков следует оберегать от любых излучений. При развитии гипотироза необходимы ограничения в учебе.

После операции по поводу острого гнойного тиреоидита больные подростки временно не годны к военной службе (отсрочка на 6 месяцев), в том числе — желающие служить в армии по контракту.

При развитии гипотироза с постоянным приемом тиреоидных гормонов подростки к службе в армии не годны, при незначительном или умеренном нарушении функции щитовидной железы — ограниченно годны. В военные учебные заведения они не принимаются.

## ПОДОСТРЫЙ ТИРОИДИТ

**Определение.** Подострый тиреоидит — индуцируемое вирусной инфекцией ограниченное поражение щитовидной железы с образованием в ней гигантоклеточных гранулем.

**Синонимы:** гранулематозный тиреоидит, тиреоидит де Кервена (1904), гигантоклеточный тиреоидит, псевдогранулематозный тиреоидит, подострый струмит.

**Распространенность.** Подострый тиреоидит де Кервена чаще встречается в весеннем и осенне-зимнем периодах у 0,2-0,7 % населения. Болезнь чаще поражает женщин 30-50 лет, носительниц антигена главного комплекса гистосовместимости В<sub>35</sub> и DR5. Подростки болеют редко. В последние годы случаи заболевания подострым тиреоидитом у подростков участились.

**Этиология и патогенез.** Подострый тиреоидит де Кервена имеет вирусную этиологию. Предполагается

участие некоторых серотипов вирусов кори и свинки (Эйлан Э. с соавт., 1957). По данным П. Чандрасомы и К. Тэйлора (1998), много свидетельств о провоцирующей роли энтеровирусов Коксаки и ЕСНО. вируса Эпштейна-Барра, эпизодически отмечается связь с острыми респираторными вирусными инфекциями (аденовирусной, гриппозной и иной этиологии). Из бактерий к его возникновению может быть причастен возбудитель болезни кошачьих царапин (фелиноза от лат. *felis* — кошка).

**Подострый тиреоидит** развивается через 2-3 недели после вирусных инфекций (грипп, аденовирусы), после кошачьих царапин (хламидии). После острой вирусной респираторной инфекции пациент обычно чувствует слабость, недомогание, миалгии, а поскольку происходит смешанная нейтрофильно-мононуклеарная инфильтрация щитовидной железы, появляются симптомы растяжения её капсулы (боль с иррадиацией в ухо, челюсть и даже в затылок). Отмечается общая интоксикация с изменением функции щитовидной железы в зависимости от стадии и тяжести процесса (до тиротоксикоза). Интоксикация обусловлена избытком цитокинов острой фазы. Из-за образования в железе лимфокинов, влияющих на тироциты, а также при разрывах фолликулов концентрация тиреоидных гормонов в первые дни может повышаться, а затем несколько снижается, что сопровождается соответствующими компенсаторными изменениями секреции *ТТГ*.

Свойственный подострому тиреоидиту де Кервена лейкоцитоз сопровождается выраженным увеличением СОЭ. Это свидетельствует о значительной интенсивности ответа острой фазы, управляемого интерлейкинами. Железа может увеличиваться, в том числе — асимметрично, и приобретать узловатую консистенцию. В биоптате инфильтрат содержит нейтрофилы и небольшое количество лимфоцитов и макрофагов. Отмечаются деформация и разрыв фолликулов, вокруг них могут быть *гранулемы с многоядерными гигантскими клетками типа Лангханса* — характерный морфологический признак подострого тиреоидита. В крови обнаруживаются в невысоких титрах аутоантитела к тироглобулину.

**Подострый тиреоидит** развивается в нормальной железе, реже — в зобно измененной (струмит). В патогенезе важны иммунопатологические реакции. Ранняя стадия характеризуется патоморфологически гиперемией, экссудацией, отеком и набуханием клеток эпителия щитовидной железы с разрывом фолликулов и поступлением коллоида в окружающее пространство. Возникает инфильтрация нейтрофилами, затем

лимфоцитами, макрофагами, гигантскими клетками. Появляются антитироидные антитела. Далее наступает рубцевание. Процесс может быть локальным и диффузным.

Заболевание самоограничивается в течение полутора-трёх месяцев, не оставляя структурных и функциональных дефектов.

**Клиника.** Тиреоидит де Кервена может начаться остро или протекать с самого начала малосимптомно. В продромальном периоде *подострого тиреоидита* возникает общее недомогание, ломота, боли в мышцах, выраженная общая слабость.

Больные к врачу обращаются поздно, через 1-2 недели, успев без эффекта полечиться домашними средствами. Чаще думают об ангине из-за ведущего симптома — стреляющих болей в шее (в проекции щитовидной железы) с типичной иррадиацией в затылок, уши, нижнюю челюсть. Другими жалобами в порядке их убывания по частоте являются жалобы на выраженную общую слабость, профузную потливость, сердцебиения, похудание, дисфагию, внутреннюю дрожь, тремор пальцев рук, кашель, чувство жара, головную боль, судороги, плаксивость (Строев Ю.И., Мамкуонг Бернадет, 2003).

Клиника разная. Чаще она развивается остро, с высокой (до 40°C) лихорадкой, проливными потами, увеличением щитовидной железы и резкой ее болезненностью при ощупывании.

Реже течение болезни стертое — умеренная лихорадка, боли в шее терпимые, но они наблюдаются при общей резкой слабости, потливости, разбитости, головных, мышечных и суставных болях, выраженной потере трудоспособности. Боли в шее усиливаются при глотании, кашле, поворотах головы. Нередки тахикардия, потеря веса, раздражительность.

Подростки при ощупывании щадят щитовидную железу, увертываются от ее пальпации. Одна или обе доли умеренно увеличиваются, уплотняются, становятся резко болезненными. Лимфоузлы не увеличиваются. Возникают общий гипергидроз (особенно по ночам), покраснение кожи, изможденный внешний вид, нередко бывает общий тремор, тахикардия.

Иногда картина болезни напоминает тиротоксический криз.

**Осложнения.** При подостром тиреоидите бывают временные тиротоксикоз или гипотироз.

Иногда подострый тиреоидит трансформируется в аутоиммунный.

Вследствие выраженного фиброза ткани щитовидной железы изредка развивается стойкий гипотироз.

**Классификация.** Различают следующие формы подострого тиреоидита:

- с ярко воспалительной реакцией, медленно прогрессирующую;
- с гипотирозом;
- псевдонеопластическую.

Выделяют стадии: острую с яркой клиникой и изменением уровней  $T_3$  и  $T_4$  (до 1-1,5 месяцев), подострую (с нормализацией продукции  $T_3$  и  $T_4$  и с повышением уровня  $ТТГ$  к концу 4-го месяца) и стадию реконвалесценции (полное восстановление функции щитовидной железы).

**Диагностика.** В крови выраженного лейкоцитоза обычно нет или он умеренный. По нашим наблюдениям, число лейкоцитов при подостром тиреоидите колебалось от  $3,9$  до  $17,5 \times 10^9/\text{л}$ , средний уровень составил  $9,01 \times 10^9/\text{л}$  без выраженного сдвига лейкоцитарной формулы влево, но СОЭ всегда была высокой — до 67 мм/час (Строев Ю.И., Мамкуонг Бернадет, 2003). Чем сильнее были боли, тем выше была СОЭ.

В сыворотке крови — признаки ответа острой фазы: повышены *C-реактивный белок, ЦИК, IgA, IgM — иммуноглобулины, фибриноген*. Могут повышаться уровни  $T_3$  и  $T_4$  при снижении  $ТТГ$ , *тироглобулин* повышается.

При УЗИ щитовидной железы в одной или в обеих долях наблюдаются крупные, неправильной формы, без четких границ симметричные гипэхогенные участки, затрагивающие не менее 1/3 доли щитовидной железы (рис. 62). Картина УЗИ обычно отстает от нормализации клинико-лабораторных показателей. Стойкие участки пониженной эхогенности требуют активной терапии.

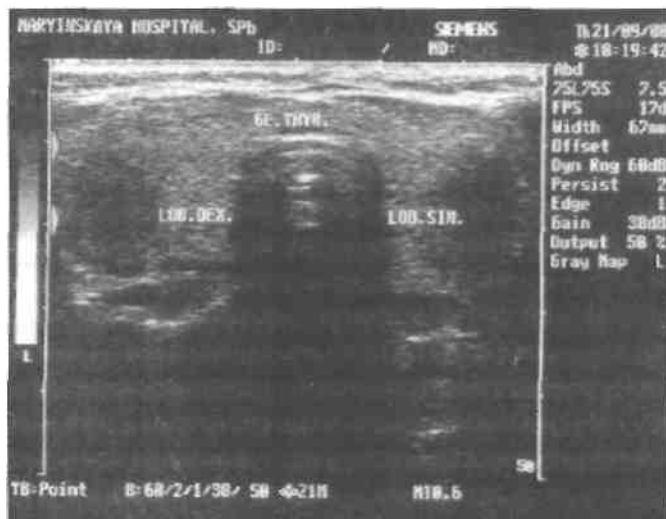


Рис. 62. Ультрасонограмма щитовидной железы при подостром тиреоидите Де Кервена (собств. набл.)

Тепловидение обнаруживает в проекции щитовидной железы явную гипертермию, которую можно определить даже наощупь.

**Критерии диагноза.** Связь с предшествующей вирусной инфекцией, острое начало с высокой температурой, стреляющими болями в шее с иррадиацией в уши, затылок, нижнюю челюсть, болезненным увеличением щитовидной железы, отсутствием лимфоузлов на фоне выраженной слабости, профузной потливости, с острофазовой реакцией крови и высокой СОЭ убедительны для *подострого тиреоидита де Кервена*.

Всегда подтверждает диагноз исследование пунктата щитовидной железы («грязный» фон мазков, гистиоцитарные элементы, нити фибрина, скопления дистрофичных тироцитов и наличие гигантских многоядерных клеток, которые неопытные патоморфологи могут принять за артефакты или за инородные тела).

**Пример диагноза.** Подострый тиреоидит де Кервена с преимущественным поражением правой доли, медленно прогрессирующий. Преходящий гипертироз.

**Дифференциальный диагноз.** Подострый тиреоидит у подростков нужно дифференцировать с *инфекционным эндокардитом*, для которого в наше время характерна наркомания в анамнезе, клиника ангиогенного сепсиса с гемокультурой, деструкция клапанов сердца (чаще трикуспидального) при УЗИ (Левина Л.И. с соавт., 1997).

Для *острого тиреоидита* типичны общая интоксикация с нейтрофильным лейкоцитозом, местные признаки воспаления щитовидной железы с гиперемией и отеком кожи, мягкие и болезненные шейные лимфоузлы, флюктуация при нагноении железы, гнойный пунктат органа.

Профузная потливость с неправильной лихорадкой вызывает подозрения на *лимфогранулематоз*, а также на *бруцеллез*.

Для *лимфогранулематоза* характерно наличие в пунктате лимфоузлов клеток *Березовского-Штернберга*.

Для *бруцеллеза* характерны бруцеллезная эпидемиология, спленомегалия, фиброзиты на задней поверхности шеи, положительные пробы Райта и Бюрне, болей в шее нет.

При *системных заболеваниях соединительной ткани* — красной волчанке и узелковом периартериите — характерны иммунология крови, наличие волчаночных LE-клеток, признаки типичного васкулита в биоптатах мышц. Однако это не исключает возможности *волчаночного тиреоидита*.

При *специфическом тиреоидите* типичны туберкулез или сифилис в анамнезе.

Исключить *паротит* и *паратонзиллярный* или *заглоточный абсцессы* помогут инфекционист и ЛОР-специалист.

При *аутоиммунном тиреоидите* боль в щитовидной железе и лихорадка отсутствуют.

*Болезнь фон Базедова* также не сопровождается болями в щитовидной железе, высокой лихорадкой. Преобладают похудание, тахикардия, тремор, раздражительность, плаксивость. Практически всегда имеются признаки офтальмопатии. Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub> значительно повышены, выявляются антитела к тироглобулину. В редких случаях для дифференцирования с *болезнью фон Базедова* требуется исследование скорости захвата щитовидной железой J<sup>123</sup>. Этот показатель при *тиреоидите де Кервена* понижен.

При *раке щитовидной железы* у подростков никакой клиники, кроме плотного одиночного узла в щитовидной железе, может не быть, а патология функции железы — скорее казуистика.

В сомнительных случаях *подострого тиреоидита* как исключение показана тонкоигольная биопсия железы.

Для *подострого тиреоидита* характерен быстрый и высокий лечебный эффект от преднизолона в ближайшие от его назначения дни, поэтому этот феномен можно считать почти что патогномоничным симптомом *подострого тиреоидита де Кервена*.

**Исходы заболевания и прогноз.** При *тиреоидите де Кервена* изредка возможно самопроизвольное излечение (через 6-8 месяцев).

Часты его рецидивы, достигающие 20 % случаев, что удлиняет течение болезни. Иногда присоединяется *тиреоидит Хасимото* с исходом в гипотироз.

Стойкий гипотироз при подостром тиреоидите де Кервена — редкость. При ранней терапии заболевания наступает выздоровление, но рецидивы при этом все равно возможны.

**Лечение.** Антибиотики при подостром тиреоидите абсолютно неэффективны. В легких случаях помогают нестероидные противовоспалительные препараты {ацетилсалициловая кислота, бруфен, вольтарен, метиндол, индометацин}, если нет противопоказаний со стороны желудочно-кишечного тракта {язвенная болезнь, хронический гастродуоденит}, но при таком лечении часты рецидивы.

Основная терапия — глюкокортикоидная {преднизолон по 15-30 мг в сутки или дексаметазон по 2-4 мг в сутки} с медленной его отменой по общепринятой схеме во избежание рецидива, при котором дозу вновь повышают. Хороший эффект дает введение метипре-

*да (кэналога)* в щитовидную железу 1 раз в неделю. Эффект от глюкокортикоидов при подостром тиреоидите называют «потрясающим» — нередко уже на следующий день боли в железе исчезают, быстро восстанавливается нормальное самочувствие.

При явлениях гипертириоза назначают в-адреноблокаторы, жаропонижающие.

В фазе затихания процесса можно назначить левотироксин в целях профилактики возможного развития аутоиммунного тиреоидита и гипотироза.

Можно применять иммуномодуляторы (декарис, левомизол, Т-активин, дибазол и др.).

В последнее время появились сообщения об успешном использовании в комплексном лечении подострого тиреоидита *инфракрасного спектра лазерного излучения* (Аристархов В.Г. с соавт., 2001).

**Профилактика.** Важно избегать контактов с вирусными инфекциями, простуд и переохлаждений, а также — нервно-психических перегрузок. Носительство антигенов системы HLA (B-35 и BR-5) рассматривают как фактор риска по *подострому тиреоидиту*.

**Диспансеризация.** Диспансерная группа — Д-2.

Подростки, перенесшие подострый тиреоидит, наблюдаются эндокринологом не менее 1 года с пристальным обследованием щитовидной железы (размеры, плотность, подвижность, уровни свободных  $T_4$ ,  $T_3$ , антител к ткани щитовидной железы, УЗИ щитовидной железы).

При развитии у переболевших подростков гипотироза требуется пожизненное их наблюдение с поддерживающими дозами тиреоидных гормонов. Повышение в динамике болезни уровня  $T_3$  — ранний признак гипотироза. Начинать лечение гипотироза целесообразнее в стационаре. **Вопросы экспертизы.** Группы здоровья — 4 или 3. Показана ЛФК.

Профессии с ионизирующими излучениями, дисплеями, СВЧ-полями, избыточной инсоляцией и переохлаждениями не показаны.

При развитии гипотироза показан перевод на инвалидность.

Вопрос об освобождении от школьных экзаменов решается индивидуально, с учетом тяжести подострого тиреоидита и его осложнений.

После болезни дается отсрочка от призыва на военную службу на 6 месяцев с последующим переосвидетельствованием в эндокринологическом стационаре.

По выздоровлении зависимости от функции щитовидной железы подростки могут быть ограниченно годны или временно не годны к военной службе. При явном гипотирозе с заместительной терапией — к служ-

бе в армии не годны. В военные учебные заведения они не принимаются.

## АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОДИТ

**Определение.** Аутоиммунный тиреоидит — хроническое заболевание щитовидной железы, обусловленное аутоиммунными нарушениями и специфическими изменениями ее морфологии в виде диффузной лимфо-плазмоцитарной инфильтрации.

**Синонимы:** лимфоматозный зоб, лимфоидно-клеточный тиреоидит, зоб Хасимото, болезнь Хасимото, лимфоаденозный тиреоидит, хронический неспецифический тиреоидит, аутоаллергический тиреоидит, хронический негнойный тиреоидит.

**Распространенность.** Заболеваемость тиреоидитом Хасимото со второй половины 60-х годов неуклонно увеличивается и составляет львиную долю всей тиреоидной патологии. Чаще всего он поражает женщин молодого и среднего возраста (95 % случаев). Ф. Феллиг с соавт. (1985) оценивают распространенность болезни среди женщин, включая её латентные формы, прямо-таки катастрофически — в 10% популяции!

Аутоиммунный тиреоидит — актуальная проблема подростковой медицины. Его частота среди детей и подростков — до 3-4 : 1000. У детей на 3 больных девочки приходится 1 мальчик (Петунина Н. А., 2002). Юноши болеют в 2 раза чаще взрослых мужчин. До 20 % подростков с гиперплазией щитовидной железы имеют аутоиммунный тиреоидит. Самый частый возраст манифестации заболевания — 11-13 лет. Нередко оно развивается у подростков на фоне предшествующей ювенильной гиперплазии железы (Зайчик А.Ш. с соавт., 1999), с которой оно связано патогенетически (Кобаяши И., 1997).

**Этиология и патогенез.** Тиреоидит Хасимото — это прогрессирующее аутоиммунное страдание, которому свойственно параллельное развитие гиперчувствительности немедленного и замедленного типов против антигенов щитовидной железы с преобладанием клеточной аутоагрессии (Вайнер Л., 1997). Цитотоксические лимфоциты и аутоантитела по мере разрушения ткани железы поддерживают тенденцию к постепенному развитию гипотироза. Тироциты гибнут не только в результате воспаления, но и апоптотически, поскольку на них экспрессируются апоптогенные рецепторы-триггеры, а иммунная система выделяет апоптогенные сигналы (в частности, ФНО $\alpha$ ).

В этиологии заболевания взаимодействуют внешние факторы и особенности иммунореактивности индивидов.

Дело в том, что усиление пролиферации тироцитов в патологических и в нормальных условиях предусматривает участие ростостимулирующих аутоанти-



тел против белковых эпитопов рецептора тиротропного гормона. Хотя дети и подростки не составляют большинства пораженных аутоиммунным тиреоидитом, он, тем не менее, служит главной причиной гипотироза и зоба в педиатрии, да и вообще — у населения районов с геохимически достаточным поступлением йода. С классических точек зрения о забарьерных органах в иммунологии, которые сейчас представляют лишь исторический интерес (**Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 2001**), любые воздействия, приводящие к потере целостности щитовидной железы и к попаданию ее антигенов в кровь, могут провоцировать развитие аутоиммунного тиреоидита (по аналогии с аутоиммунным орхитом после травмы яичек). В этом отношении даже неосторожная (грубая) пальпация щитовидной железы и тем более неоправданная ее биопсия — не безопасны!

Более важную роль играют другие экзогенные и эндогенные факторы. При аутоиммунном тиреоидите могут выявляться неспорообразующие анаэробы (иерсинии), роль которых в провокации аутоиммунитета доказана на модели диффузного токсического зоба, возможна провоцирующая роль со стороны вирусов (энтеровирусы, по аналогии с ИЗСД?). Не исключено, что некоторые подострые лимфоцитарные вирусные тиреоидиты могут трансформироваться в тиреоидит Хасимото у генетически предрасположенных к этому индивидов.

Генетические факторы, особенно гаплотип главного комплекса гистосовместимости — имеют, определенно, ключевую роль в этиологии заболевания.

**А. Чезарео** с соавт. (1998) описали семейную наследственную форму аутоиммунного тиреоидита. Наблюдения за разнояйцевыми близнецами свидетельствуют об одновременном возникновении у них аутоиммунного тиреоидита в 3-9 % случаев, а у однояйцевых — в 60-90 % наблюдений (**Петунина Н.А., 2002**). Это органоспецифическое заболевание с дефектом Т-супрессии и с выживанием «запрещенных» клонов Т-лимфоцитов, взаимодействующих с антигенами рецепторов эпителия фолликулов с его повреждением.

Что касается приобретённой его разновидности, то в последнее время важную роль в этиологии болезни придают генетической предрасположенности. В 3,2-3,7 раза повышена вероятность развития данного тиреоидита у носителей гаплотипов главного комплекса гистосовместимости, включающих гены DR3 или DR5, а также В8. Провоцирующим событием у предрасположенных индивидов может быть вирусная инфекция

или применение с лечебной целью интерферонов (особенно а-ИФН и в-ИФН) и интерлейкина-2. Патогенность этих цитокинов доказана при изучении развития тиреоидита Хасимото в анамнезе больных вирусным гепатитом С, лечившихся интерфероном. Упомянутые цитокины способствуют повышению экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости I класса и аномальной экспрессии антигенов главного комплекса II класса на тироцитах.

Из-за aberrантной экспрессии этих белков тироциты приобретают потенции антигенпредставляющих клеток, не свойственные им в норме. Они могут презентовать лимфоцитам собственные антигены — прежде всего, тироидную пероксидазу и тироглобулин, а также другие антигены. Это и ведет к развитию аутоиммунного тиреоидита. Таким образом, ключевое звено патогенеза заболевания связано с феноменом, когда тироциты экспрессируют aberrантные антигены главного комплекса гистосовместимости II класса, чего в норме не наблюдается. Этим они сами себя «подставляют» под удар иммунной системы, представляя собственные пептиды лимфоцитам (**Боттаццо Дж.-Ф. с соавт., 1983**). CD8-положительные цито-токсические лимфоциты в щитовидной железе тоже сенсибилизированы против собственных тироглобулина и микросомальных антигенов. Этот аутоаллергический процесс стимулирует также облучение щитовидной и вилочковой желез.

Существует модель наследственного аутоиммунного хронического тиреоидита, спонтанно развивающаяся у цыплят и у собак, реже — у мышей NOD. Получена модель приобретённого аутоиммунного тиреоидита при воздействии на морских свинок радиоактивного йода (**Тэйлор Дж. с соавт., 1961**).

Большое значение мы придаем недавним данным **Н. Роуза** с соавт. (1999) о том, что у мышей NOD, получавших йодированную воду, избыток йода провоцирует аутоиммунный тиреоидит. С. Борно и **Д.Д. Оргиасси (2003)** также считают, что избыток потребляемого йода способствует развитию аутоиммунных заболеваний щитовидной железы.

Эти данные напрямую свидетельствуют о том, что для предрасположенных к аутоаллергии людей (линия мышей NOD — именно такая) прием избыточных количеств йода с пищей и с различными витаминно-минеральными композициями может быть опасным по развитию у них аутоиммунного тиреоидита! На наш взгляд, большая распространенность этого тиреоидита делает необходимым^ крайне осторожный подход к применению у населения йодированной соли и любых препаратов,



Рис. 63. Распределение очагов эндемического зоба (ВОЗ, 1965)

содержащих йод, в том числе — витаминно-минеральных.

Недопустимо всем жителям России огульно и безадресно рекомендовать в средствах массовой информации терапию и профилактику заболеваний щитовидной железы с применением йода.

Йод необходим дополнительно только в местностях, эндемичных по геохимическому йодному дефициту (рис. 63). Приморские районы и, в частности, Санкт-Петербург к таким местностям вряд ли относятся. Врачи в идеале должны назначать пациентам йод только с учетом гаплотипа главного комплекса гистосовместимости и экскреции йода с мочой.

Наиболее типичная иммунопатологическая находка при аутоиммунном тиреоидите — аутоантитела к тиреоидной пероксидазе. Их титр коррелирует с тяжестью заболевания и с нарушением гормональных функций железы. Аутоантитела к тироглобулину, ядер-

ным и другим тироцитарным аутоантигенам у таких больных обнаруживают также часто, но им приписывают иные свойства.

В наших исследованиях (Чурилов Л.П., Строев Ю.И., Цой М.В., 2003) обнаружилась связь между спектром аутоантител и типом ультразвукографической картины аутоиммунного тиреоидита (табл. 10).

Патогенетическое значение различных антитиреоидных антител неодинаково. Антитела к тироглобулину имеют, по всей вероятности, меньшее значение в нарушении структуры щитовидной железы. Антитела к тиропероксидазе обладают, по-видимому, способностью индуцировать комплементзависимую цитотоксичность. При аутоиммунном тиреоидите постоянно отмечают прямую корреляцию между гистологическими изменениями в железе и концентрацией антитиреоидных аутоантител (Амино Н., Тада Х., 1995).

Таблица 10

Ультрасонографическая картина щитовидной железы и уровень антитиреоидных аутоантител при аутоиммунном тиреоидите

Эхоструктура щитовидной железы	T <sub>3</sub> (нмоль/л)	T <sub>4</sub> (нмоль/л)	ТТГ (мкЕд/мл)	Антитела к тироглобулину (Ед/мл)	Антитела к тиропероксидазе (мЕд/мл)
Однородная	1,78±0,32	96,13±17,9	1,29±0,24	5,45±1,01	4,11 ±0,76
Диффузно-неоднородная	2,09±0,40	101,6±19,5	1,20±0,23	7,26±1,14	3,19± 0,62
Узлы	1,68±0,28	95,63±15,7	2,04±0,33	11,08±1,82	33,76±5,55
Кисты	1,90±0,53	102,7±28,5	1,54±0,43	16,71 ±4,64	8,58±2,38

Можно думать, что выявленный нами повышенный титр аутоантител к тиропероксидазе, по сути, патогномоничен для пациентов с аутоиммунным тиреоидитом, имеющих «узловую» ультразвукографическую картину щитовидной железы.

Если антипероксидазные аутоантитела обладают цитотоксичностью и патогенетическим действием, то анти tiroглобулиновые антитела играют, по одним данным, скорее свидетельскую роль, а по другим — коррелируют с ходом гиперчувствительности и, возможно, катализируют протеолиз тироглобулина (Рот К. с соавт, 1997; Пол С. с соавт, 1997). Антитела к тироглобулину также могут иметь 75 % больных тиреоидитом Хасимото, притом в более высокой концентрации, чем при диффузном токсическом зобе. Могут присутствовать аутоантитела против нетироглобулиновых белков коллоида.

При *тиреоидите Хасимото* развитие гуморальных проявлений аутоиммунитета имеет опережающий характер по отношению к клеточным цитотоксическим механизмам и гипотирозу. Поэтому значимые титры аутоантител против тироглобулина и тиреоидной пероксидазы обнаруживаются уже в начале болезни. Например, у младших подростков они фиксируются в крови уже на фоне ювенильной гиперплазии органа, до формирования клинически значимых проявлений тиреоидита (Зайчик А.Ш., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. и др., 1998). Аутоантитела к рецепторам *ТТГ* наблюдаются и при *тиреоидите Хасимото*, но чаще всего они бывают блокирующими, а не стимулирующими, как при *болезни фон Базедова*, способствуя развитию гипотироза.

Как уже отмечалось выше, при наличии (в дополнение к перечисленным иммунопатологическим эффекторам) стимулирующих аутоантител к рецепторам *ТТГ*, больной может развивать как бы комбинированную картину *болезни фон Базедова* и *тиреоидита Хасимото* — «*хаситоксикоз*». При хаситоксикозе содержание  $T_3$  и  $T_4$  повышено, а уровень *ТТГ* и скорость захвата радиоioda понижены.

Следует подчеркнуть, что аутоиммунитет против щитовидной железы, как и против других органов, — физиологическое явление. Поэтому малые количества различных анти tiroидных аутоантител могут присутствовать у 50-90 % клинически здоровых индивидов, особенно — у пожилых женщин. Для *тиреоидита Хасимото*, как и для иных аутоиммунных тиропатий, типичны высокие титры аутоантител, свидетельствующие не просто о проявлении аутоиммунитета, но о наличии аутоаллергии к собственной щитовидной же-

лезе. Недаром выдающийся австралийский ученый лауреат Нобелевской премии Ф. Бернет назвал аути-иммунные болезни «бунтом войск госбезопасности в организме».

*Тиреоидит Хасимото* может наблюдаться в структуре системных аутоиммунных заболеваний с неорганоспецифическими аутоантителами (*системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шёгрена*). У больных отмечается дефицит супрессорной функции в отношении определённых клонов лимфоцитов. Болезнь часто сочетается с иными аутоиммунными эндокринопатиями и аутоиммунными рецепторными заболеваниями. Среди них — *инсулинозависимый сахарный диабет I типа*, болезни *Аддисона*, *кандидоз* — сочетание, наблюдаемое в виде *синдрома Шмидта*,  *$B_{12}$ -дефицитная анемия*, *тромбоцитопения*, *гипопаратироз* и др.).

При *тиреоидите Хасимото* играют определенную, хотя и менее важную роль, генетические дефекты теза  $T_3$  и  $T_4$ .

В подростковом периоде деструкция и фиброз щитовидной железы пока выражены, как правило, в *малой* степени. Функция железы бывает разной в зависимости от стадии деструктивного процесса (латентной или активной).

Вначале состояние пациентов эутиреоидное, но лишь за счёт активации продукции *ТТГ* и захвата йода железой при ее сниженном функциональном резерве. Затем в течение длительного времени существует *тенный гипотироз* с компенсаторным возрастанием перехода  $T_4$  в  $T_3$  и снижением за счет этого уровня  $T_4$  при нормальной или даже слегка повышенной концентрации —  $T_3$ . Наконец, падают концентрации обоих тиреоидных гормонов, и *гипотироз* становится явным. Считается, что не менее 90 % случаев при обретенного *гипотироза*, включая даже квалифицируемые как микседема случаи, начинаются с явного аутоиммунного хронического тиреоидита или с так называемого «*субклинического гипотироза*» (Вартофски Л., 1994).

В конце XX века с внедрением в практику радиоиммунологических и иммуноферментных исследований в крови уровня тиреоидных и тиротропного гормонов, а также титров анти tiroидных аутоантител в эндокринологии появился новая нозологическая форма «*субклинический гипотироз*». К нему относят случаи с нормальными уровнями  $T_3$  и  $T_4$ , но в сочетании с умеренно повышенным (не более 10 мкЕд/мл) *ТТГ*. Термин «*субклинический гипотироз*» в буквальном смысле означает отсутствие каких-либо

клинических проявлений заболевания (Левченко И.А., Фадеев В.В., 2002).

Мы согласны с обоснованным мнением этих авторов о том, что наличие или отсутствие симптомов гипотироза в значительной степени зависит от внимания врача, производящего прием больного в условиях поликлиники.

К сожалению, современные поликлинические врачи (и не только эндокринологи!) в большинстве своем практически самоустранились от надлежащего объективного обследования больных на амбулаторных приемах, а свои глаза прикрыли «шорами» из результатов определения тироидных и тиротропного гормонов в крови. Поэтому явных симптомов гипотироза — сонливости, зябкости, сухой кожи, гиперкератоза локтей и подошв, микседемной отечности слизистых (большой, с отпечатками зубов язык, постоянные прикусы отечных щек, языка и губ), пастозности лица и конечностей, выпадения волос и пр. — врачи не замечают. Но при этом полученные результаты определения гормонов нередко «укладываются!» в широкие диапазоны нормы, приводимые, как это принято, в скобках стандартных лабораторных бланков.

Многие врачи забывают о том, что аутоиммунный процесс в щитовидной железе не может сам остановиться, он течет непрерывно, то затихая, то обостряясь. Но ведь при каждой очередной атаке антител гибнут тироциты, разрушается ткань щитовидной железы, ирразные количества тироидных гормонов, выходя в русло крови, вызывают всплески транзиторного гипертириоза, которые многими пациентами, особенно женщинами, расцениваются как «климактерические приливы». При этом неизменно происходят выраженные колебания продукции ТТГ, закономерно реагирующего на изменения уровня тироидных гормонов в крови. В результате часто при выраженных гипотироидных жалобах и внешних признаках гипотироза диагноз последнего просматривается, так как уровень ТТГ — «нормальный». Поэтому нам кажется, что как диагноз «субклинический гипотироз», так и диагноз «минимальная тироидная недостаточность» (Коутрас Д.А., 1999) совершенно не соответствуют уже достаточно выраженной клинике гипотироза.

Нам кажется, что в таких случаях был бы уместнее диагноз «сублабораторный гипотироз». Тем более что уже появились сторонники лечения тироидными гормонами даже «субклинического гипотироза», так как это предупреждает его прогрессирование (Чернова Т.О., 2001). По-видимому, отечественной медицине с ее прекрасными традициями — лечить болезнь

с самых ранних ее проявлениях — не следует плестись в хвосте американских страховых компаний, которые в целях экономии своих средств начинают лечить, по сути, уже запущенные стадии гипотироза, когда ТТГ превысит надуманный пресловутый уровень — 10 мкЕд/мл!

Такого же мнения придерживается профессор бостонского университета (США) К. Т.Сейвин (2000): *«По логике, термин «субклинический гипотироз» следовало бы относить к больным, находящимся в гипотироидном состоянии, признаки которого не видны клиницисту. Иными словами, должны иметь место метаболические сдвиги, которые «ощущаются» тиротрофами гипофиза, но не выявляются при обычном клиническом обследовании, так как тиротрофная клетка более «чувствительна», чем клиницист. Однако поскольку количественно оценить «чувствительность» врача невозможно, этот термин применяется к тем, у кого обнаруживается повышенная концентрация ТТГ в сыворотке на фоне нормального уровня Т4. Такое понимание термина лишает его «клиничности» и делает чисто лабораторным. Таким образом, точный смысл этого термина остаётся неясным. Строго говоря, «субклиническим» следовало бы называть гипотироз, не имеющий клинических проявлений. Однако во время обычного короткого приема пациента трудно обнаружить незначительные симптомы, которые часто выявляются при более внимательном обследовании. Таким образом, понятие «субклинический» отчасти зависит от тщательности обследования больного... я рассматриваю диагноз субклинического гипотироза скорее как стимул к более тщательному обследованию лиц с повышенным уровнем ТТГ в сыворотке, имея в виде прежде всего перспективы лечения, а не строгость диагностического термина».*

Постепенно местный аутоиммунный процесс с превалированием гиперчувствительности замедленного типа за многие годы существования приводит к гибели ткани щитовидной железы и к гипотирозу. Обязательным компонентом аутоиммунного тироидита является аутоиммунное воспаление с деструкцией ткани щитовидной железы, образованием фиброза и формированием гипотироза.

Усилению деструкции способствует нарушение соотношения активности физиологической антиоксидантной системы и скорости генерации активных форм кислорода, что приводит к развитию в организме неконтролируемого радикального окисления. В ре-

результате случайного взаимодействия кислородных радикалов и перекисей с жирными кислотами в присутствии металлов переменной валентности (медь и железо) возникает неферментативное перекисное окисление липидов. Гибель тироцитов в свою очередь приводит к развитию свободно-радикальной патологии, включающей *синдром пероксидации*.

Периодически повторяющийся *синдром пероксидации* составляет важный фактор патогенеза *аутоиммунного тироидита*. Помимо продуктов некроза клеток или продуктов распада коллагена, в процессе фиброобразования принимают участие компоненты глобулиновой фракции белков, включая *церулоплазмин*.

*Церулоплазмин* — это положительный глобулин острофазного преимущественного ответа. *Аутоиммунный тироидит Хасимото* протекает с повышением уровня *церулоплазмينا* в плазме крови. Нами обнаружено, что уровень *церулоплазмينا* плазмы крови при *аутоиммунном тироидите* четко коррелировал с функциональной активностью щитовидной железы. Так, при эутирозе имела место лишь тенденция к повышению уровня *церулоплазмينا*, при гипотиреоидной фазе тироидита его уровень в 1,5–2, а при гипертиреоидной фазе (хаситоксикозе) — в 2,5 раза выше нормы (Строев Ю.И. с соавт., 2003).

В отличие от всех иных форм воспаления щитовидной железы, при *тиреоидите Хасимото* вследствие лимфоцитарной инфильтрации она может очень значительно увеличиваться, иметь плотноэластическую консистенцию, а иногда образно характеризуется клиницистами как «*лимфоаденоидный зов*». Истинная гиперплазия железы при *тиреоидите Хасимото* не выражена. Однако лимфопролиферативные изменения так характерны, что при биопсии в железе иногда видны даже вторичные лимфоидные фолликулы, как будто сама она становится периферическим лимфоидным органом. Наряду с малыми лимфоцитами присутствуют плазматические клетки. Коллоидные фолликулы уменьшены и немногочисленны. Они содержат по периферии особые, крупные, обладающие ярко-эозинофильной, содержащей много митохондрий и лизосом цитоплазмой, *клетки Хюртля* — результат метаплазии фолликулярного эпителия, происходящие, вероятно, из В-клеток Аскенази. Эти клетки, иногда отмечаемые и при других тиропатиях, формируют гиперпластические узелки. По мере развития болезни (обыкновенно уже у взрослых) прогрессирует фиброз щитовидной железы, не выходящий за пределы её капсулы.

*Клиника*. Развитие *тиреоидита Хасимото* у подростков, как и у взрослых, чаще постепенное, без жалоб.

Клиника скудная. Самочувствие обычно нормальное. Редко подростки жалуются на увеличение размеров шеи, чувство сдавления, одышку в положении лежа на спине, избегают носить галстуки и тесные воротнички. Крайне редко бывают легкие боли в щитовидной железе с неопределенной иррадиацией в уши, затылок, с малой субфебрильной температурой, шейной или более распространенной лимфаденопатией. Бывают аутоиммунная офтальмопатия и даже «преходящий тиротоксикоз» с потливостью, тахикардией, похуданием, чувством жара, раздражительностью и плаксивостью по любому незначительному поводу (фаза гипертироза). В латентной фазе тироидита подростки могут становиться «трудными» в семье, недисциплинированными в школе, иногда злыми, непослушными, грубят взрослым.

Чаще у подростков бывает сонливость, вялость. Подростки обычно бледные, субиктеричные при голубых склерах (каротиноз от недостаточного превращения их печенью каротинов овощей и фруктов в витамин А). Наблюдается легкая пастозность лица («сонные»), К Они обычно полноваты, спокойные, медлительные («увальни», «тюлени»).

Симптомы, которые мы обнаруживали у подростков с аутоиммунным тироидитом — влажные «ледяные» кисти и стопы, судороги, чувство ползания «мурашек», звон в ушах, мигрень, выпадение волос, шелушение и ломкость ногтей, аллергозы — можно связать со скрытой тетанией-гипокальциемией (Строев Ю.И. с соавт., 1998). У подростков появляется положительный симптом Хвостека. Гипокальциемия обусловлена недостаточностью в организме этих подростков холекальциферола (витамина D<sub>3</sub>), синтез которого снижается при дефиците тироидных гормонов. Особенно характерными были для них такие нервно-психические гипокальциемические расстройства, как фобии высоты, темноты, одиночества, метро, лифтов — клаустрофобия (Строев Ю.И. с соавт., 2003).

Кожа на тыле ладоней и предплечьях может быть шершавой с ороговением локтей, коленей и пяток (на пятках могут быть болезненные трещинки). Возможна некоторая задержка роста (из-за дефицита T<sub>4</sub>), но у подростков с нередко встречающимися при аутоиммунном тироидите врожденными дисплазиями соединительной ткани марфаноподобного генотипа — рост может быть даже чрезмерным при явном дефиците веса. Прибавка веса, зябкость, запоры и сухость кожи свидетельствует о продолжительном процессе, приведшем к гипотирозу

разной степени выраженности (Фадеев В.В. с соавт., 2001).

Подростки нередко отстают в учебе, особенно по математике, у них ухудшается память (с трудом заучивают наизусть стихи), на окружающее реагируют медленно, отличаются сонливостью днем, а иногда — ночной бессонницей. Им снятся тяжелые, иногда отвратительные сны (*копросомния*).

Частый симптом аутоиммунного тиреоидита — гиперплазия щитовидной железы (от едва заметной — до явной), что выявляется нередко случайно. Щитовидная железа не спаяна с окружающей тканью, равномерно увеличена (преимущественно — перешеек), плотноватая, неоднородная при пальпации — мелкозернистая или даже бугристая с узлами (редко) из-за очаговой гиперплазии или фиброза и, как правило, безболезненная. Может наблюдаться ее атрофия.

У девушек, как правило, расстраивается менструальный цикл. Месячные становятся не регулярными, болезненными, обильными (из-за гипокальциемии) или, напротив, скудными до аменореи. В молочных железах может рано возникать фиброаденоматоз, в них бывают боли во время месячных.

**Осложнения.** При аутоиммунном тиреоидите нередко задержки роста, умственного и физического (из-за дефицита тироксина), а также полового развития.

Офтальмопатия и признаки компрессии соседних щитовидной железой органов шеи у подростков редки.

Иногда выпадают волосы с развитием гнездной плешиности.

У подавляющего большинства детей (до 95 %) *тиреоидит Хасимото* сопровождается развитием зоба, у 5-10% развивается атрофическая форма заболевания, у 5 % — развивается хаситоксикоз, у 3-13 % — гипотироз (Петунина Н.А., 2002).

В конечном итоге уже в подростковом периоде развивается типичный *ювенильный гипотироз*.

**Классификация.** По Г.С. Зефировой (1999), аутоиммунный тиреоидит классифицируется следующим образом.

*По функциональному состоянию:*

Гипотироз.

Эутироз.

Гипертироз.

*По размерам щитовидной железы:*

Гипертрофический. Атрофический.

*По клиническому течению:*

Аутоиммунный тиреоидит как самостоятельное заболевание.

Аутоиммунный тиреоидит, сочетающийся с другой тиреоидной патологией (подострым тиреоидитом, узловым зобом, эндокринной офтальмопатией).

Аутоиммунный тиреоидит как компонент аутоиммунного полиэндокринного синдрома.

**Диагностика.** В диагностике аутоиммунного тиреоидита клиника без нацеленного сбора анамнеза и объективных данных не является ведущей. В основном выявляются признаки его запоздалой диагностики — гипопункции щитовидной железы. Важно выяснить сведения о наличии любых аутоиммунных заболеваний у родителей подростка, но в особенности — аутоиммунного тиреоидита у матери.

Если у подростка ювенильный зоб сохраняется до 18-летнего возраста и далее, то это — аутоиммунный тиреоидит (Касаткина Э.П., Соколовская В.Н., 1988).

В крови имеется склонность к лимфоцитозу, может нарастать СОЭ, увеличиваться содержание у-глобулинов, холестерина, неорганического фосфора, падает содержание ионизированного кальция.

Бывают небольшое расширение границ сердца, глухость тонов, склонность к брадикардии, экстрасистолия. На ЭКГ у подростков выявляются ранняя реполяризация и метаболические расстройства, может удлиниться интервал Q-T — признак гипокальциемии (Строев Ю.И. с соавт., 1998), часто (в каждом десятом случае) присутствует синдром LGL (Строев Ю.И. с соавт., 1999). Давление крови может быть нормальным, пониженным и даже умеренно повышенным за счет минимального артериального давления (сужение просвета микроциркуляторного русла за счет специфического микседемного отека как самих сосудов, так и окружающих их тканей).

Достоверно повышаются уровни ЦИК средних размеров, IgG-и Ig M-иммуноглобулинов. Базальный уровень *ТТГ* в зависимости от фазы тиреоидита может быть как повышенным, так и пониженным, *Т<sub>4</sub>* обычно снижается, а *Т<sub>3</sub>* может быть нормальным или с тенденцией к повышению. В активной фазе тиреоидита (при хаситоксикозе) показатели тиреоидных гормонов могут значительно нарастать, а *ТТГ* — падать. Отсутствие или нормальный уровень анти tiroидных антител в крови не исключают *тиреоидита Хасимото*, но их высокое содержание, особенно антител к микросомальной фракции тироцитов (к тиропероксидазе), делает диагноз заболевания более вероятным.

В крови нередко обнаруживается разной выраженности *гиперпролактинемия* — одна из причин нарушений менструального цикла.

Тесты с ТТГ и тиролиберинем не повышают секрецию  $T_3$  и  $T_4$ . В сложных случаях диагностики тиреоидита у подростков старше 20 лет высокий захват йода  $^{123}$  щитовидной железой при нормальной или пониженной секреции  $T_3$  и  $T_4$  подозрителен на тиреоидит Хасимото, но проба с подавлением трийодтиронином отрицательная. На сканограмме железы с радиотехнецием выявляется неоднородное (мозаичное) распределение радиофармпрепарата (рис. 64 а).

Тепловидение даёт или нормальную, или мозаичную (неоднородную) термограмму щитовидной железы (рис. 93). УЗИ более информативно: неоднородность строения гипозоженной щитовидной железы, чередование зон разной эхогенности, иногда—узлы, ко-

торые могут пальпаторно не определяться, а также мелкие кисты, которые могут периодически исчезать и вновь появляться (рис. 64 б). С позиций ультрасонографии, «узел» — это очаговое поражение доли и/или перешейка щитовидной железы, размеры которого не должны превышать у подростков 3 мм.

При типичной клинической симптоматике, убедительных данных лабораторных и инструментальных исследований в пункционной биопсии щитовидной железы нет необходимости (Петунина Н.А., 2002).

*Критерии диагноза.* Сочетание любых трех признаков из перечисленных ниже позволяет поставить диагноз аутоиммунного тиреоидита:

- диффузный зернистый или бугристый зоб;
- мозаичность УЗИ-сканограммы;
- повышенный титр, особенно микросомальных анти tiroидных антител — к пероксидазе;
- повышенный базальный уровень ТТГ;
- отрицательные пробы с ТТГ и тиролиберинем;
- данные пункционной биопсии щитовидной железы.

Явные и косвенные клинические признаки гипотироза убеждают в диагнозе аутоиммунного тиреоидита.

«Большими» диагностическими признаками, сочетание которых позволяет поставить диагноз аутоиммунного тиреоидита, по мнению В.В. Фадеева с соавт. (2001), являются:

- первичный гипотироз (манифестный или стойкий субклинический);
- увеличение объема щитовидной железы (более 18 мл у женщин и более 25 мл — у мужчин);
- наличие антител к ткани щитовидной железы в диагностически значимых титрах и (или) ультразвуковые признаки аутоиммунной патологии;

При отсутствии хотя бы одного из «больших» диагностических признаков диагноз аутоиммунного тиреоидита носит лишь вероятностный характер.

При выявлении гипотироза (субклинического или манифестного) диагностика аутоиммунного тиреоидита позволяет установить природу снижения функции щитовидной железы, но практически не отражается на тактике лечения, которое подразумевает заместительную терапию препаратами тироидных гормонов.

Пункционная аспирационная биопсия щитовидной железы для подтверждения диагноза аутоиммунного тиреоидита не показана.

Исследование динамики уровня циркулирующих антител к пероксидазе тироцитов и (или) тироглобулину с целью оценки развития и прогрессирования аутоиммунного тиреоидита не имеет диагностического и

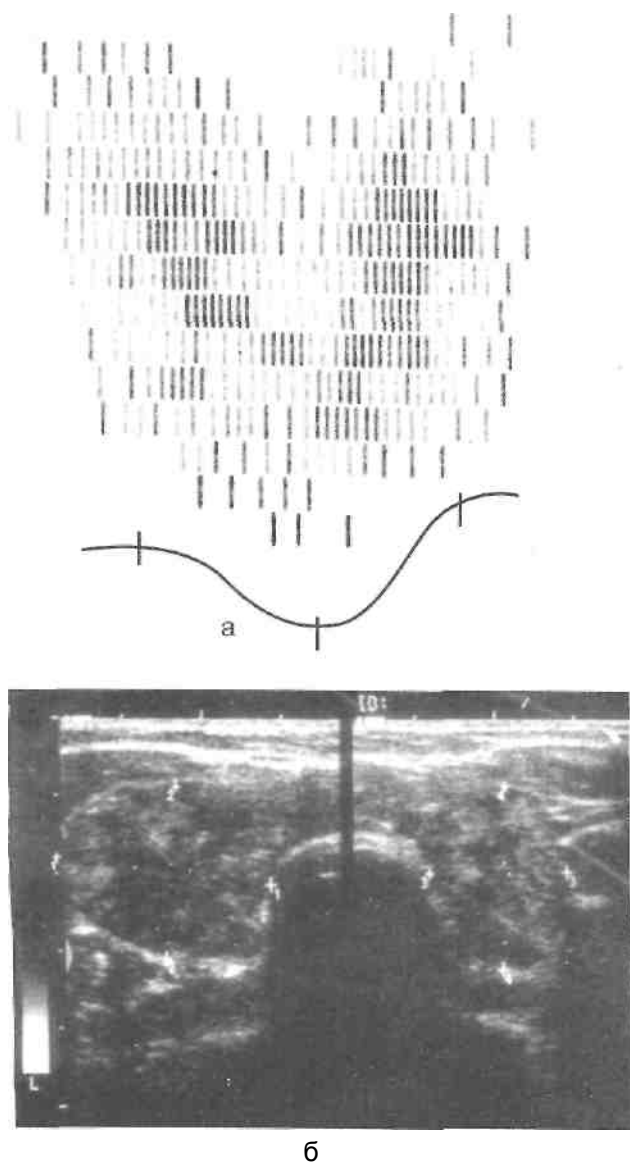


Рис. 64. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото: а — радионуклидная сканограмма, б — ультрасонограмма (собств. набл.)

прогностического значения (Фадеев В.В. с соавт., 2001).

В сомнительных случаях в тонкоигольных биоптатах щитовидной железы выявляют преобладание лимфоидных и плазматических клеток, имеются оксифильно превращенные В-клетки Аскенази — Хюртля, может быть гиперхроматоз и далее полиморфизм ядер, что неопытный морфолог может принимать за рак щитовидной железы; в биоптатах — всегда высокий титр антитироидных антител. При явном подозрении у подростка на рак щитовидной железы от ее биопсии лучше воздержаться (опасность опухолевого обсеменения!).

**Пример диагноза.** Аутоиммунный гипертрофический тиреоидит Хасимото, клинически выраженный. Фаза гипертироза. Офтальмопатия легкой степени. Олигоменорея.

**Дифференциальный диагноз.** Тиреоидит Хасимото дифференцируют прежде всего с диффузным токсическим зобом, подострым тиреоидитом, с эутироидным зобом, эндемическим зобом, со специфическими тиреоидитами, с раком щитовидной железы.

При диффузном токсическом зобе имеется выраженное похудание, потливость, тремор, тахикардия, наличие глазных симптомов, высокий уровень  $T_3$  и  $T_4$ .

Для подострого тиреоидита характерны боли в щитовидной железе с иррадиацией в уши, нижнюю челюсть или в затылок, фебрильная лихорадка, выраженная потливость, резкая общая слабость, высокая СОЭ, быстрый эффект от преднизолона.

При эутироидном зобе обнаруживается небольшое диффузное увеличение щитовидной железы без явных признаков ее дисфункции, отсутствие или низкий титр антитироидных аутоантител.

Для эндемического зоба типичны эндемический анамнез, чаще — узловатый зоб, более или менее выраженные признаки гипотироза и кретинизма, низкий уровень  $T_3$  и  $T_4$ , отсутствие антитироидных антител.

При наличии у подростка в анамнезе туберкулеза или сифилиса может возникать подозрение на специфический тиреоидит. В таких случаях необходимы консультации фтизиатра или венеролога, а пробная («ex juvantibus») специфическая терапия указанных заболеваний помогает установить правильный диагноз.

Рак щитовидной железы характеризуется чаще одиночным, плотным и малосмещаемым узлом, увеличением регионарных шейных лимфоузлов, «холодным» характером узла при радионуклидом сканировании, «горячим» характером узла на термограммах.

Функция щитовидной железы при этом чаще нормальная, редко — повышенная, гипофункция не характерна, титр антитироидных аутоантител низкий или они вообще отсутствуют.

**Исходы заболевания и прогноз.** Прогноз для жизни благоприятный. Ранняя терапия тиреоидита Хасимото может изредка приводить к полному выздоровлению.

Чаще постепенно нарастает гипотироз с задержкой общего развития, что сказывается на репродуктивной функции. Возможно волнообразное течение — отращивание соотношения тиростимуляции и тироблокады.

Легкий тиротоксикоз в части случаев объясняют деструкцией ткани щитовидной железы с избытком поступления в кровь запасов  $T_3$  и  $T_4$  без их гиперпродукции (хаситоксикоз).

Аутоиммунный тиреоидит является доброкачественным заболеванием щитовидной железы. Трансформация его в злокачественную патологию крайне маловероятна (за исключением весьма редкой лимфомы). Более того, лимфоцитарная инфильтрация ткани, прилегающей к очагу рака щитовидной железы, оказывает защитное действие, снижая частоту метастазирования (Петунина Н.А., 2002).

Однако больных аутоиммунным тиреоидитом причисляют к группе повышенного риска развития В-клеточных лимфом и папиллярного рака щитовидной железы. При длительном существовании тиреоидита Хасимото эти новообразования поражают до 5 % больных. Другие формы рака щитовидной железы при первичном аутоиммунном тиреоидите наблюдаются крайне редко и вряд ли превышают цифры этой патологии в общей популяции.

Щитовидная железа может увеличиваться до 50–150 г, а при атрофической форме — уменьшаться до 5–12 г.

При ее гипертрофии и больших узлах могут быть компрессии трахеи, пищевода, возвратного нерва с развитием афонии, что является показанием к оперативному лечению аутоиммунного тиреоидита.

Изменения в щитовидной железе у подростков прогрессируют очень медленно, являясь причиной так называемого идиопатического гипотироза взрослых.

Бывает аутоиммунная пернициозоподобная анемия.

У нелеченных беременных с аутоиммунным тиреоидитом могут рождаться дети с врожденным (спорадическим) кретинизмом.

У девушек возможны мено- и метроррагии, различные нарушения менструального цикла, развитие синдрома гиперпролактинемии с трансфор-



мацией в пролактиному, кистозное перерождение яичников с последующими нарушениями репродуктивности, фиброаденоматоз молочных желез.

При осложняющем аутоиммунный тиреоидит выраженном гипотирозе нередко развивается гипокальциемия с характерными судорогами, спазмами гладкой мускулатуры любой локализации, частым фобическим синдромом (клаустрофобии).

**Лечение.** Из диеты подростков, больных аутоиммунным тиреоидитом, желательно исключить богатые йодом продукты (йодированная соль, морская капуста — ламинария — в любых видах и изделия из нее, фейхоа, хурма в больших количествах), так как заместительная терапия йодосодержащими тиреоидными гормонами в адекватной дозе больше не требует дополнительного введения в организм йода. В.В. Фадеев с соавт. (2001) также считают, что нет смысла назначать препараты йода при увеличении щитовидной железы, вызванном аутоиммунным тиреоидитом. Вряд ли щитовидная железа, страдающая от непрерывных атак антител и не способная продуцировать тиреоидные гормоны в необходимых для организма количествах, вдруг после массивной нагрузки йодом «воспрянет духом» и будет способна их производить! Гиперйодизм приведет к подавлению продукции  $ТТГ$  и к еще большему угнетению и без того недостаточного синтеза  $Т_4$  и  $Т_3$ .

Пока отсутствуют какие-либо эффективные методы воздействия аутоиммунный процесс в щитовидной железе (глюкокортикоиды, другие иммуносупрессоры, иммуномодуляторы, плазмаферез и пр.), которые доказали бы свою пользу при аутоиммунном тиреоидите (Фадеев В.В. с соавт., 2001).

Методом выбора в лечении аутоиммунного тиреоидита в настоящее время остается консервативная терапия синтетическими гормонами щитовидной железы — левотироксином, трийодтиронином (лиотиронином) или их комбинациями (тирео-том, тироид) в зависимости от того, дефицит каких гормонов (по результатам определения их в крови) имеется —  $Т_3$ ,  $Т_4$  или обоих.

С заместительной целью и для подавления аутоиммунного процесса, предупреждающего гиперплазию щитовидной железы и узловое ее перерождение, тиреоидные гормоны у подростков назначают в максимальных переносимых дозах. Период адаптации к тиреоидным гормонам в каждом случае индивидуальный, но эффект обычно наступает через 2-12 месяцев. Лечение должно быть длительным (годами!) и непрерывным.

Прекращение лечения тиреоидными гормонами приводит к рецидиву аутоиммунного тиреоидита.

По мнению Н.А. Петуниной (2002), у подростков 10-12 лет рекомендуется использовать левотироксин в дозе 3-4 мкг/кг в сутки, у подростков старшего возраста — 1-2 мкг/кг в сутки до завершения роста.

При эутиродной фазе аутоиммунного тиреоидита назначение тироксина оправдано в дозе 50-70 мкг в сутки из расчета 1 мкг/кг веса. Это приводит к обратному развитию зоба и предупреждает его развитие.

Наши многолетний опыт лечения аутоиммунного тиреоидита с гипотирозом у подростков показал, что продолжительность действия утренних доз синтетических тиреоидных гормонов, за редким исключением, ограничивается в основном 10-12 часами и не зависит от величины дозы. Поэтому наращивание по необходимости их утренних доз не всегда приводит к ожидаемому результату, потому что пациенты получают заместительную терапию, по сути, только в первую половину суток, а во вторую половину (ночью) они практически остаются без лечения.

В этих случаях мы получаем хороший эффект лечением *дробными дозами левотироксина*. Так, 2/3 суточной дозы левотироксина мы назначаем приблизительно за 30 минут до завтрака (как это рекомендуется по инструкции), а оставшуюся часть — перед сном (на ночь). У большинства подростков это позволяет достигнуть эутироза даже меньшими дозами. У них улучшается сон, сновидения становятся более приятными, исчезает ночная потливость, они начинают легко просыпаться по утрам (без пастозного лица!), становятся более адекватными. А если учесть, что пики секреции пролактина возникают во время сна, то прием тиреоидных гормонов на ночь тем более полезен и вполне оправдан. Так, нами отмечено, что у девушек-подростков такое лечение оказывало гораздо больший эффект в ликвидации расстройств менструального цикла. Конечно, утренние и ночные дозы тиреоидных гормонов подбираются и изменяются строго индивидуально, под контролем свободных  $Т_3$ ,  $Т_4$  и  $ТТГ$  в крови и общего самочувствия подростков.

В случае так называемого «субклинического гипотироза» у подростков, как и у взрослых пациентов, мы также рекомендуем проводить терапию левотироксином.

Прекращать лечение летом или при поездке в местности с жарким климатом, как это советуют некоторые практикующие эндокринологи, совершенно неграмотно. Чрезмерная инсоляция, как и другие, повышающие «сопротивляемость организма» (то есть его иммунный статус) приемы будут только способствовать усилению продукции антитиреоидных аутоантител. Практика показывает, что после таких «закаливаний»

*аутоиммунный тиреоидит может обостряться и переходить в активную фазу, нередко с хаситоксикозом.* Поэтому в летнее время или на время пребывания в жарком климате дозу тиреоидных гормонов следует уменьшать в 2-4 раза, но не отменять совсем! По возвращении подростка в привычный климат возобновляется прием прежней дозы этих гормонов.

Таблетки *тиреоидина*, изготавливаемые из высушенных и обезжиренных щитовидных желез крупного рогатого скота как препарат, содержащий чужеродные белки, в настоящее время практически не применяют, так как можно стимулировать аутоиммунный процесс в щитовидной железе, и к тому же тиреоидин представляет определенную опасность в отношении возможного заражения губчатым энцефалитом. Недавно в США стали производить таблетки *Altough Thyroid*, представляющие собой оптимальную по соотношению смесь натуральных тиреоидных гормонов (*тиотиронина* —  $T_3$  и *левотироксина* —  $T_4$ ), получаемых из щитовидной железы свиней. Известно, что препараты, изготавливаемые из эндокринных желез свиней, минимально аллергогенны для человека, а свиньи к тому же не болеют губчатым энцефалитом. Мы располагаем лишь небольшим положительным опытом лечения этим препаратом взрослых больных аутоиммунным тиреоидитом, так как в Россию «*Armour Thyroid*» в нужных количествах пока не поступает.

В фазе гипертироза *тиростатики* (*мерказолил* и его аналоги) при этом тиреоидите использовать не рекомендуют (патогенетически это — бессмысленно, так как в этом случае повышенного синтеза тиреоидных гормонов нет). В этом случае целесообразнее использовать *в-адреноблокаторы* (*анаприлин, обзидан, атенолол, эгилон и др.*) в сочетании с небольшими дозами *левотироксина*. И лишь при тяжелом хаситоксикозе в целях эффективного и быстрого снижения уровня тиреоидных гормонов в крови можно подавить их продукцию с помощью коротких курсов средних и малых доз *тиростатиков*, но при обязательном сочетании их с *в-адреноблокаторами*. На весь период выраженного хаситоксикоза назначение *левотироксина* нежелательно, так как это приводит к нарастанию тиротоксикоза. По достижении эффекта *тиростатики* постепенно отменяют, вводя также постепенно (начиная с малых доз — 6,25 мкг-12,5 мкг) *левотироксин* при сохранении приема *в-адреноблокаторов*. По мере снятия хаситоксикоза *в-адреноблокаторы* постепенно отменяют, одновременно наращивая дозы *левотироксина* до адекватных, способствующих сохранению устойчивого эутироза.

*Критерий эффективности лечения — нормальный уровень ТТГ.*

Так как аутоиммунный тиреоидит, осложненный гипотирозом, приводит к дефициту кальция, то в этих случаях подросткам нужно назначать витамин  $D_3$  (*оксидевит, вигантол, рокальтрол* и др.) и препараты кальция (*лактат, цитрат, глюконат кальция*). Это значительно улучшает их нервно-психическое состояние, устраняются фобии и обмороки, смягчается нейроциркуляторная дистония. Можно назначать *комбинированные витамины* («*Олиговит*», «*Юникап-Ю*», «*Дуовит*» и др.), при этом желательно избегать йодосодержащих комбинаций. Показан в качестве антиоксиданта витамин *Е*. Широко применяемый в амбулаторной практике «*Компливит*» совершенно не подходит для таких случаев, так как он лишен витамина *D*.

Отношение к оперативному лечению аутоиммунного тиреоидита стало в последние годы сдержанным.

Операция жизненно показана лишь при компрессии щитовидной железой органов шеи или средостения (*асфиксия* — при давлении на трахею, *дисфагия* — при сдавлении пищевода, *афония* — при сдавлении возвратного нерва), при невозможности исключить онкопатологию щитовидной железы (*рак, лимфома*). Она показана при прогрессирующем росте зоба с выраженным косметическим дефектом шеи, при шейно-загрудинной локализации большого (III-IV степени) зоба Хасимото, а также при резистентности к консервативной терапии и при рецидивирующем течении хаситоксикоза (Романчишен А.Ф., Василевский Д.И., 2002).

Во всех остальных случаях хирургическое лечение эффекта не дает, так как операция не устраняет сформировавшейся у пациента аутоаллергии против собственной щитовидной железы. Операция может вызвать *ятрогенный гипотироз*, так как оставаемый хирургом небольшой объем щитовидной железы быстрее уничтожается аутоантителами. К тому же после операции в культе щитовидной железы часто рецидивируют аутоиммунные лимфоцитарные инфильтраты — узлы. И, наконец, оперативное лечение, чреватое возможными непредсказуемыми внутриоперационными осложнениями, пока не освобождает больного от приема тиреоидных гормонов в обозримом будущем.

*После операции все равно приходится уже пожизненно назначать тиреоидные гормоны с заместительной целью и для профилактики обострений аутоиммунного тиреоидита и рецидива узлов в культе щитовидной железы.*

На подростков с аутоиммунным тиреоидитом положительное лечебное воздействие оказывает плавание в бассейне.

*Профилактика.* Своевременное лечение инфекций, санация очагов латентной инфекции, защита подростков от ионизирующих излучений, особенно области щитовидной железы, от грубой ее пальпации, от травм шеи. Важно раннее выявление ювенильного зоба и при необходимости его лечение левотироксином.

Необходимо соблюдать осторожность при назначении амиодарона (кордарона) и других препаратов йода. *Доказано, что у лиц, лечившихся от сердечных аритмий кордароном, содержащим в одной таблетке годовую физиологическую потребность в йоде, одним из типичных последствий такого лечения был аутоиммунный тиреоидит.*

При использовании витамин-минеральных пищевых добавок необходимо отдавать предпочтение безйодным их вариантам. Йодированная соль применима лишь в эндемических по йодному дефициту районах.

При курсовой интерферонотерапии подростков необходим контроль функции щитовидной железы. При разовом применении интерферонов это делается строго по показаниям.

Лица с патологией щитовидной железы, а также члены их семей — носители антигенов главного комплекса гистосовместимости, предрасполагающих к аутоиммунитету — не должны получать интерферонов и йодных препаратов.

*Диспансеризация.* Диспансерная группа — Д-3.

Больные аутоиммунным тиреоидитом Хасимото подростки нуждаются в пожизненном наблюдении эндокринологом и в приеме адекватных доз левотироксина под контролем уровня холестерина, свободных  $T_3$   $T_4$  и особенно ТТГ крови, анти tiroидных антител (прежде всего — к пероксидазе), общего статуса больных и размеров щитовидной железы (измерение окружности шеи на уровне VII шейного позвонка).

Подростки с аутоиммунным тиреоидитом как больные с иммунопатологическими особенностями имеют право на медотвод от профилактических прививок. Прививкам они подлежат только в исключительно неблагоприятных эпидемиологических ситуациях, когда существует реальная угроза их безопасности (например, при эпидемии дифтерии).

*Вопросы экспертизы.* Группа здоровья — 3 или 4.

При аутоиммунном тиреоидите показана ЛФК. Эффективны также легкая атлетика и плавание (при этом скорее наступает ремиссия аутоиммунного тиреоидита).

Не показаны профессии, связанные с любыми видами излучений, физическими и умственными перегрузками, работа на холоде. Не показан конвейерный труд. При выраженном гипотирозе показан перевод на инвалидность.

В зависимости от выраженности гипотироза подростки могут освобождаться от экзаменов. При тяжелом гипотирозе могут возникать проблемы с учебой, вплоть до обучения во вспомогательных школах.

Вопрос о службе в армии решается индивидуально. Призывникам дается отсрочка на 6 месяцев с последующим переосвидетельствованием после лечения. В дальнейшем они ограниченно годны или вообще не годны к службе в армии. В военные учебные заведения подростки с аутоиммунным тиреоидитом не принимаются.

## ГИПОТИРОЗ

*Определение.* Гипотироз — клинический синдром возникающий при снижении или полном отсутствии функции щитовидной железы.

*Синонимы:* тироидная недостаточность, гипотироидизм, микседема (при наличии отеков), кретинизм (при сочетании гипотироза с психоинтеллектуальными расстройствами), врожденный гипотироз или спорадический кретинизм (болезнь Фэгте), ювенильный гипотироз гипотироз взрослых (болезнь Галла).

*Распространенность.* Гипотироз встречается у 5-10 % населения любых возрастов с тенденцией к учащению в последние годы. У новорожденных в настоящее время его частота — 1:4000. У подростков чаще наблюдается врожденный гипотироз, а также типом роз в исходе аутоиммунного тиреоидита.

*Этиология и патогенез.*

Гипотироз как синдром характеризуется большим этиологическим разнообразием. В 95 % случаев поражение носит первичный характер и касается тироцитов. Лишь 5 % случаев гипотироза вторичны и связаны с гипоталамо-гипофизарными дисфункциями. Эксклюзивно редким является *внежелезистый гипотироз при синдроме Рефетова*.

*Первичный гипотироз* может возникнуть в результате разнообразных форм первичного поражения щитовидной железы с гиподисфункцией: врожденные ее аплазия или гипоплазия, дефекты синтеза  $T_3$  и  $T_4$ , изменения паренхимы органа при аутоиммунном, подостром и остром тиреоидитах, после тотальной или субтотальной резекции щитовидной железы или «лучевой стромэктомии», в результате ее малигнизации при дефиците йода в воде и пище (эндемический зоб), а также ятрогенно (при передозировке тиростатиков).

Недостаточная стимуляция щитовидной железы (при дефиците *ТТГ*) или при *пангипопитуитаризме* [*синдром Шихана*] вызывают *вторичный* гипотироз. При дефиците тиролиберина иногда говорят о *третичном* гипотирозе. Пониженная продукция нейрпептидов может вызывать состояние, которое ряд авторов предпочитают называть «*четвертичный гипотироз*».

Может быть пониженная чувствительность тканей к  $T_3$  и  $T_4$  или дефицит конверсии  $T_4$  в  $T_3$  (и наоборот), что приводит к недостаточному эффекту гормонов щитовидной железы во всех тканях. Все это ведёт к снижению основного обмена и к нарушениям во всем организме. В результате накапливаются продукты обмена, нарушается функция центральной нервной системы, возникают обменные нарушения и слизистый отек различных органов и тканей. Гипотироз у подростков часто имеет аутоиммунный патогенез. *Первичный гипотироз* бывает врождённым (при наследственных дефектах тироцитов, рассмотренных выше; при врожденном атирозе или дисгенезии железы; а также у новорожденных детей от матерей, находящихся под воздействием избытка йода и тиростатиков). Врожденный гипотироз чаще бывает у девушек. Среди нозологических единиц, имеющих отношение к гипотирозу, в особом рассмотрении нуждаются ранняя и врождённая его форма с выраженным нарушением психоинтеллектуального развития — *кретинизм* и поздняя форма приобретенного гипотироза у подростков и взрослых — *микседема*. Оба синдрома протекают, как правило, с компенсаторной гиперплазией щитовидной железы и многими общими клиническими проявлениями гипотироза (табл. 11).

Причины врожденного кретинизма—неблагоприятные воздействия гипотироза матери на эмбрион. Однако классики эндокринологии, в частности, В. Фальта (1913) сообщали, что бывают районы и даже улицы, где рождаются только эндемические кретины, и где здоровая женщина может родить кретина, а беременная кретинка разрешиться совершенно здоровым ребенком.

*Кретинизм*—термин, связанный со старофранцузским «chretien», что лишено какого бы то ни было эмоционального негативизма и буквально означает «христоподобный», «христианский», «божий». Хорошим эквивалентом этого термина может служить русское слово «убогий» («юродивый») —разумеется, в том значении, какое мы чувствуем в старинных упоминаниях об «убогих и сирых». К сожалению, в обиходном языке современности это слово значительно изменило смысл. Точно так же Ф.М. Достоевский и А. Рюноске, озаглавив свои произведения «Идиот» и «Жизнь идиота»,

имели в виду значение «уникум», а совсем не тот смысл, который мы ныне вкладываем в этот термин. В профессиональном медицинском языке термин «кретин» употребляется именно в милосердном смысле—речь идет о людях, не способных полностью и самостоятельно заботиться о своих нуждах в силу своей болезни — гипотироза.

Однако большая часть случаев первичного гипотироза—разнообразные приобретенные поражения щитовидной железы. О субклиническом гипотирозе говорят, когда при нормальной концентрации  $T_3$  и  $T_4$  уровень *ТТГ* находится на уровне 5-10 мкЕд/мл.

Причины приобретенного первичного гипотироза могут быть для ткани щитовидной железы деструктивными и недеструктивными, и они кратко систематизированы в табл. 11.

Таблица 11

#### Этиология первичного приобретённого гипотироза

Гипотироз с деструкцией тироцитов	
1	Хронический аутоиммунный тиреоидит Хасимото
2	Идиопатическая микседема (возможно, инаппарантный вариант аутоиммунного тиреоидита)
3	Ятрогенный гипотироз (резекция железы или радиотерапия по поводу гипертироза, облучение шеи при других заболеваниях)
4	Подострый лимфоцитарный тиреоидит (преходящий гипотироз)
5	Цистиноз
Гипотироз без разрушения тироцитов	
1	Эндемический йоддефицитный зоб
2	Эндемический зоб, вызванный пищевыми струмогенами
3	Ятрогенный гипотироз при передозировке тиростатиков
4	Йодная микседема
5	Инактивация циркулирующих $T_3$ , $T_4$ или <i>ТТГ</i>
6	Генерализованная или парциальная резистентность к тироидным гормонам

Таким образом, патогенез гипотироза и гипертироза определяется нарушением эффектов, зависящих от тироидных гормонов, и компенсаторными реакциями со стороны гипоталамо-гипофизарного аппарата. Из таблицы, где возможные причины гипотироза в обеих подгруппах стоят сверху вниз (в порядке убывания частоты), видно, что рассмотренный выше *аутоиммунный тиреоидит Хасимото* — *главная деструктивная причина гипотироза у подростков, тогда как именно эндемический зоб выступает его основной недеструктивной причиной*. Б. Декер с соавт. (2000) также полагают, что самая частая причина приобретенного гипотироза и гипертрофии щитовидной железы — аутоиммунный тиреоидит.

**Клиника.** Гипотироз в подростковом периоде возникает редко. Ювенильный гипотироз обычно начина-

ется с детства. Чаще он протекает скрытно, с олигосимптоматикой, или бывает умеренно выраженным, что вообще типично для подростков. Клинику гипотироза — от скрытой гипофункции щитовидной железы до микседемы — определяет его этиология. Поэтому могут быть как признаки диффузного или узлового зоба, так и атрофия щитовидной железы. В отличие от взрослых, у подростков с гипотирозом на первый план выступают симптомы задержки физического, умственного и полового развития. При этом чем раньше болезнь возникает, тем тяжелее симптоматика.

В основном жалуются родители больных подростков. У своих детей их беспокоят задержка или даже остановка роста, общего и особенно — психического развития, снижение школьной успеваемости и то, что «по утрам их не добудишься».

Типична осанка больных гипотирозом — лордоз, выступающие ягодицы, иногда — полусогнутые колени. Подростки становятся инертными, медлительными, неповоротливыми («увальни»), заторможенными, сонливыми. Они начинают плохо учиться, не желают ничем заниматься. У них бывают вспышки немотивированной злобы, гнева, они вязки в общении, зябнут, тепло одеваются, спят в любую погоду под теплым одеялом. У них падает аппетит, появляются запоры.

Мимика обычно бедная. Лицо глуповатое, одутловатое и сонное. Может быть отечность век, кистей и стоп, дистальных отделов предплечий и голеней (гипотироидные, микседемные «браслеты»). Из-за отека языка речь становится маломодулированной, замедленной, невнятной («каша во рту»). Может нарушаться слух из-за отека евстахиевых труб и внутреннего уха.

Таким образом, при гипотирозе отекают все ткани, и вследствие отека утолщаются не только кожа и подкожно-жировая клетчатка, но и слизистые оболочки. Из-за отека и непроходимости носослезного канала может наблюдаться слезотечение, особенно зимой, на холоде. Из-за отека и утолщения голосовых связок грубеет голос, что обращает на себя внимание у девушек, так как у юношей это нередко ошибочно принимают за мутцию голоса.

Наблюдая за подростками и взрослыми с аутоиммунным тиреоидитом и первичным гипотирозом, мы обратили внимание на то, что у всех пациентов (даже с минимальными клиническими проявлениями гипотироза!) бывают в анамнезе более или менее частые и весьма болезненные (до крови) прикусы слизистых щек, реже — губ и языка (особенно при пользовании жевательной резинкой). Мы наблюдали также зубных врачей, которые сами до установления у них диагноза «аутоиммунный тиреоидит, гипотироз» так же, как и мно-

гие их пациенты, прикусывали щеки и объясняли это достаточно прозаически — результатом «неправильного роста зубов» или «неудачными» зубными протезами. В ряде случаев зубные врачи и протезисты даже удаляли у пациентов мешающие им в работе «лишние участки слизистой щек в виде характерной рельефной бахромы с кровоподтеками, образующейся в результате многократных прикусов слизистой. Одновременно на отеком большого языке появляется симптом *фестончатого языка* — отпечатки от зубов. Обычно сами больные гипотирозом существенного значения прикусам щек, губ и языка не придают большого значения, так как это становится для них почти что обыденным и, как правило, расценивается как следствие стоматологических проблем (Строев Ю.И., 2002).

Мы также обратили внимание на то, что уже после непродолжительного лечения больных тиреоидным гормоном *симптом прикуса щек* быстро исчезает, но затем вновь появляется при недостаточной их дозе или при самовольном прекращении лечения. По нашему мнению, симптом прикуса слизистых щек, губ и языка при гипотирозе может служить одним из самых ранних его симптомов и критерием адекватности дозы тироидных гормонов. Хотелось бы, чтобы стоматологи, ЛОР-специалисты и гастроэнтерологи, которым чаще врачей других специальностей приходится осматривать у пациентов полость рта, стали первым звеном в диагностике ранних стадий гипотироза и направляли таких пациентов к эндокринологу (Строев Ю.И., 2003).

В надключичных областях, на тыле кистей и стоп появляются отежные подушечки. С трудом надеваются и особенно тяжело снимаются кольца. Характерным для этих отеков является отсутствие ямок после надавливания пальцем, что давно считается патогномоничным симптомом гипотироза. Вспомним классическое описание молодого шахтера, страдавшего гипотирозом, из известного произведения английского писателя и врача Арчибалда Джозефа Кронина «Цитадель».

*«...Он подошел к Имрису и в первую минуту еден узнал его. Перемена была не такая уж резкая, это был тот же человек, но черты его лица как-то неуловимо исказились. Лицо имело отежный вид, ноги распухли, кожа приняла восковой оттенок, только на носу выделялось красноватое пятно. Весь он был какой-то вялый, точно сонный... Глядя на опухшее лицо на подушке и ломая голову над решением этой загадки, доктор Мэнсон инстинктивно протянул руку и дотронулся до лица Имриса, подсознательно отметив при этом, что нажатие пальца не оставило вмятины на отежной щеке... И вдруг с бью тротой молнии в его мозгу возникла догадка. Поче-*

*му отек не давал углубления под давлением пальца? Да потому — сердце у него так и подпрыгнуло! — потому что это вовсе не отек, а миксоэдема!.. Наклонясь, Мэнсон взял руку Имриса. Да, кожа сухая, шершавая, пальцы немного утолщены к концам. Температура ниже нормальной. Он методически проделал осмотр, подавляя в себе каждый новый порыв восторга. Все признаки, все симптомы сходились так же точно, как элементы сложной загадки-головоломки. Бессвязная речь, сухость кожи, лопатообразные пальцы, опухшее лицо, потеря памяти, замедленность соображения, припадки раздражительности... Затем он пошел позвонить по телефону в Кардифф, чтобы прислали препарат щитовидной железы».*

За счет слизистых отеков подростки прибавляют массу тела («гипотироидное ожирение»).

Кожа спины и плеч — холодная наощупь. Определяется ее легкая субиктеричность (при голубых склерах!) за счет каротиноза (печень при гипотирозе недостаточно превращает каротины овощей и фруктов в витамин А).

Многие жалобы и внешние проявления гипотироза (особенно со стороны производных эктодермы—кожи, волос, ногтей, зубов, хрусталика глаза) связаны, по нашему мнению, с возникающим дефицитом кальция из-за нарушения его усвоения (Строев Ю.И. с соавт., 1998). Поэтому у больных с декомпенсированным гипотирозом, по нашим наблюдениям, всегда выявляется положительный симптом Хвостека, который исчезает по мере его компенсации. Могут быть судороги различной локализации, чаще — в икроножных мышцах, «отлеживание» ног и рук, «ползание мурашек» по телу.

Кожа всегда сухая (потовые и сальные железы работают плохо), на локтях и коленках — шершавость и гиперкератоз, напоминающие при ощупывании наждачную бумагу. Характерно, что больные гипотирозом совершенно не потеют даже в бане, что приводит их к неудовлетворенности от посещения парилки.

Волосы становятся сухими, ломкими, они истончаются и грубеют, секутся и выпадают вплоть до полной алопеции, не поддаются укладке, на что обращают внимание в основном девушки-подростки. Может редеть и выпадать наружная треть бровей (симптом Леви-Хертога). Часто имеется перхоть, что очень волнует подростков обоих полов. Ногти растут медленно, ломаются, слоятся и даже деформируются, на них появляются белые точки, продольная или поперечная исчерченность.

Из-за развивающейся гипокальциемии возникают кариес и парадонтоз, запаздывает прорезывание постоянных зубов.

На сердце подростки с гипотирозом обычно не жалуются. При этом границы сердца могут быть расширенными, почти всегда обнаруживаются брадикардия и глухие тоны сердца, бывают функциональные шумы. На ЭКГ нередко выявляется типичная брадикардия со снижением вольтажа зубцов и с ранней реполяризацией, признаками метаболических нарушений и удлинения интервала Q-T (гипокальциемия!). Утолщение отечной межжелудочковой перегородки, выявляемое при УЗИ сердца, также считается одним из ценных и ранних инструментальных симптомов гипотироза. Интересно, что в процессе его лечения этот симптом исчезает (Левина Л.И., 1989). Из-за отека периваскулярных тканей, да и самих мелких сосудов нарушается просвет микроциркуляторного русла, что у подростков с гипотирозом может быть причиной роста периферического сосудистого сопротивления и нередко — умеренного повышения диастолического артериального давления (Строев Ю.И., Чернолесский А.В., 1998).

Ультрасонография печени может выявить ее умеренное увеличение. Страдает больше билирубиносинтетическая функция печени, нежели билирубиновыделительная. Нередко выявляется дискинезия желчевыводящих путей и даже желчнокаменная болезнь (чаще у девушек с избыточным весом), что является причиной холецистэктомии даже у подростков. Основная причина камнеобразования в желчном пузыре — гиперхолестеринемия в крови подростков с гипотирозом:  $5,49 \pm 0,23$  мм/л, а у здоровых подростков —  $4,58 \pm 0,3$  мм/л (Строев Ю.И. с соавт., 1997).

При гипотирозе вследствие снижения секреторной функции желудка и кишечника нарушается усвоение железа, но в особенности витамина В<sub>12</sub>, что может приводить к развитию полидефицитной пернициозоподобной анемии. В редких случаях как следствие полиэндокринного аутоиммунного синдрома может возникать выраженная аутоиммунная В<sub>12</sub>-дефицитная анемия.

*В эндокринном отделении Мариинской больницы с подросткового периода часто наблюдалась пациентка (Лариса П-на), страдавшая аутоиммунным тиреоидитом на фоне врожденной дисплазии соединительной ткани марфаноподобного фенотипа и митрального пролапса. Нерегулярный прием левотироксина привел в амбулаторных условиях к развитию выраженной микседемы, распространенного витилиго и к падению гемоглобина до 29 г/л (!). В крайне тяжелом состоянии (самостоятельно не могла передвигаться) по жизненным*

показаниям была госпитализирована. Анемию на фоне адекватных доз левотироксина удалось устранить в основном курсом преднизолона, что подтвердило представление об аутоиммунной природе анемии. Через 1,5 месяца больная была выписана в удовлетворительном состоянии с нормальной картиной периферической крови.

Патологические анализы мочи выявляются редко. Однако тенденция к повышению уровня креатинина крови наблюдается почти в трети случаев гипотироза подростков (Строев Ю.И. с соавт., 2000).

У девушек нарушаются месячные (до аменореи). У юношей задерживается половое развитие, нередко отсутствуют поллюции. У тех и у других может возникать безразличие к противоположному полу. Еще патриарх отечественной эндокринологии Н.А. Шерешевский (1929) отмечал, что среди жалоб каждого больного с гипотирозом «особенно интересно резкое падение полового влечения, доходящее до полного отвращения к сексу».

**Осложнения.** Задержка общего развития может привести к тому, что больные гипотирозом с трудом заканчивают 8-9 классов общеобразовательной школы.

Из-за дефицита тироксина задерживается их психофизическое развитие. Даже к 18-20 годам рост может составить всего 120-130 см. Это возникает в результате сниженного влияния тироидных гормонов на регуляцию продукции гормона роста, уровень которого при гипотирозе падает.

Однако чаще возникают депрессивные состояния, психозы, нарушения слуха и обоняния. Ночной сон не дает подросткам желанного отдыха, а сны снятся тяжелые и неприятные.

Может развиваться аутоиммунная полидефицитная анемия из-за малабсорбции железа и витамина В<sub>12</sub>.

Самое тяжелое осложнение гипотироза — гипотироидная кома, встречающаяся у подростков, к счастью, крайне редко. Гипотироидная кома развивается постепенно, чаще зимой. Ей способствуют простуды, холод, не леченный или плохо леченный гипотироз, травмы, операции, наркоз, большие дозы снотворных или наркотиков. Нарастают сонливость, слабость, гипотония. Острая недостаточность Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub> вызывает кульминацию нарушений обмена, тяжелую гипотермию. В таких случаях обычным медицинским термометром температуру тела измерить не всегда удастся. Требуется электронный термометр. Кожа при этом холодная, сухая, грубая, иногда — даже оранжевая (выраженный каротиноз). Дыхание становится редким, ослабленным. Могут быть судороги, атония мочевого пузыря, запоры, возбуждение до психозов. Волосы жесткие. Имеют

место микседематозные отеки, иногда — геморрагии. В крови резко снижены показатели Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub>, повышены уровни холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПОНП, хондроитинсерной и глюкуроновой кислот, гликозаминогликанов. В терминальной стадии развиваются олигурия и анурия. Может также развиваться динамическая кишечная непроходимость.

Под влиянием постоянно повышенной продукцией ТТГ может развиваться узловой зоб с малигнизацией.

Вторичные половые признаки могут развиваться лишь к 18-19 годам. Месячные устанавливаются поздно, они часто нерегулярные. У женщин всегда страдает репродуктивная функция. Может также развиваться пролактинома гипофиза с ановуляцией, галактореей и аменореей.

Снижение продукции Т<sub>4</sub> стимулирует секрецию тиролиберина. Тиролиберин приводит к усилению синтеза лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. Это приводит к преждевременному половому развитию, на почве которого нередко развивается поликистоз яичников.

**Классификация.** По этиологии гипотироз делят на первичный (встречается чаще всего — в 90-95 % случаев), вторичный и третичный (5-10 % случаев), а также — четвертичный (встречается крайне редко). Различают явный и олигосимптоматический (латентный) гипотироз. Гипотироз называют микседемой только в случаях наличия локальных или общих гипотироидных отеков.

Выделяют также легкую, средней тяжести и тяжелую (микседема) формы заболевания.

Различают также врожденный (болезнь Фатге, спорадический кретинизм) и приобретенный гипотироз взрослых (болезнь Галла).

При передозировке тиростатиков возникает транзиторный ятрогенный гипотироз.

**Диагностика.** Основной обмен всегда снижен (до — 10 % и ниже), что и определяет истинную гипотермию и постоянную зябкость.

Учитывая большую распространенность легких форм гипотироза, подобные явления, редко связывая с обычным сознанием с эндокринной патологией, не должны ускользать от внимания профессионала-эндокринолога, особенно когда речь идет о развившемся за относительно недолгий срок изменении привычного образа того или иного индивида в глазах окружающих.

Ранний лабораторный признак первичного гипотироза — повышение ТТГ в крови выше нормальных значений, но в особенности — выше 10 мкЕД/мл. В начальных стадиях гипотироза показатели Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub> могут быть нормальными, уровень Т<sub>3</sub> может даже иметь тенденцию к повышению при явной тенденции уровня Т<sub>4</sub> к сни-

жению. Наш опыт показывает, что уровень  $T_4$  у подростков ниже 100 нмоль/л уже должен настораживать в отношении формирования гипотироза, особенно если у подростка обнаруживается увеличение щитовидной железы, а в анамнезе возникало подозрение на аутоиммунный тиреоидит. *Следует обратить особое внимание на то, что в стандартных лабораторных бланках, куда вносятся результаты исследований тиреоидных гормонов, в графе «Норма» приводятся, к сожалению, нормативы показателей для взрослых лиц, в то время как у детей и подростков показатели тиреоидных гормонов гораздо выше* (см. Приложение 1).

В случаях явного гипотироза уровень  $T_4$  снижен больше, чем  $T_3$ , уровень ТТГ всегда повышен, если нет речи о вторичном или третичном гипотирозе, когда тиротропин в крови может вообще не определяться. В 80 % случаев первичного гипотироза выявляются анти tiroидные аутоантитела, гипергаммаглобулинемия. В крови нередко выявляется повышенное содержание пролактина.

При гипотирозе нередко выявляются *анемия* (иногда мегалобластическая), эозинофилия, относительный лимфоцитоз, моноцитоз, СОЭ часто замедляется. Холестерин обычно — на верхней границе нормы, изредка явно повышен, но при лечении заметно снижается. Для приобретенного гипотироза характерен *остеопороз*. Для врожденного гипотироза более типичны повышение плотности костей и гипокальциемия. Уровни калия, натрия и неорганического фосфора обычно не изменяются. При пробе на толерантность к глюкозе чаще получают *плоскую гликемическую кривую* (нарушение всасывания глюкозы).

Кровяное давление у детей и подростков с гипотирозом чаще понижено, но у каждого 3-4-го подростка за счет отека интимы сосудов и гипотироидного «ожирения» повышается диастолическое давление. На ЭКГ выявляются снижение вольтажа и брадикардия, сглаженность и инверсия зубца Т, депрессия сегмента S-T, особенно — в отведениях  $V_{1-4}$ . Блокады сердца редки. На ЭхоКГ можно выявить проходящее утолщение межжелудочковой перегородки. Корреляционная ритмография выявляет ослабление влияния центральной нервной системы на ритм сердца в виде ригидности синусового ритма (Левина Л.И., 1989). У подростков микседематозного выпота в перикард не бывает.

В моче может быть белок, нарушается клубочковая фильтрация почек, повышается креатинин, но до явной хронической почечной недостаточности дело не доходит.

Обнаруживается склонность к инфицированию желчных путей и к *холелитиазу*. Поэтому всем подросткам с подозрением на гипотироз необходимо проводить

УЗИ печени и желчных путей. Склонность к гипоацидному состоянию является причиной частого лямблиоза.

Рентгенография выявляет нарушения оссификации хрящей эпифизов круглых костей (*эпифизарный дисгенез*), что отличает гипотироз от прочих видов карликовости. Окостенение может отставать на 8-10 лет, особенно при врожденном гипотирозе.

ЭЭГ выявляет медленные патологические волны и недостаточность а-ритма. Рефлексометрия ахиллова сухожилия дает *удлинение времени рефлекса*.

*Критерии диагноза.* Явные формы гипотироза в силу его характерной внешней клинической картины распознаются легко, но у подростков диагноз часто запаздывает.

Ведущее значение в диагностике имеет определение уровня  $T_3$ ,  $T_4$ , ТТГ, анти tiroидных аутоантител, холестерина сыворотки крови, показателей основного обмена, времени рефлекса ахиллова сухожилия.

У старших подростков в сомнительных случаях гипотироза помогает в установлении диагноза низкое поглощение щитовидной железой йода<sup>123</sup>. Такое же поглощение наблюдается и при врожденных энзимопатиях щитовидной железы.

В диагностике вторичного гипотироза важна проба с ТТГ (введение ТТГ повышает уровни  $T_3$  и  $T_4$  более чем на 50 %, повышается и кривая поглощения йода<sup>123</sup>). В диагностике третичного (гипоталамического) гипотироза используют пробу с тиролиберинем (внутривенно вводят тиролиберин, результаты пробы аналогичны предыдущей). *При первичном гипотирозе обе пробы не дают эффекта.*

У беременных для диагноза гипотироза более информативны уровни *свободного  $T_4$  и ТТГ*.

#### **Примеры диагноза.**

1. Гипотироз в исходе аутоиммунного тиреоидита. Легкая форма. Олигоменорея.
2. Врожденный гипотироз (болезнь Фатте). Отставание общего развития (карликовость, гипогонадизм, деменция по типу кретинизма).
3. Гипотироз II степени после гемиструмактомии по поводу диффузно-узловатого нетоксического зоба в ... году. Гипопаратироз.

*Дифференциальный диагноз.* При гипотирозе пациент внешним видом напоминает почечного больного (*facies nephritica*), что является причиной его поздней диагностики.

При гипотирозе могут быть протеинурия и нарушения парциальных функций почек, однако клиники явного нефротического синдрома не бывает, отеки при гипотирозе не оставляют ямок после надавливания, азотемии не бывает.



Напоминает гипотироз внешностью *B12-дефицитная анемия*. Однако оба этих заболевания могут наблюдаться у одного и того же больного одновременно в силу существования полиэндокринного аутоиммунного синдрома.

Иногда при повышенных уровнях холестерина начинают думать о раннем атеросклерозе, что у подростков маловероятно, если речь не идет о редкой семейной наследственной гиперхолестеринемии.

Здесь уместна цитата: «*Микседема, как вообще все заболевания щитовидной железы, «написана» именно на лице, диагноз можно прочитать в глазах и вокруг рта больного... Тот, кто не распознавал ее с первого взгляда и даже не думает о возможности микседемы, тот и впоследствии не будет давать правильную оценку данным различных исследований и склонен будет рассматривать понижение вольтажа на ЭКГ как проявление повреждения миокарда, повышенный уровень холестерина начнет объяснять атеросклерозом, и если в моче обнаруживается белок, то нефрозом, а анемию оценит как злокачественное малокровие*» (Юлес М., Холло И., 1967).

Болезнь Дауна исключают по характерным признакам и с помощью медико-генетической консультации (рис. 65).

*Хондродистрофия* отличается семейным анамнезом, седловидным носом, короткими конечностями, но нормальным половым и интеллектуальным развитием, показатели  $T_3$  и  $T_4$  нормальные.



Рис. 65. Девочка с болезнью Дауна (слева) и здоровая девочка (по В. Фальта, 1913)

Сложнее диагностика различных форм *нанизма* часть которых обусловлена именно гипофункцией *щитовидной* железы. Во всяком случае у подростка даже малейшее подозрение на гипотироз требует исследования  $T_3$ ,  $T_4$  и  $ТТГ$  в крови.

*Врожденный гипотироз вследствие энзимопатий щитовидной железы* часто сочетается с глухотой (синдром Пендреда).

Для болезни Фалге (спорадический кретинизм) характерны переносная беременность, вес плода - более 4 кг, у новорожденных наблюдается вялое сосание груди, но с хорошей прибавкой веса, позднее опорожнение пупка и прорезывание зубов, позднее сидение и стояние, такие дети на редкость спокойны, постоянно спят, созревание их скелета задерживается. Говорить начинают лишь в 3-4 года. Позже у них появляются мышечная гипотония, большой язык, одутловатое лицо «пороссячи» глаза, выпяченный живот. Характерны седловидный нос, желтоватая кожа, вздерженные волосы, надключичные микседематозные подушечки, гипотермия и брадикардия. Конечности укороченные, выражение лица глупое, тупое, злое (рис. 66). Зубы беспорядочные. Щитовидная железа обычно не прощупывается. Задержка умственного развития достигает иногда полной идиотии. Больные ворчливы, злопамятны, взрывчаты, речь невнятная, походка неуклюжая, раскачивающаяся. При ранней терапии могут с трудом учиться и окончить школу, так как с трудом усваивают материал (Юлес М., Холло И., 1967). *Болезнь Фалге*



Рис. 66. Врожденный гипотироз — болезнь Фалге (по В. Фальта, 1913)

ге—это второе по частоте кретиноидное заболевание после эндемического кретинизма.

При приобретенном *ювенильном гипотирозе* диспропорции скелета не так заметны, но постоянные зубы также прорезываются поздно. Имеются гипотироидное «ожирение», сонливость, запоры, зябкость, брадикардия, умственная и физическая отсталость. У девушек-подростков может наблюдаться *первичная форма гипотироза-галакторей-аменореи* — сочетание гипотироза с макромастией, галактореей, преждевременными менархе и метрорагиями в отсутствие оволосения лобка (*синдром Ван-Вика-Хеннеса-Росса*). Это обусловлено вторичной аденомой гипофиза на фоне длительно нелеченного гипотироза.

При гипотирозе вследствие *синдрома Шихана* (*пангипопитуитаризм*) галактореи не бывает. Изредка синдром первичного гипотироза с задержкой роста и половозрелости (отсутствие оволосения лобка и подмышек) наблюдается у юношей.

*Гипотироз после операций на щитовидной железе* (*струмипривная кахексия*, по **Т. Кохеру**) легко диагностируется анамнестически, ибо у подростков такие операции дают гипотироз в 5-6 % случаев.

Для *эндемических кретинов* характерен внешний вид. В анамнезе—рождение и/или проживание в эндемической по зобу местности. При *эндемическом зобе* характерно прогрессивно нарастающее и высокое поглощение щитовидной железой йода<sup>123</sup>.

**Исходы заболевания и прогноз.** При спонтанном К гипотирозе клиника развивается медленно.

При долго не леченном заболевании возникают *другие эндокринные нарушения, желчнокаменная болезнь, атонический колит, гипоацидный гастрит, пернициозоподобная анемия, дегенеративные артрозы с диссеминированным болевым синдромом*.

Особенно опасна редкая у подростков *гипотирозидная кома*. Это — кульминация плохо леченного, недостаточно леченного или вообще не леченного гипотироза. Она может возникать при любой форме гипотироза. Прогноз при этой коме серьезный, до сих пор летальность достигает 50 %. Прогноз лучше, если температура тела падает не ниже 33°C.

Прогностически неблагоприятен *гипогонадизм*, являющийся причиной инфантилизма, нарушений репродуктивной функции, гестозов, выкидышей, переносенности или преждевременных родов. Бывают *неправильный пубертат, поликистоз яичников, олигоазоспермия, импотенция*. Может развиваться *синдром гиперпролактинемии с исходом в пролактиному*.

Больные гипотирозом чаще болеют инфекциями, простудами.

Несмотря на тенденцию к повышенному содержанию в крови холестерина, атеросклероз при гипотирозе у подростков обычно не развивается.

При хронической нелеченной гипокальциемии возможно развитие *катаракты*.

**Лечение.** Диета подростков с гипотирозом должна быть *богатой белками*, но бедной углеводами и холестерином. Яйца, сало, животное масло, сметана, куриные окорочка, рыба икра исключаются. Ограничиваются струмогенные овощи — красная капуста, корнеплоды, бобовые. *Нельзя злоупотреблять йодированными и йодсодержащими продуктами*, кроме случаев лечения эндемического гипотироза (кретинизма).

*Лечение любых форм гипотироза всегда одинаковое.*

Проводится заместительная терапия тироидными гормонами, особенно у подростков, что предотвращает нарушения их общего развития в будущем.

Лечение подростков, в противоположность взрослым лицам, начинают сразу с больших доз {50-100 мкг *левотироксина*). При легком и скрытом гипотирозе *левотироксином* начинают лечить по 25 мкг в день утром натощак, еженедельно повышая дозу на 25 мкг. При этом возможен гипертироидизм (эффект наращивания дозы) — возбуждение, бессонница, сердцебиения, головная боль, кардиалгии, что устраняется коррекцией дозы.

Можно назначать пациентам суточную дозу в 2 приема — утром и вечером — обязательно вне связи с едой, так как тироидные гормоны легко разрушаются желудочным соком. Некоторые эндокринологи избегают рекомендаций применять *левотироксин* на ночь в целях сохранения гомеостаза (теоретически). Однако наши многолетние наблюдения за подростками с гипотирозом показали, что прием части суточной дозы *левотироксина* на ночь не приводит к осложнениям и нарушениям циркадного ритма. Напротив, у подростков нормализуется сон, они легче просыпаются по утрам, у них исчезают утренние головные боли, быстрее прекращается депрессия.

При высокой чувствительности к *левотироксину* его можно принимать через 1 час после еды. При язвенной болезни, гастрите и гастродуодените препараты щитовидной железы подросткам с гипотирозом также можно давать через 1 час после еды.

Дозы гормонов подбирают не торопясь. Полный эффект получают обычно через 1-1,5 месяца. В легких случаях лечение может быть амбулаторным. *Выраженный гипотироз для подбора дозы левотироксина требует госпитализации подростка в эндокринное отделение.*

Оптимальные дозы *левотироксина* — 100-150 мг/сутки, но доза полностью зависит от индивидуальной чувствительности больного и от степени функциональной недостаточности щитовидной железы. Оптимальная доза обычно снижает уровень *ТТГ* до нормы.

Одним *трийодтиронином* (*лиотиронином*) из-за его активной абсорбции (до 90 %) и токсического влияния на сердце лучше не пользоваться. Но *комбинированные тироидные гормоны* (*тиреотом*, *тироид* и др.), в которых соотношение *левотироксина* и *трийодтиронина*, как 4:1, старшие подростки переносят достаточно хорошо.

Практика показывает, что переход в организме большого  $T_3$  в  $T_4$  и наоборот, в отличие от здоровых лиц, не у всех больных гипотирозом осуществляется в желаемой мере. Иногда прием *левотироксина* приводит даже к передозировке с повышением в крови  $T_4$  до патологического уровня, в то время как  $T_3$  остается пониженным или даже низким. Поэтому иногда *приходится комбинировать тиреотом* с дополнительными дозами *левотироксина* или даже *трийодтиронина* в зависимости от дефицита в крови больного каждого из этих гормонов. Или, напротив, дополнять лечение *левотироксином* необходимыми дозами *тиреотома* или *трийодтиронина*.

Что касается гипотироза при эндемическом зобе, то здесь уместно, кроме *левотироксина*, использовать *тиреокомб* или *йодтирокс*, которые представляет собой смесь *левотироксина*, *трийодтиронина* и *йодида калия*.

У детей и у младших подростков комбинированные препараты {*тиреотом*, йодсодержащий *тиреокомб*) лучше не использовать.

*Тироидин* как препарат щитовидной железы крупного рогатого скота, богатый аллергогенными чужеродными белками, лучше не использовать. К тому же есть риск заражения губчатым энцефалитом, которым болеет именно крупный рогатый скот.

Однако бывают редкие случаи абсолютной непереносимости синтетических тироидных гормонов вплоть до тяжелых аллергических реакций. В таких случаях можно попытаться *левотироксин* фирмы «Берлин-Хеми» заменить на *левотироксин* фирмы «Мерк КГаА» — *эутирокс* или на *отечественный левотироксин* — «*Левотироксин-Акри*» и наоборот. Имеются наблюдения, что непереносимость синтетических тироидных гормонов связана не конкретно с ними, а с наполнителями, используемыми при изготовлении таблеток, которые у разных фирм различные. Если же эти препараты не переносятся, то приходится применять препараты типа «*Армор-Тироид*», которые менее аллергогенны для человека, так как изготавливаются из щитовидных желез свиней.

*Подростков следует обучать лечению*. О том, что лечение это многолетнее, им вначале лучше не говорить. Нельзя пропускать приемы препаратов, менять дозы без согласования с врачом.

Подростки должны научиться считать у себя пульс, измерять температуру, регулярно взвешиваться, фиксировать полученные данные в специальном дневнике. У подростков может возникать тироксиномания тогда требуется психоневролог.

Им показаны *витамины* (особенно *Е* и *А*). При симптомах гипокальциемии (скрытой тетании) показаны адекватные дозы *препаратов витамина D<sub>3</sub>* (*вигантол*, *оксидевит*, *рокальтрол*) в сочетании с препаратом *кальция*. Показаны специальные *кальцинированные ми-игральные воды и композиции* («Рогачевская», *композиции* «Чуринская», «Северянка» и др.) и *кальцинированные минеральные биодобавки* («кальцимакс»).

При нарушениях менструального цикла необходимо исследовать уровень *пролактина* в крови. При повышенных значениях *пролактина* или даже при тенденции к повышению показаны небольшие дозы *бромомиптина* и его аналогов (*парлодел*, *достинекс*, *каберголин* и другие). Запрещаются любые *агонисты дофамина*.

При гипотирозе категорически запрещаются алкоголь, снотворные, наркотики, транквилизаторы, в-адре ноблокаторы.

Показаны прогулки, солнечные ванны, морские купания, массаж, бальнеотерапия.

Рост корректируют *анаболиками* (*ретаболил*).

Молодым беременным с гипотирозом сразу же назначают адекватные дозы *левотироксина* для профилактики гипотироза у плода и выкидышей.

Зимой потребность в гормонах щитовидной железы возрастает, поэтому дозу их соответственно корректируют. Напротив, если лето прохладное, или подросток проживает в холодном климате, дозу тироидных гормонов летом снижать не следует. В сырую погоду при высокой относительной влажности, особенно при температуре воздуха около 0°C, подросткам следует добавлять небольшие дозы тироидных гормонов, так как в холодной влажной среде человеческий организм теряет тепло в окружающую среду, и человек зябнет.

С возрастом потребность в тироидных гормонах снижается.

При *гипотироидной коме* подростки помещаются в кислородную палатку или получают увлажненный кислород. Согревать их запрещено (могут умереть от неадекватного перераспределения крови и от коллапса). При необходимости проводят искусственную вентиляцию легких.

Спешное лечение гипотироидной комы начинают с более активного *левотрийодтиронина*. Не глотающим больным его вводят через зонд по 25 мкг каждые 4 часа (100-200 мкг/сут). Иногда его вводят внутривенно по 25 мкг каждые 4 часа до нормализации тем-

пературы тела (ее измеряют ректально). Гипотиреоидную кому можно лечить также *левотироксином*, который вводится внутривенно (400-500 мкг в сутки с постепенным снижением дозы до 100—50 мкг в сутки).

*Если нет в наличии растворимых препаратов тиреоидных гормонов, то Минздрав России разрешает растворять таблетки трийодтиронина в 0,1 % растворе гидрокарбоната натрия с добавлением 10% раствора хлорида натрия и дистиллированной воды (в 100 мл раствора должно содержаться 30 мкг трийодтиронина); раствор непременно стерилизуют!*

При коллапсе внутривенно вводят *гидрокортизон* и *ипреднизолон*. Жидкость ограничивают до 1000 мл в сутки во избежание недостаточности сердца.

Адреналин, норадреналин и мезатон не показаны!

Поочередно внутривенно вводят *кокарбоксилазу*, препараты АТФ (*фосфобион*, *неотон*), *витамины В1, В6, В12 (200-500 мкг), аскорбиновую кислоту*. Лечение проводят до улучшения состояния подростка и до нормализации пульса, дыхания, артериального давления, температуры тела, показателей водно-солевого обмена и уровней  $T_3$  и  $T_4$  в крови (Потемкин В.В., 1984).

**Профилактика.** Профилактику гипотироза начинают с беременности. В этом отношении очень важно своевременное выявление и лечение у беременных заболеваний щитовидной железы с понижением ее функции и в особенности аутоиммунного тиреоидита. Важно раннее лечение токсикозов беременности (гестозов). *Бездумно, без данных об экскреции йода с мочой нельзя назначать беременным женщинам разрекламированные препараты йода (антиструмин, йод-актив, йодомарин, щитовид и т.п.) и йодосодержащие продукты (йодированную соль, морскую капусту, сплат, кламин), йодосодержащие поливитамины («Матерна», «Юникап-М» и др.).*

Необходимо защищать беременных женщин, детей и подростков от стрессов, от физических травм, от воздействий ионизирующих излучений. Беременным женщинам запрещается производить даже рентгеновские снимки зубов. У подростков нельзя злоупотреблять рентгеновскими исследованиями, в особенности грудной клетки и области щитовидной железы без специальной ее защиты.

Терапию гипотироза следует начинать как можно раньше, так как лечение с 2-3-летнего возраста считается уже запоздалым.

Важны профилактика и лечение инфекций, а также санация ротовой полости.

Хирургия щитовидной железы у подростков должна проводиться строго по показаниям, техника ее должна быть очень высокой.

**Диспансеризация.** Диспансерная группа — Д-3.

Диспансерное наблюдение подростков с гипотирозом — пожизненное. Терапия синтетическими гормонами щитовидной железы — также пожизненная, или до внедрения в практику новых, более эффективных и радикальных методов лечения в будущем.

Наблюдение эндокринологом — 1 раз в месяц, при подборе доз тиреоидных гормонов — чаще. При посещении врача исследуются пульс, артериальное давление, кровь, моча, уровень холестерина и глюкозы в крови, ЭКГ, измеряется объем шеи на уровне VII шейного позвонка. Периодически исследуются уровни  $T_3$ ,  $T_4$ ,  $TTT$ , антитиреоидных аутоантител.

Терапевт и психоневролог осматривают больных ежеквартально, другие специалисты — по показаниям.

Для контроля роста проводят рентгенографию лучезапястных суставов и кистей.

При адекватной терапии подростки худеют, становятся более подвижными, бодрыми, у них исчезают запоры, сонливость и зябкость, улучшается психика, они начинают заметно лучше учиться. Нормализуется ритм сердца. У девушек восстанавливается менструальный цикл. Проявляется нормальное либидо.

**Вопросы экспертизы.** В зависимости от тяжести гипотироза группы здоровья — 3-5. Занятия физкультурой и спортом нужно начинать не ранее, чем через 1 месяц от начала лечения тиреоидными гормонами, которые заметно улучшают состояние больных.

При выраженном гипотирозе подростки должны направляться на МСЭК, так как они часто являются инвалидами II группы.

Им противопоказана сидячая малоподвижная деятельность, конвейерный труд. При профессиональной консультации необходимо учитывать возможные отклонения в интеллекте и психике.

Подростков с гипотирозом нередко приходится направлять во вспомогательные школы, особенно при запоздалой терапии врожденного гипотироза. Вопрос освобождения от школьных экзаменов решается индивидуально.

При легком гипотирозе подростки ограниченно годны к военной службе. При необходимости постоянной заместительной терапии препаратами щитовидной железы к военной службе они не годны. К поступлению в военно-учебные заведения не допускаются.

## ЭНДЕМИЧЕСКИЙ ЗОБ

**Определение.** Эндемический зоб — заболевание в определенных географических зонах с геохимической недостаточностью йода в почве, воде и пищевых продуктах, выражающееся в преимущественном поражении щитовидной железы с склонностью к ее гиподисфункции, вплоть до развития кретинизма.

**Распространение.** По территориальной экспансии эндемический зоб опережает все неинфекционные заболевания. Эндемический зоб имеют более 200 млн. человек в мире. В связи с йодной профилактикой частота его ныне резко уменьшилась (около 1:5000), при этом возросла доля спорадических случаев, основанных на наследственных тироидных аномалиях. В России заболевание распространено во всех неприморских регионах к северу от 55-й параллели (а это 50 % её населенной территории).

Среди подростков эндемический зоб чаще имеют девушки. На Южном Урале даже на фоне йодной профилактики заболевание наблюдается у 25,5 % подростков, в Предуралье—33,5 % подростков. Значительная доля подростков поражена зобом в странах СНГ—белорусско-украинском Полесье, государствах Средней Азии, в горах Кавказа. По данным ВОЗ (1998), в 1997 г. в мире насчитывалось 16,5 млн случаев кретинизма с рождения, а эндемический гипотироз был основной устранимой причиной слабоумия (**Реслинг Х.**, 1999).

Местность относят к эндемичной, если не менее 10 % ее населения имеют эндемический зоб. Эндемия считается тяжелой, если зоб имеет 60 % населения и более, а соотношение мужчин и женщин с эндемическим зобом (индекс *Леиц-Бауэра*) колеблется от 1:3 до 1:1. Критерием тяжести эндемии служит и частота узлового зоба — более 15 % при наблюдаемых случаях гипотироидного кретинизма. Отношение начальных форм эндемического зоба (I-II степень) к числу последующих (III-IV степень) стадий менее 2 считают характерным для эндемий сильной напряженности, а отношение более 4—признаком слабой эндемии (индекс **М.Г. Коломийцевой**). Чем тяжелее эндемия, тем чаще поражаются девушки и женщины. Иммигранты в эндемические местности чаще заболевают эндемическим зобом, чем коренные жители.

**Этиология и патогенез.** Щитовидная железа — главное депо йода. Причина эндемического зоба — в дефиците поступления в организм неорганического йода практически всегда вместе с дефицитом кобальта, марганца, меди, молибдена, цинка, брома, фтора и витаминов. Доказан струмогенный эффект овощей, фруктов и бобовых, которые содержат роданид-анионы и цианид-анионы. К ним относятся капуста (особенно краснокочанная), кабачки, репа, редька, брюква, морковь, фасоль, шпинат, арахис, тапиока (маниока, кассава) и персики. Струмогенны также ряд химических веществ и препаратов (цианиды, роданиды, анилин, полифенолы, урохром, кордарон, этионамид, нитраты, дифенин, димекалин,  $\beta$ -3-адреноблокаторы, некоторые антибиотики и др.). В развитии эндемического зоба имеют значение пубертат, беременность и болезни, когда растет потребность в гормонах щитовидной же-

лезы. При эндемическом кретинизме играет роль наследственность (**Талантов В.В.**, 1989).

Минимальная потребность организма подростка в йоде — 30 мкг в сутки, что обеспечивает нормальный синтез  $T_3$  и  $T_4$ . У здоровых людей потребность в йоде составляет 120-300 мкг в сутки, экскреция йода с мочой — 100-200 мкг в сутки. При потреблении йода в количестве ниже 100 мкг в сутки возникает увеличение щитовидной железы — зоб.

Дефицит йода может возникать в популяциях, не имеющих доступа к привозным продуктам питания. На частоту эндемического зоба оказывает влияние состояние экономики страны. Экологические сдвиги, неблагоприятные демографические процессы, загрязнение радионуклидами, плохо поставленная йодная профилактика привели в России к росту пораженности эндемическим зобом, по сравнению с 70-80-ми годами XX века.

Столетие назад врожденный кретинизм вследствие тяжелого гипотироза был весьма нередкой причиной массового нарушения физического и психомоторного развития детей в районах эндемической йодной недостаточности — Швейцария и Тироль, Карпаты, Тянь-Шань, Карачай, Сванетия, Верхняя Волга, Кордильеры, Синьцзян, горная Индонезия, горы острова Папуа (рис. 63).

При недостатке тироидных гормонов страдает дифференцировка головного мозга, нарушается не только генез короткоживущих РНК, связанных с формированием энграмм памяти, но и само образование синаптических связей в формирующемся мозге. Нервно-психические нарушения при эндемическом зобе могут объясняться микроцефалией и асимметрией мозга, уменьшением числа и конфигурации мозговых извилин, утолщение твердой и мягкой мозговой оболочки. Вес мозга и особенно мозжечка может быть резко сниженным. Впрочем, серое вещество по массе может превышать белое (**Российский Д.М.**, 1929).

Щитовидная железа под влиянием гиперсекреции  $ТТГ$  гипофизом компенсирует продукцию гормонов за счет своей гиперплазии. Поэтому чем выше дефицит йода, тем скорее возникает эндемический зоб. Уже на ранних его стадиях имеется гиподисфункция щитовидной железы: отставание общего развития, анемизация, нарушения репродуктивности, иммунитета. Возникающие структурные изменения в щитовидной железе создают условия для ускоренного развития аутоиммунного тиреоидита, подострого тиреоидита и рака щитовидной железы (**Дедов И.И.** с соавт., 1992; **Дедов И.И.** с соавт., 1993).

С другой стороны, врожденный недостаток тироидных гормонов тем сильнее нарушает развитие организма, чем раньше сказывается. До формирования у плода собственной тироидной секреции (с 11-12-й недели беременности) большое значение имеет тироидная функ-

ция матери. Материнский гипотироз способствует фетальному. Слабоумие при так называемом *спорадическом кретинизме (болезни Фэгге)* глубокое, вплоть до степени имбецильности или даже идиотии, с неспособностью к обучению и самообслуживанию в будущем. *Болезнь Фэгге*—редкое заболевание любой географической зоны. Психозомоциональная сфера при *врожденном кретинизме Фэгге* часто формируется с преобладанием негативных эмоций, контакт с больными достигается нелегко. Многие проявления *болезни Фэгге*—необратимы или устойчивы к лечению (рис. 29). Помимо мозга, при врожденной и ранней форме гипотироза сильно страдает рост организма. Нарушается удлинение костей, костный возраст отстает от паспортного, задерживается развитие зубов, формируется челюстно-лицевая дисплазия—западает переносица. Лицо приобретает характерное выражение—полукоткрытый рот, широко посаженные глаза, грубые черты, виден язык, мимика обеднена, волосы редкие. Часто отмечают атонию мышц, выступающий живот и пупочную грыжу (рис. 66).

Ранние проявления врожденного гипотироза—затянувшаяся желтуха новорожденных, плохое сосание, запоры, сонливость, сухая кожа. На острове Папуа и в Андах описана особая форма врожденного гипотирозидного кретинизма с проявлением церебральных параличей, косоглазия, глухоты. В Мозамбике на фоне высокого содержания в диете населения пищевых цианидов, являющихся струмогенами, и полигиповитаминоза описан особый синдром гипотироза с проявлениями микседемы, полиневрита и энцефалопатии—*болезнь конзо*» (Реслинг Х. с соавт., 1986).

*Приобретённая гипотироидная кретиноидность и микседема (болезнь Галла)* были впервые описаны в 1874 г. Уильямом Галлом как «кретиноидное состояние взрослых». В отличие от *болезни Фэгге*, при *болезни Галла* речь идет об ухудшении функционирования мозга, сформированного в своей основе правильно. Поэтому кретинизм при микседеме не столь глубок, умственная активность понижена, но эти проявления хорошо корригируются лечением. Эмоциональный фон у больных при *болезни Галла* более позитивный.

Микседема характеризуется плохим аппетитом, запорами, нереносимостью холода, ожирением и гиперхолестеринемией. При дефиците тироидных гормонов уменьшается продукция предсердного натрийуретического полипептида. Создаётся тенденция к задержке в организме натрия и воды. Замедляется распад гликозаминогликанов. Их гидрофильные скопления в коже, подкожном жире, слизистых, голосовых связках, языке, некоторых внутренних органах задерживают воду и способствуют слизистому отёку и утолщению кожи, огрублению лица, низкому хриплому тембру голоса (пос-

ледний симптом, безусловно, зависит и от сдавливания возвратного гортанного нерва зобом. Микседема приводит к увеличению языка, расширению границ сердца и к водянке серозных полостей.

Уровни  $T_3$  и  $T_4$  при микседеме всегда в различной степени понижены, содержание ТТГ повышено, если речь не идет о первичной гипоталамо-гипофизарной недостаточности. В связи с аутоиммунным характером многих случаев приобретённой микседемы у больных могут обнаруживаться антитироидные аутоантитела и лимфоцитоз.

*Клиника.* У подростков *эндемический зоб* чаще протекает с эутирозом, реже — с клиникой скрытого гипотироза.

Жалоб обычно нет. Лишь при явном зобе (III степени и выше) бывает чувство давления в области шеи, косметические ее дефекты, мешающие носить одежду. В определённых положениях тела у пациента могут возникать кашель, набухание шейных вен. Реже бывает охриплость голоса, осиплость и даже афония, возможна дисфагия. Появляется зябкость. Часто бывают нарушения памяти, слуха.

Клиника зависит от размеров зоба, симптомов его компрессионного воздействия на ткани и степени гипотироза. Общий симптом эндемического зоба—увеличение размеров щитовидной железы, при этом соответствия ее размеров с функцией нет. Загрудинные зобы всегда имеют узлы, которые можно прощупать при глотательных движениях. Над ними часто выслушивается «шум волчка». Широкое притупление над рукояткой грудины подозрительно на загрудинный зоб.

Скелет у эндемических кретинов — непропорциональный. Больные низкорослые, чаще—90-110 см. Движения их неуклюжи, ходят они «вразвалочку». Больные часто косноязычны и тугоухи. Может быть даже глухонемота, которая обязана задержкой развития нервных центров, недостаточностью развития внутреннего уха. Лицо их одутловатое, бледное, морщинистое, что придает подросткам старческое выражение. Экзофтальма не бывает. Череп может быть как небольших размеров, так и ненормально великим, с низким, скошенным лбом. Шея короткая и толстая, губы толстые. Выражение лица тупое. У них часто — седловидный нос. Нередки аденоиды. Кожа сухая, серовато-желтая, утолщена, особенно в области голеней. Часто имеется пупочная грыжа. Волосы грубые, но не ломкие. Вообще эндемические кретины лысеют редко, но рост волос слабый. Наружная треть бровей часто выпадает (*симптом Леви-Хертога*). Наблюдаются общая вялость, зябкость, запоры, брадикардия.

Мышцы у эндемических кретинов развиты плохо, в тяжелых случаях они не могут ходить, а только полза-

ют, что объясняется и недостаточностью координации (Российский Д.М., 1929).

В миокарде могут наблюдаться дегенеративные изменения, что сопровождается болевыми ощущениями, брадикардией и реже — тахикардией, усилением верхушечного толчка, сердечными шумами. Большой загрудинный зуб может вызвать застой в малом круге кровообращения.

Если эндемический зуб возникает с детства, то преобладают нарушения нервно-психического развития с выраженной умственной неполноценностью в пубертатном периоде (*эндемический кретинизм*). Явная гипопункция щитовидной железы дает четкую картину гипотироза. Характерно интеллектуальное недоразвитие различной степени—до идиотии. Даже начальная степень гипотироза отражается на умственной активности и интеллектуальной эффективности индивида. **П.Б. Ганнушкин** (1926) подчеркивал, что и в состоянии даже начальной легчайшей *функциональной дебильности* пациент проявляет замедление мышления, утрату чувства юмора, неспособность к творческой неординарной деятельности.

Вообще эндемические кретины спокойные, безразличные, незлобивы, склонны к безобидным шуткам (рис. 67). Их можно научить читать, писать, выполнять кустарную работу, иногда они хорошо рисуют. Все это

у них совершается механически. Все исследователи отмечают у них патологическую страсть к собиранию разных предметов (карандашей, открыток, безделушек, тетрадок и пр.), а также к подражанию. Отличная память на лица и на местность долго (особенно в детстве) маскирует их умственную отсталость настолько, что окружающие и особенно родные нередко считают кретинов чуть ли не сверходаренными. Так, они на всю жизнь с детства могут запоминать фамилия имена и отчества всех живущих в округе людей, здороваться с ними при встрече, как с близкими друзьями, любят исполнять их несложные поручения.

Волос в подмышках и на лобке у них вообще может не быть. Гениталии развиты слабо. У девушек могут отсутствовать ареолы молочных желез. У них нередко нарушения менструального цикла. Половиная активность у эндемических кретинов снижена, а иногда вообще отсутствует. В отдельных случаях сохраняется способность к зачатию. Могут быть выкидыши и мертворождение. Дети у них рождаются обычно слабыми, с признаками врожденной недостаточности щитовидной железы.

При эндемическом зобе может страдать функция паращитовидных желез, что может проявляться симптомами хронической гипокальциемии.



Рис. 67. Группа эндемических кретинов из Швейцарских Альп (по В. Фальта, 1913)

**Осложнения.** Некорректная йодная профилактика может привести к узловатому зобу, аутоиммунному тиреоидиту, подострому тиреоидиту, гипотирозу и даже кретинизму, реже — к опухолям щитовидной железы. Из-за передозировки йода может возникать гипертироз типа «йод-Базедов».

Реже возникают компрессионные синдромы со стороны пищевода, трахеи, возвратных нервов, рефлекторная бронхиальная астма. При внезапном кровоизлиянии в зоб со сдавлением трахеи описаны случаи асфиксии.

Нелеченный гипотироз при эндемическом зобе способен прогрессировать до гипотироидной комы, *особенно при наличии дополнительных условий*. Этими условиями могут быть переохлаждение в зимние месяцы, респираторные инфекции, травмы и действие лекарств, угнетающих центральную нервную систему.

Могут развиваться аденомы гипофиза (пролактинома). При обследовании может обнаруживаться «пустое турецкое седло», генерализованный остеопороз.

Возможны нарушения месячных, импотенция у юношей, нарушения репродуктивности,

**Классификация.** Эндемический зоб по О.В. Николаеву (1955) делят по размеру щитовидной железы на 5 степеней (см. выше).

По рекомендации ВОЗ (1994), пользуются следующей классификацией:

Степень 0 — зоба нет.

Степень 1 — доли больше дистальной фаланги 1-го пальца пациента, зоб пальпируется, но не виден.

Степень 2 — зоб пальпируется и виден.

По морфологии различают следующие формы эндемического зоба:

- диффузный, паренхиматозный (чаще у детей);
- макрофолликулярный и микрофолликулярный;
- диффузный коллоидный;
- узловый коллоидный с одиночными или множественными узлами;
- с лимфоидной инфильтрацией и признаками аутоиммунного тиреоидита.

По функции щитовидной железы выделяют эутироидный, гипертироидный и гипотироидный эндемический зоб.

Согласно международным нормативам, у взрослых лиц зоб диагностируется в случаях, когда объем щитовидной железы, по данным УЗИ, у женщин превышает 18 мл, а у мужчин — 25 мл.

Выделяют также семейный эндемический зоб с аутосомно-рецессивным наследованием на почве дефектов тиреоидных энзимов либо рецепторов.

Отдельно стоит сказать о классификации кретинизма.

*Кретины бывают полные, неполные и различно адаптированные, причем у подростков границы*

*кретиноидных состояний с учетом их поведенческих особенностей установить бывает трудно.*

Слабоумие (олигофрению) разделяют на *дебильность, имбецильность и идиотию*. Градации этих понятий следующие.

*Дебильность* — это легкая степень олигофрении, характеризующаяся примитивностью суждений и умозаключений, недостаточной дифференциацией эмоций, ограниченностью возможностей обучения, сниженной социальной адаптацией.

*Имбецильность* — это форма олигофрении, характеризующаяся замедленным и непоследовательным мышлением, косноязычием, возможностью усвоения лишь элементарных навыков.

*Идиотия* — наиболее тяжелая форма олигофрении, характеризующаяся практически отсутствием психических реакций и речи, невозможностью усвоения простейших навыков.

**Диагностика.** Основной обмен у большинства подростков с эндемическим зобом нормальный. При гипопункции щитовидной железы могут быть эозинофилия, нейтрофильный сдвиг влево, обнаруживаются клетки Тюрка, дегенеративные нейтрофилы и атипичные моноциты, анемия, ретикулоцитоз.

УЗИ щитовидной железы выявляет не только зоб, но и его локализацию, а также количество узлов, кисты, смещение органов шеи и средостения.

Иногда загрудинный зоб выявляется случайно на боковых флюорограммах при профилактических осмотрах.

Характерно снижение продукции  $T_3$  и  $T_4$  с гиперсекрецией  $ТТГ$ , однако уровень  $T_3$  может быть и нормальным, и даже повышенным, так как для его синтеза требуется меньше йода. Именно при дефиците йода щитовидная железа секретирует преимущественно  $T_3$ . Снижение же  $T_4$  стимулирует секрецию  $ТТГ$ .

Характерно высокое поглощение щитовидной железой йода<sup>123</sup>, что в эндемических местностях нередко наблюдается даже у здоровых лиц.

На радионуклидных ( $Tc^{99m}$ ) сканограммах выявляется выраженная неоднородность щитовидной железы с «горячими» и «холодными» узлами (**Герасимов Г.А., Свириденко Н.Ю., 2000**).

Минимальный размер узла, который можно выявить на сканограмме, — не менее 1 см.

На ЭКГ может быть брадикардия (с учетом нормативов пульса у подростков!), признаки метаболических нарушений миокарда.

Наблюдается тенденция к гиперхолестеринемии.

У девушек часто выявляют гипоестрогению, у юношей бывает олигоазооспермия.

Экскреция йода с мочой менее 25 мкг в сутки свидетельствует о тяжелом йодном дефиците, а в пределах



от 25 до 50 мкг в сутки — об умеренном. Суточная экскреция йода с мочой менее 50 мкг в расчете на 1 г креатинина всегда говорит в пользу эндемического зоба (Лавин Н., 1999).

Типичны семейные случаи болезни, поэтому в диагностике заболевания помогает внешний вид родителей больного подростка.

**Критерии диагноза.** Эндемический зоб проявляется впервые чаще в возрасте от 10 до 20 лет.

Основное в диагностике — хорошее знание географии эндемического зоба — Сибирь, Урал, Среднее Поволжье, Средняя Азия, Кавказ, Северо-Запад, Швейцария и пограничные с ней районы Германии и Австрии, районы Дуная, Миссури, Миссисипи, Китай и Гималаи, районы Великих Озер в США и др. (рис. 63).

Эндемический зоб чаще возникает и тяжелее протекает в горных районах.

Наличие зоба у местных жителей или у переселенцев из этих мест подтверждает диагноз, особенно при наличии гипопункции щитовидной железы и признаках гипотироза (кретинизма).

Важен генетический анамнез. Типичны высокое поглощение щитовидной железой  $^{123}\text{J}$ , высокий уровень ТТГ при пониженном уровне  $T_4$  и нормальной или повышенной секреции  $T_3$ .

**Пример диагноза.** Эндемический диффузный паренхиматозный зоб III степени. Легкий гипотироз. Задержка полового развития.

**Дифференциальный диагноз.** Эндемический зоб дифференцируют с ювенильным зобом. При ювенильном зобе нет связи с зобной местностью, ТТГ повышен умеренно, уровни  $T_3$  и  $T_4$  чаще нормальные, щитовидная железа без узлов, зоб к 18-летнему возрасту может подвергаться обратному развитию.

Для аутоиммунного тиреоидита большие узловые зобы не характерны, в крови выявляются преимущественно антитела к тиропероксидазе, имеется тенденция к снижению  $T_4$  и в меньшей степени  $T_3$ , повышенный уровень ТТГ, задержка общего развития выражена слабо, хотя внешний вид подростков свидетельствует в пользу гипопункции щитовидной железы.

**Приобретенная гипотиреоидная кретиноидность** с нарушением поведения и умственной активности проявляется заторможенностью реакций, медлительностью, апатией, снижением интеллекта. Однако эти явления менее глубоки и легче обратимы, в отличие от эндемического кретинизма и от кретинизма спорадического (болезни Фэгге).

При микседеме старших подростков и особенно при микседеме взрослых, у которых формирование стереотипов социальной жизни, профессиональной деятельности и семейного поведения уже завершено, проявления кретинизма часто вообще малозаметны.

Наступившая кретиноидность может выражаться в не глубокой дебильности, которая в рутинной обстановке мало сказывается на адаптации больных.

В отличие от базедовой болезни, при которой дав в фазе ремиссии могут оставаться разной степени признаки офтальмопатии, при эндемическом зобе никогда не бывает экзофтальма.

При подостром тиреоидите типичны боли в щитовидной железе с характерной иррадиацией в уши, затылок, нижнюю челюсть, с высокой лихорадкой, потливостью, резкой слабостью, повышенной СОЭ, быстрый лечебный эффект от глюкокортикоидов.

Для карцином щитовидной железы характерно отсутствие жалоб, наличие в ней плотного одиночного узла при нормальных показателях  $T_3$ ,  $T_4$  и ТТГ, увеличение в поздних стадиях лимфоузлов, появление инфильтратов в легких за счет регионарных метастазов.

Болезнь Дауна отличается типичной внешностью, монголоидным разрезом глаз, характерными результатами генетических исследований (рис. 65).

При гарголизме (мукополисахаридоз I-II типов) наблюдается карликовость, множественные дизостозы, кифоз, широко расставленные зубы, помутнение роговицы, гепато- и спленомегалия (рис. 28 б). Больные редко доживают до пубертата, особенно при мукополисахаридозе I типа {синдром Гурлер}.

**Спорадический (врожденный) кретинизм Фэгге** — проявляется кретинизмом с раннего детства: седловидный нос, задержка общего развития, карликовость, гипогонадизм (рис. 68).

**Хондродистрофия** также отличается седловидным носом, маленьким ростом, семейным анамнезом (рис. 69). Но при ней отсутствуют симптомы гипотироза, уровень тиреоидных гормонов в крови нормальный, налицо — нормальные интеллект и половое развитие. Хотя в эндемических по зобу местностях не исключено сочетание хондродистрофии с эндемическим зобом.

При дифференциальной диагностике эндемического зоба, особенно в южных регионах, необходимо исключать возможность эхинококка щитовидной железы, при котором она может достигать весьма больших размеров.

**Исходы заболевания и прогноз.** При эндемическом зобе у подростков в щитовидной железе могут возникать гиалиноз, амилоидоз, слизистое превращение, отложение солей кальция, кисты и опухоли. На фоне эндемического зоба легче развивается аутоиммунный тиреоидит.

Исходом эндемического зоба является чаще гипотироз, который, сформировавшись к пубертату, заканчивается кретинизмом и прогностически безнадежен. Полные кретины влачат, по сути, животное существование.

Больные с эндемическим зобом склонны к инфекциям. Изредка у них могут появляться струмиты со свищами.

Для жителей эндемических по зобу районов характерны «йод-Базедов» и склонность к тиротоксикозу при печении кордароном (амиодароном) нарушений ритма сердца.

Каждый случай изолированного узла щитовидной железы у подростков с эндемическим зобом требует тщательного его исследования как потенциально злокачественный, и при подтверждении онкологического диагноза узел немедленно удаляют.

**Лечение.** Подростки с эндемическим зобом нуждаются в нормальных санитарно-бытовых условиях, в разнообразном и богатом витаминами питании. Показаны йодированная соль, морепродукты (морская капуста — ламинария), йодированный хлеб, но в разумных количествах и под постоянным контролем эндокринолога во избежание передозировок йода и развития гипертироза («йод-Базедов») или, напротив, усиления гипотироза.

При небольшом зобе можно ограничиться только йодидом калия (антиструмином). Лечение препаратами йода проводят еще с дошкольного возраста — антиструмином (калия йода по 0,001) по 1-2 таблетки в сутки в течение 1 месяца, затем дают 1-2 таблетки в неделю. Лечение антиструмином неудобно, так как требует постоянного приема таблеток.

В таких случаях используют *йодированное масло* — *липиодол* (Франция). Это — масло мака, 38 %

которого составляет йод. Препарат существует как для перорального, так и для парентерального введения. Эффективнее внутримышечные инъекции *липиодола* (в 1 мл содержится 480 мг йода). *Внутримышечное введение 2-4 мл липиодола в течение 4-5 лет обеспе-*



Рис. 68. Сестры со спорадическим (врожденным) кретинизмом Фатге (по В. Фальга, 1913)

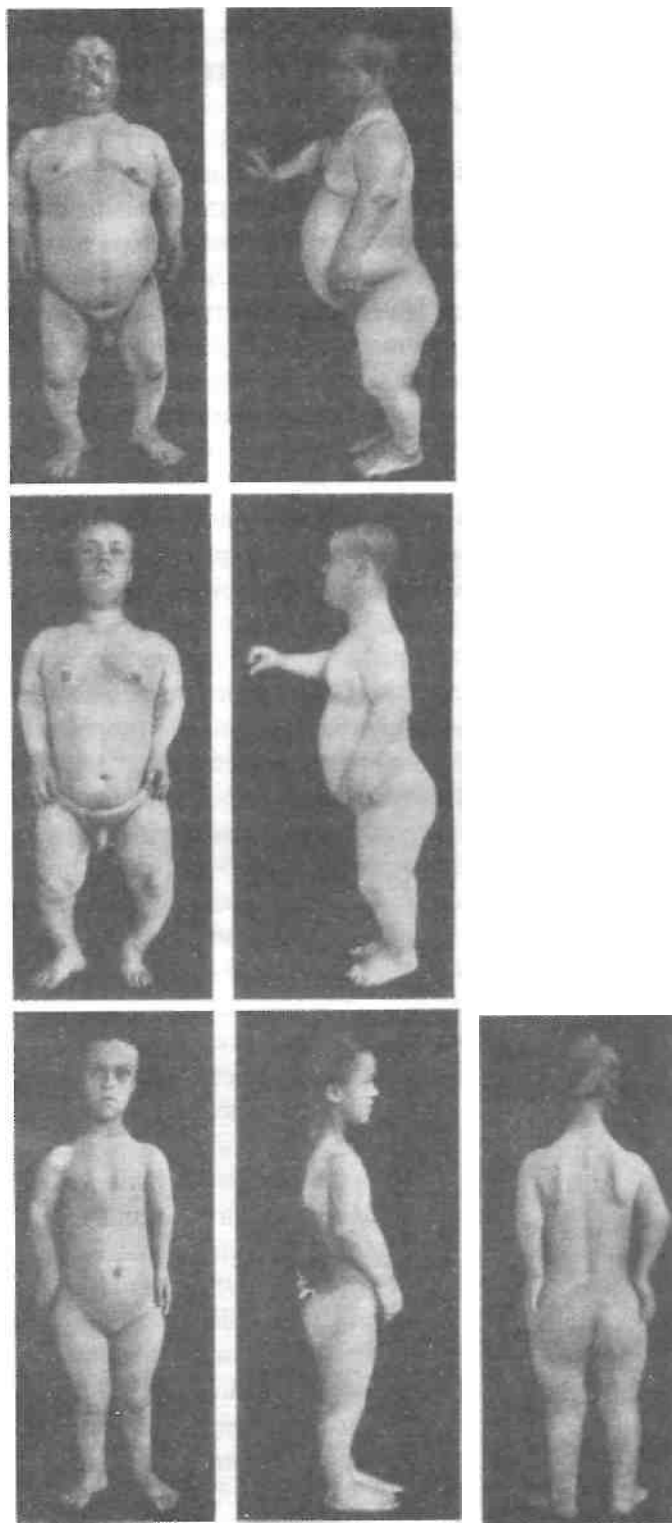


Рис. 69. Семья больных хоринодистрофией (по В. Фальга, 1913)

чивает больным эндемическим зобом стабильную продукцию  $T_3$  и  $T_4$ , предотвращая рождение детей-кретинов (Дедов И.И. с соавт., 1992). При беременности левотирокс лучше не использовать, так как после него у беременных падает секреция тироксина, что может отрицательно сказаться на развитии головного мозга плода в ранние сроки беременности.

Настойку йода применять не следует (опасность развития «йод-Базедова» и карцином щитовидной железы).

Разрешается назначать 0,25 % раствор калия йодида по 1 чайной ложке в день или через день.

При клинических признаках гипотироза предпочитают левотироксин в максимально переносимых дозах. При выраженном кретинизме сразу назначают высокие (100-200 мг в сутки) дозы левотироксина с последующим подбором оптимальной дозы.

По показаниям назначают глютаминовую кислоту, пикамилон, аминалон (пирацетам), препараты никотиновой кислоты, поливитамины.

**Профилактика.** Эндемический зоб предупредить легче, чем любое другое заболевание щитовидной железы. Эта задача касается всех: медработников, работников народного образования, общественности, средств массовой информации.

«Немая» йодная профилактика заключается в снабжении эндемичных районов йодированной солью (25 г калия йодида на 1 тонну соли). Групповые программы йодной профилактики проводят среди детей, подростков, беременных и кормящих матерей. Подростки получают 1-2 таблетки антиструмина в неделю.

Индивидуальная профилактика — питание йодсодержащими продуктами. В местах эндемии зоба йодиды обязательно назначаются беременным и детям.

Вместе с тем у профессионалов ничего, кроме удивления, не могут вызвать предложения выпускать в России всю соль йодированной. Йодная профилактика должна осуществляться постоянно и настойчиво, но только в эндемичных по дефициту йода районах. Россия слишком велика и разнообразна, чтобы в государственной программе йодной профилактики не учитывать региональные особенности геохимической ситуации. Профилактика типа огульной компанейщины, проводимой там, где йодного дефицита нет, может принести только вред (Строев Ю. И., Чурилов Л. П., 2004).

Можно согласиться с авторитетным мнением известного ученого-эндокринолога М.И. Балаболкина (1998) о том, что «программа снабжения населения йодированной солью должна быть научно обоснованной и базироваться на данных содержания йода в продуктах питания и экскреции йода с мочой у лиц, проживающих на определенной территории. С уче-

том этого должны быть решены вопросы дополнительного количества ежедневного потребления йода. На территории России степень тяжести йодного дефицита неодинакова. Даже в тех районах, которые в течение многих лет считались эндемичными по зобу, необходимы повторные исследования для подтверждения степени выраженности йодной недостаточности, и только с учетом этих данных должна быть разработана стратегия и тактика профилактических и лечебных мероприятий».

**Диспансеризация.** Подростки с эндемическим зобом относятся в диспансерную группу Д-2, реже — Д-3.

Осмотр эндокринологом и ЛОР-врачом должен проводиться 2 раза в год, другими специалистами — по показаниям. При этом оценивают рост, вес, артериальное давление, динамику размеров щитовидной железы (по окружности шеи). Исследуют периферическую кровь, мочу, холестерин и глюкозу в сыворотке крови, ЭКГ. Дают указания по режиму и питанию (употребление в пищу продуктов моря, йодированных хлеба и кондитерских изделий).

При эндемическом кретинизме подростки должны наблюдаться психоневрологом.

Критерий эффективности терапии — уменьшение размеров щитовидной железы и эутироз, после чего через 1 год в отсутствие признаков гипогонадизма и узлов в щитовидной железе подростки снимаются с учета.

**Вопросы экспертизы.** При эндемическом зобе группа здоровья — 3 или 4, а при явном гипотирозе или кретинизме — 5.

При эутирозе используют ЛФК, проводят мероприятия по оптимизации быта больных.

Подросткам в быту и на работе запрещается работать с ионизирующими излучениями, СВЧ-полями, в физиотерапевтических кабинетах и соляриях, с химическими веществами.

При выраженном гипотирозе больных необходимо переводить на инвалидность. В таких случаях могут возникать вопросы об обучении больных подростков во вспомогательных школах. От экзаменов освобождают по показаниям (явный гипотироз).

Подростки с эутироидным эндемическим зобом, не затрудняющим ношение военной одежды, годны к службе в армии с незначительными ограничениями, а при зобе, затрудняющем ношение военной одежды, — ограниченно годны. При гипотирозе и при нарушении функции близлежащих к щитовидной железе органов не годны к военной службе, так как они нуждаются в длительной, иногда пожизненной терапии синтетическими гормонами щитовидной железы.

В военные учебные заведения подростки с эндемическим зобом не принимаются.

## Заболевания, обусловленные нарушением кальций-фосфор-магниевого обмена у подростков

Роль кальция в жизни организма от зачатия и до смерти настолько велика, что неверно было бы просто сказать, что кальциевый метаболизм, как и всякий минеральный, регулируется клетками — и этим всё исчерпывается. Ведь множество внутриклеточных процессов — от митоза и рождения клеток, до апоптоза и их гибели — в свою очередь регулируются кальцием при участии специфически распознающих его белков (*кальциемодулина, кальмодулинов* и т.д.). От кальция зависит генерация потенциалов действия и электрохимическое сопряжение, передача гормонального сигнала и клеточная локомоция.

Кальций регулирует и скорость жизненно важных внеклеточных процессов — например, свёртывания крови. В критические периоды жизни организма — при беременности, болезни, в пубертате — потребность в кальции и напряжённость его метаболизма значительно возрастают.

*Все клетки — от примитивных одноклеточных организмов до нейронов коры больших полушарий человека — жизненно зависят от обмена кальция.* По мнению К. и Ч.Р. Клемен (1981), это связано с тем обстоятельством, что жизнь зародилась в среде первичного океана, богатой кальцием. Характерно, что *паратгироидный гормон* впервые обнаруживается у наземных животных, переселившихся в среду, где кальций стал менее доступен. Будучи важным регулятором, ион кальция в то же время ядовит для клеток, и значительное повышение его внутриклеточной концентрации запускает механизмы клеточной гибели, участвуя в некроптозе и апоптозе (Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 1999). Внутри клеток концентрация кальция в 10000-100000 раз меньше, нежели снаружи. Поэтому уровень кальция вне и внутри клеток подлежит прецизионному контролю, а при попадании в цитозоль кальций эффективно секвестрируется митохондриями и цистернами эндоплазматического ретикулула.

Метаболизм кальция в организме тесно переплетён с обменом фосфатов, связывающих большую часть внеклеточного кальция в виде кристаллов гидроксиапатита, эмпирическая формула которого —  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ , в минерализованных структурах — костях. В организме около 2 кг кальция и более 1 кг фосфора. Это — два главных минеральных компонента организма. Из данного количества 98 % кальция и 85 % фосфора находятся в связанном состоянии в костях и зубах

По мнению Г. Кретцинджера (1978), именно роль фосфата как ключевого участника энергетического метаболизма, главного внутриклеточного аниона, концентрации которого в клетках в 100 раз превышают наружные, предопределила биологический выбор кальция на роль убиквитарного регулятора, как и необходимость поддерживать на низком уровне внутриклеточный уровень этого катиона. Коль скоро клетки стали поддерживать кальциевый градиент, появилась возможность использовать его модуляцию в информационных целях.

Близкая физико-химическая аналогия двух щелочно-земельных катионов —  $Ca^{++}$  и  $Mg^{++}$  — привела к тесному переплетению их метаболизма. Магний — важный кофактор некоторых аденилатциклаз, фосфатаз и фосфорилаз, участник трансфосфорилирования, что связывает его судьбу в организме и с фосфором. Большая часть магния (60%) тоже депонирована в скелете. В силу взаимозависимости обмена этих ионов, наличия его общей регуляции и комбинированных нарушений, патофизиология обмена магния также кратко рассматривается в данном разделе.

В юности происходят напряженные процессы образования и минерализации костного вещества. Это предъявляет повышенные требования к системе регуляции фосфор-кальций-магниевого метаболизма. Запасы данных минеральных компонентов, созданные к моменту окончания формирования скелета, динамически возобновляются и используются в течение всей последующей жизни. Многие формы остеопороза пожилых связаны в своем происхождении с особенностями кальций-фосфор-магниевого обмена, сформировавшимися именно в ювенильный период. Известны и юношеские формы остеопороза. В рамках данной книги необходимо широко рассмотреть гормональную регуляцию этих аспектов минерального обмена и ее ювенильные особенности.

Судьба кальция и фосфора в организме отражена на рис. 70.

Содержание кальция в диете нормируется и не должно быть менее 0,6 г за сутки. Обычно за сутки с пищей поступает 0,6-1 г кальция, но у любителей оздоравливающих пищевых добавок и витаминно-минеральных композиций этот показатель порой превышает 1,5 г. Кальций плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Он относится к трудноусвояемым элементам. Всего 125-200 мг в день абсорбируют двенадцатиперстная кишка и верхняя треть тощей кишки. Интересно, что одновременно определённое количество данного иона (до 0,2 г в сутки) экскретируется в подвздошной кишке. Кальций выводится также почками (до 0,3 г в сутки) и в малом количестве — потовыми железами

(до 0,1 г/сутки). Менее 1 % всего кальция находится в интерстициальной жидкости.

В плазме 40 % кальция связано с белками, в основном, с альбумином (связанная форма кальция), 15% — с кислыми органическими анионами (комплексная форма кальция), а остальной кальций — свободный (ионизированный). Процент связанного кальция может быть оценён по эмпирической формуле:

$$\text{Свободный Ca}+(\%) = 0,8A + 0,2Г + 3,$$

где А — концентрация в плазме альбумина, а Г — глобулинов.

Количество общего кальция в плазме понижается при гипоальбуминемии, но это не оказывает влияния на содержание катиона кальция. Содержание ионизированного кальция в плазме находится в обратной зависимости от рН и от концентрации фосфат-аниона: гиперфосфатемия и алкалоз способствуют появлению признаков гипокальциемии, хотя уровень общего кальция при этом не меняется. Ацидоз и гипофосфатемия, наоборот, повышают содержание ионизированного кальция в плазме.

Кальций экскретируется почками в количества составляющих примерно 0,15-0,3 г в сутки, причем этот процесс лишь при очень низких содержания кальция в диете сильно зависит от поступления данного иона в организм. При нерезко сниженном, нормальном и избыточном насыщении диеты кальцием между скоростью экскреции кальция с мочой и его содержанием в рационе нет строгого параллелизма. Поэтому можно сказать, что собственно почечные механизмы — как сохранения кальция, так и выведения его избытка — не обладают большой мощностью. Они должны эффективно взаимодействовать с кишечными механизмами. Кальций реабсорбируется в дистальной части канальцев почек (15 %) и в ещё большей мере — в проксимальной части (60 %) и в петле Генле (25%).

Уровень ионизированного кальция в плазме регулируется взаимодействующими гормонами — пара тироксином и кальцитонином, а также витамином D. Под их контролем приблизительно полграмма каль-

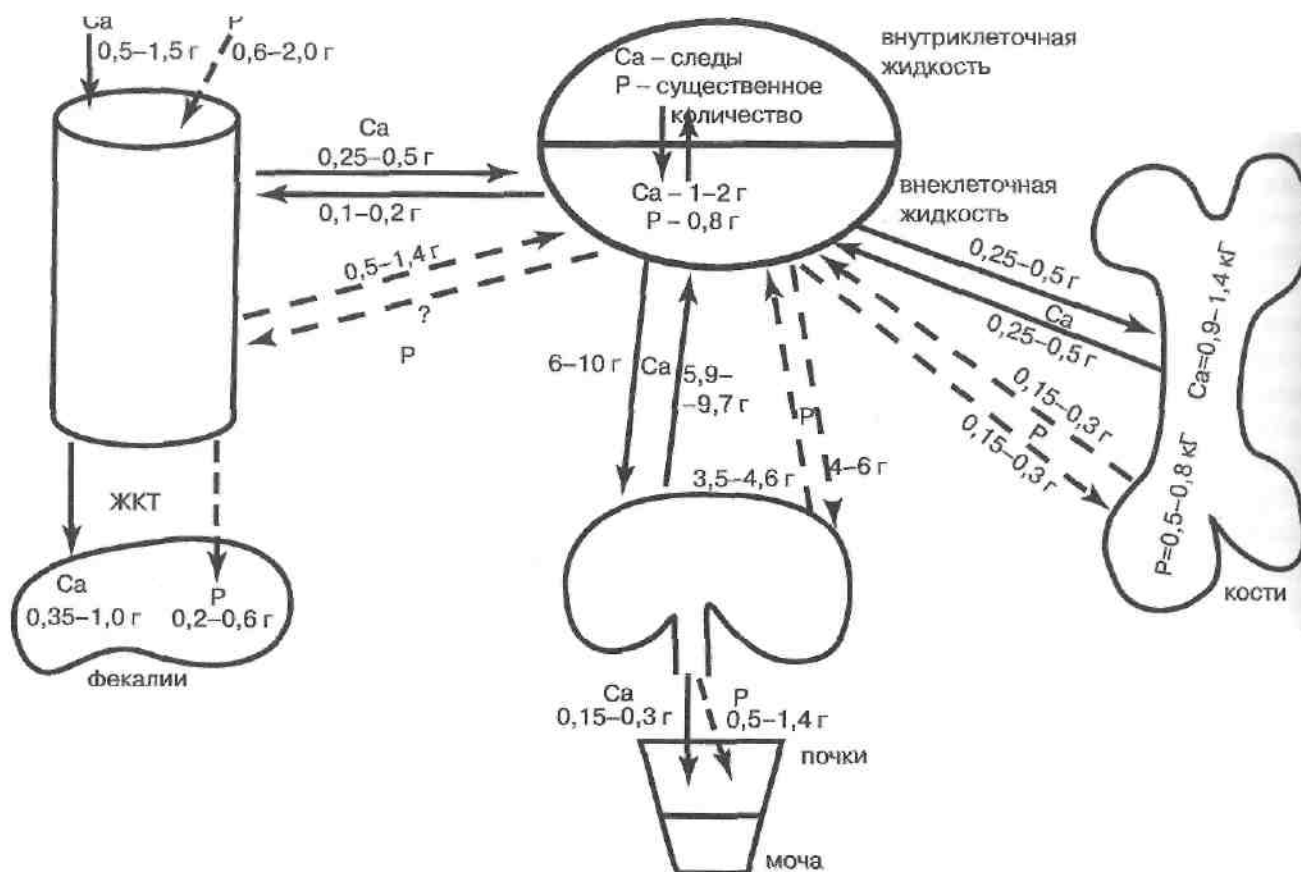


Рис. 70. Обмен фосфора и кальция в организме

ция в сутки обменивается у взрослого индивида между скелетом и плазмой крови. Напротив, *фосфор\**, в отличие от кальция, абсорбируется в кишечнике очень активно. С пищей в день поставляет в среднем около 1,2 г фосфора. Для диагностики нарушений фосфорно-кальциевого обмена концентрацию фосфора в крови (подобно концентрации глюкозы) следует определять натощак, так как, в отличие от концентрации кальция, она нарастает после еды. В тощей кишке всасывается до 90 % суточного потребления фосфатов. Почки экскретируют 15 % фильтрующихся фосфатов с мочой в равновесном с поступлением этих ионов режиме. Фосфат может активно секретироваться в канальцах. Реабсорбция фосфата происходит на 9/10 в проксимальных канальцах, а на 1/10—в более дистальных частях нефрона.

В дополнение к 85 % фосфора, депонированном, как уже отмечалось, в костях и зубах, мягкие ткани содержат существенную часть связанного фосфора и фосфат-аниона (до 14 %). Всего 1 % фосфора находится во внеклеточной жидкости. Макроэргические фосфатные соединения и фосфорилированные активные метаболиты в норме не могут свободно покидать клетки. Поэтому только 12 % фосфатов плазмы связано с белками, а остальные представлены свободными фосфат-анионами. Уровень фосфора в плазме зависит от факторов, регулирующих обмен кальция. Но кальциевый гомеостаз не является единственной детерминантой фосфорного обмена. Кроме этого, судьба фосфора определяется ходом энергетического метаболизма в метках. **В.С. Ильин** (1966) вообще предпочитал говорить не о фосфорном, а об «углеводно-фосфорном» обмене, имея в виду исключительную зависимость судьбы фосфата от катаболизма углеводов. При активации синтеза гликогена фосфаты перемещаются внутрь клеток. Поэтому глюкоза, инсулин, сахаристая пища вызывают гипофосфатемию из-за перемещения фосфат-анионов в клетки. Алкалоз, особенно дыхательный, также провоцирует гипофосфатемию, как полагают **М.М. Горн** с соавт. (1999), в силу активации меточного гликолиза и образования фосфоросодержащих метаболитов глюкозы. Дыхательный ацидоз после торможения гликолиза лактатом, наоборот, приводит к выходу фосфата из клетки и гиперфосфате-

мии. В силу этих некальциевых факторов, влияющих на уровень фосфора в плазме, концентрация фосфатов имеет чёткий суточный ритм, тогда как у концентрации ионизированного кальция такой периодизм отсутствует. Самый низкий уровень фосфатов в плазме — утром, а после полудня и ночью возникают два его пика (**Холик М.Ф.** с соавт., 1994).

Процессы депонирования кальция и фосфора в костях, а также их абсорбции/экскреции в кишечнике и почках взаимно сбалансированы таким образом, что концентрация этих ионов в крови меняется в весьма узких пределах (8,8-10,4 мг% или 22-26 мМ/л кальция и 2,5-4,5 мг % или 9-13 мМ/л фосфата).

*Магний* — преимущественно внутриклеточный катион, четвертый по абсолютному содержанию в организме (**Смит Л.Г.**, 1987). Тело взрослого человека содержит около 25 г магния. В интрацеллюлярной жидкости его концентрация в 8 раз выше, чем в интерстициальной. Взрослому человеку в день нужно не менее 3,5-4,5 мг магния, чтобы не расходовать его костные резервы. Богаты магнием зелень, где он выполняет ключевую роль при фотосинтезе в составе хлорофилла, морепродукты, мясо, орехи и семечки, бобовые, бананы, цитрусовые, шоколад, патока и кокосы. Впрочем, если этих разносолов на столе нет, полезно помнить, что очень богаты данным металлом маковые зерна, а также самый обыкновенный чай.

Магний всасывается в тонком кишечнике при участии витамина D примерно на 40 % от его поступления с пищей. Избыток фитиновой кислоты и жирных кислот, а также алкоголь отрицательно влияют на его абсорбцию. Высокие концентрации магния в кишечном содержимом мешают всасыванию кальция, а не наоборот.

Магний экскретируется почками, причём эффективность его реабсорбции может достигать 95 %. Почки варьируют экскрецию магния в равновесном по отношению к поступлению этого электролита режиме в широчайшем диапазоне — от 1 до 250 мМ в день. Алкоголь препятствует реабсорбции магния в нефронах. Кальций и магний конкурируют при реабсорбции. Магний — составная часть минерального вещества костей, участник работы трансфосфорилирующих ферментов и аминоксил-т-РНК-синтаз, обеспечивающих условия для трансляции белков. В электрофизиологических процессах определённое значение имеет магний как антагонист кальция, что проявляется в их различном влиянии на центральную нервную систему.

Центральные органы, регулирующие кальций-фосфорно-магниевый обмен,—паращитовидные железы.

\*Так как фосфор практически исключительно входит в состав фосфатной группы ( $PO_4$ ), в литературе слово «фосфор» употребляется как синоним слов «фосфор фосфата» или просто «фосфат». В этом смысле и употребляется термин фосфор в данном тексте. Вслучаях, когда важна ионизированная или связанная форма фосфата, употребляется термин «фосфат-анион».

В гистологии данные органы называются околотимовидными или паратироидными. Несмотря на это, авторы считают возможным сохранить в данном разделе традиционный для отечественной литературы классический комбинированный термин «паращитовидные железы».

Нижние паращитовидные железы возникают из того же третьего глоточного кармана, который дают начало и тимусу, а верхние являются дериватами четвертого глоточного кармана. Таким образом, у верхних и нижних полюсов каждой из долей щитовидной железы (вне капсулы последней, но под её фасцией) в норме обнаруживается по одной паращитовидной железе.

Однако топография этого эндокринного органа быть может наиболее изменчива среди всех эндокринных желёз. У очень значительной части людей (более 10%) дополнительные паращитовидные тельца обнаруживаются по всему ходу эмбриональной миграции глоточных карманов, в том числе в тимусе, переднем средостении, близ каротидных артерий. Нередко они служат источником эктопических гормонаобразующих опухолей.

В паращитовидных железах преимущественно ночью вырабатывается *паратироксин* — *паратгормон* (ПТГ), поддерживающий гомеостаз кальция, при этом ионизированный кальций ( $\text{Ca}^{++}$ ) является основным регулятором секреции *паратгормона*. Снижение  $\text{Ca}^{++}$  выброс паратгормона стимулирует, повышение — подавляет. Органы-мишени для паратгормона — почки, кости и кишечник. В почках он стимулирует синтез гормона — *активной формы витамина D<sub>3</sub>* (*рокальтрола или 1,25-дихолекальциферола*), повышающего всасывание кальция через стимуляцию специального белка. В костях *паратгормон* стимулирует остеокласты и резорбцию костей с повышением продукции гидроксипролина, что сопровождается гиперкальциемией и потерей фосфатов почками за счет снижения их реабсорбции. В дальнейшем в тексте слова *паратироксин* и *паратгормон* употребляются повсюду как синонимы — более новый и старый, традиционный, варианты обозначения одного гормона.

Еще в 1910 году Д. Сильвестри показал, что кастрация кроликов-самцов понижает у них мышечную возбудимость и делает животных менее чувствительными к тетаногенным ядам.

Развивая эту концепцию, Л.Р. Перельман (1925) предпринял классическое исследование, в котором продемонстрировал, что сама по себе кастрация, в отличие от паратироидэктомии, не влияет на уровень кальция в

крови у кошек и собак. В то же время наступление тетании при удалении паратироидных желёз у кошек и собак зависит не только от уровня кальция, но и от уровня половых гормонов. При низком уровне половых гормонов тетания после кастрации отсутствует, даже если кальций крови снижается с 10,8 до 4,6 мг %. Данное исследование, проведенное на модели паратиропривной тетании, имело значение, далеко выходящее за рамки патофизиологии паращитовидных желёз. Оно впервые продемонстрировало возможность перmissive действия одних гормонов на эффекты других (см. выше) и в 1938 году даже номинировалось на *соискание Нобелевской премии по медицине*. Практически, именно данная закономерность может иметь отношение к механизмам, ответственным за обострение тетанических симптомов в подростковом периоде у детей со скрытой спазмофилией.

Паращитовидные железы состоят из капсулы, стромы и недольчатой паренхимы, в которой представлены мелкие *главные клетки* двух подвидов: *тёмные*, содержащие секреторные гранулы и, вероятно, «отдыхающие», и *светлые* — лишённые таких гранул и секреторно активные, последние также богаты гликогеном. В железе имеются также более крупные *оксифильные клетки*, появляющиеся, очевидно, путём трансформации главных клеток в период пубертата и исчезающие с возрастом всё более многочисленными. *Оксифильные клетки* рассматриваются как результат инволюции главных клеток. Функций *оксифильных клеток* доныне точно не известна. По последним данным, *паратироксин* может синтезироваться и в них.

Главные клетки обладают очень развитым главным эндоплазматическим ретикуломом, в оксифильных он представлен слабее. Оксифильные клетки богаты, а главные — относительно бедны митохондриями. Интересная особенность нормальной структуры паращитовидных желёз — наличие в каждой из них большого количества жира, накапливаемого с возрастом (у пожилых — до 70% объема желёз). При гиперплазии и опухолях количество жира в паращитовидных железах резко снижается.

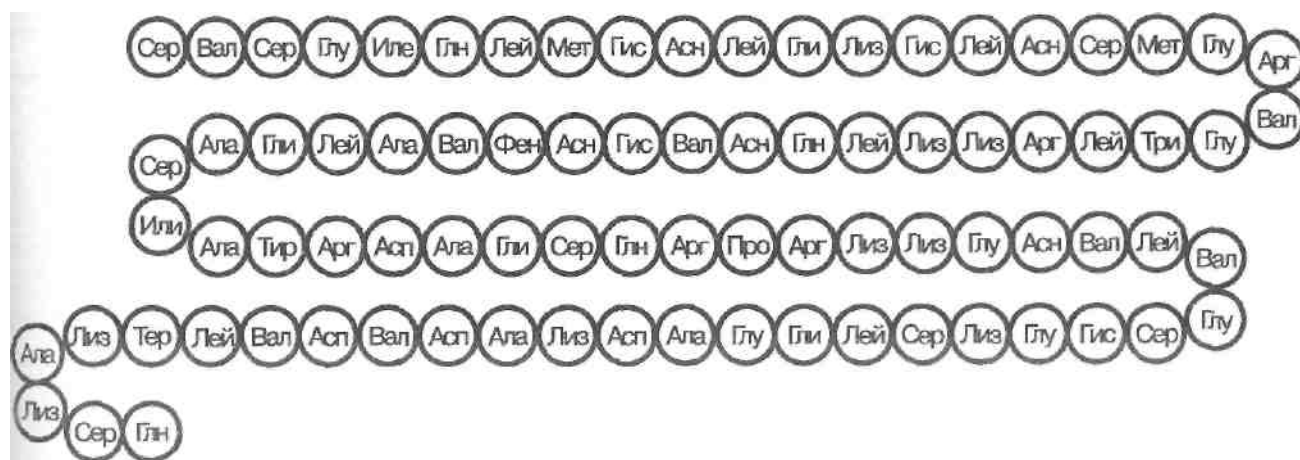
Основной продукт паращитовидной железы — *паратироксин* (*паратин* или *паратгормон*). Структуру *паратироидного гормона* расшифровали в 1970 году Х.Д. Найел с соавторами. Его выделяют главные клетки паращитовидных желёз.

*Паратгормон* — это пептидный регулятор, состоящий из 84 аминокислот (рис. 71).

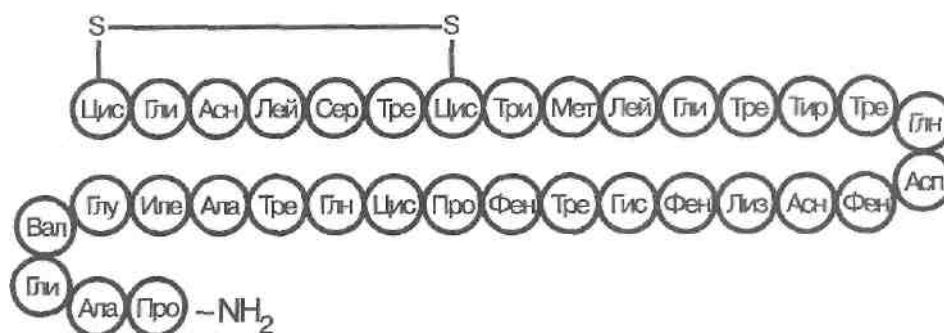
Он возникает из препрогормона длиной в 131 аминокислотный остаток, синтезируется на полисомах че-

рез стадию прогормона (90 аминокислот), образуется в эндоплазматическом ретикулуле под действием *клилазы*. Его процессинг модулируется ферментом *фурином*. Прогормон поступает за счет энергозависимого механизма в комплекс Гольджи, где протеолитический мембранно-связанный комплекс (триптическая клипаза) вычленивает из него активный гормон. Препрогормон кодируется в 11-й хромосоме, а фурин — в 15-й. Оба экспрессируются совместно. Весь процесс синтеза и секреции (которая может происходить как в виде экзоцитоза специальных гранул, так и в безгранулярном режиме) занимает около 30 минут, причём 15 минут тратится на упаковку готового гормона в гранулы. Паратироидная секреция в основном активируется в ответ на снижение концентрации ионизированного (свободного) кальция в крови. Опосредованно гиперфосфатемия также активирует парашитовидные железы, снижая концентрацию кальция ионизированного. Так же, как и кальций, но значительно слабее, на секрецию паратгормона влияет и магний. Однако тяжёлая

длительная гипомagneмия парадоксальным образом подавляет секрецию *паратгормона*, так как магний необходим самим паратироцитам для выделения их гормонов (см. ниже). Главные клетки располагают *кальциевым сенсором*—трансмембранным гликопротеином, вмонтированным в их плазматическую мембрану. Кроме паратироцитов, таким же сенсором располагают С-клетки щитовидной железы и некоторые клетки мозга и почек. Этот рецептор кодируется в хромосоме 3. При повышении уровня экстрацеллюлярного ионизированного кальция он блокирует экспрессию генов гормона парашитовидных желез и ключевого фермента его активации. В настоящее время доказано, что выработка *паратгормона* *in vivo* регулируется преимущественно на посттранскрипционном уровне. При повышении уровня иона кальция в крови происходят стимуляция рецептора, активация пострецепторного Gq-белка и нарастание концентрации кальция в цитозоле, блокирующее функцию главных клеток. Мутации данного сенсора дают при гомозиготности тяжёлый *наследственный неонаталь-*



паратирокринин (паратгормон)



кальцитонин

Рис. 71. Структура паратгормона и кальцитонина человека (по Б. Катцунгу, 1998; А. Уайту, 1981)



ный гиперпаратироз, а у гетерозигот — доброкачественную семейную гипокальциурическую гиперкальциемию.

Кальциевый сенсор может модулировать не только быстрый выброс из клеток готового гормона. Установлено, что к кальцию чувствительны протеазы, разрушающие в норме около 90 % образующегося *паратгормона*. Таким образом, изменяя их активность, кальциевый сигнал способен влиять на долговременный пул гормона через скорость его разрушения. При избытке кальция возможна практически полная деградация *паратгормона* в главных клетках под действием нейтральных кальций-зависимых протеаз с секрецией его неактивных С-концевых пептидов.

Клетки парашитовидной железы вырабатывают также пептид, подобный *паратирокринину* и закодированный в 12-й хромосоме геном, произошедшим, вероятно, от общего с паратирокрининовым геном предшественника.

Это убиквитарный пептид, к синтезу которого способны многие апудотарные клетки и неопластические клоны, а также различные органы плода и взрослого — сосуды, плацента, мозг, лёгкие, сердце, молочная железа. Поэтому основная часть данного паракринного регулятора производится за пределами собственно парашитовидных желёз. Именно паратирокринин-подобный пептид, а не сам *паратгормон*, как считали ранее, ответственен за большую часть случаев эктопической продукции гиперкальциемических регуляторов. Данный пептид имеет 141 аминокислоту, из которых первые 30 — высокомолекулярны соответствующим аминокислотам *паратгормона* и обеспечивают сходство их биологического действия.

Так как его экспрессия — при многих *апудомах* и иных неопластических процессах — не редкость, то с избытком паратирокрининподобного пептида связывают остеопороз, сопровождающий многие злокачественные новообразования. В норме у взрослых он не занят регуляцией кальциевого обмена. Однако делеция гена паратирокрининподобного полипептида приводит к тяжелой остеохондродисплазии и даже к гибели плодов крыс. Пептид необходим для роста хондроцитов и задерживает минерализацию хрящей. Большое значение имеет недавно открытый факт, что у животных и человека именно данный пептид обеспечивает трансплацентарный перенос кальция к плоду, захват кальция молочными железами и насыщение им грудного молока. В женском и особенно в коровьем молоке этого пептида исключительно много. Возможно, он как-то связан и с сокращениями матки.

Интересной особенностью данного биорегулятора служит его способность подавлять пролиферацию эпи-

дермиса, в связи с чем изучаются его потенциальные антипсориазные свойства. В связи с этим достаточно вспомнить о том, что молочные ванны и грудное молоко эмпирически издавна применялись в косметологии для улучшения вида и свойств кожи. Есть сведения о том, что этот регулятор необходим для нормального развития волосных фолликулов и молочных желёз (Шёбек Д.М., Стрюлер Г.Дж., 1997).

Возможно, дефицит этого пептида связан у больных с гипопаратирозом парашитовидных желёз с патогенезом кожного кандидоза.

Дополнительно стимулирующую роль в паратиротропной секреции могут играть симпатические нервные в-адренергические воздействия и гистаминергические влияния на  $H_2$ -рецепторы. Таким образом, регуляция парашитовидных желёз осуществляется, насколько известно на данный момент, по паратиротропному принципу. Впрочем, как и для гормонов, секреция которых подлежит гипоталамической регуляции, существует циркадный ритм парашитовидной активности, согласно которому акрофаза секреции *паратгормона* наступает после восьми часов вечера. Как уже упоминалось, секреция паратгормона ночью втрое выше, чем днём, и на протяжении всех суток носит импульсный характер.

У человека не обнаружено гипофизарных регуляторов секреции парашитовидных желёз, но у рыб, которые не имеют отдельных парашитовидных телец, пролактин гипофиза и другой аденогипофизарный паратоподобный гиперкальциемический гормон выполняют функции *паратгормона*. Интересно, что и у человека паратгормон и пролактин имеют общие эффекты. Например, оба они стимулируют активацию витамина D. Имеются предпосылки к существованию гипоталамо-гипофизарной регуляции функций парашитовидных желёз и у человека. Ведь парашитовидные железы и аденогипофиз близки по эмбриональному происхождению. Из гипоталамуса быка были получены пептиды, введение которых вызывало гипокальциемию у животных только при наличии парашитовидно-щитовидного комплекса — предполагаемые кандидаты на роль центрального паратиростатина.

Благодаря вышеописанным механизмам, парашитовидные железы могут осуществлять срочные (выброс готового *паратгормона*), отсроченные (синтез гормона *de novo*) и отдалённые (гиперплазия желёз) аспекты реакции на гипокальциемию.

Активная форма витамина D — *кальцитриол* — подавляет экспрессию гена *паратгормона*, реализуя дополнительную обратную связь в данной системе. Этот эффект не зависит от гиперкальциемии, вызываемой

кальцитриолом. Секретия готового *паратгормона* ингибируется также через а-адренорецепторы.

Время полувыведения *паратгормона* из плазмы крови составляет 20-30 минут и, насколько известно, он не имеет фракции, существенно связанной с белками плазмы. Интактный *паратгормон* подвергается протеолизу в паратироцитах и в плазме, причём он расщепляется на короткий аминоконцевой пептид, который высокоактивен (вся биологическая эффективность человеческого *паратгормона* сосредоточена именно в его первых 34 аминокислотах N-конца, а большая её часть — в первых двух аминокислотах), и более длинный неактивный карбокси-концевой пептид. По некоторым данным, может образовываться также средний пептид. Печень поглощает и разрушает нативный *паратирокринин*, но не захватывает средний и С-концевой пептиды — продукты его деградации.

N-концевой пептид *паратгормона* имеет очень короткий срок полувыведения из циркуляции (до 10 минут), так как инактивируется клетками-мишенями путём эндоцитоза, а также на 45 % экскретируется с мочой. С-концевой пептид *паратирокринина* длительное время циркулирует в крови и в норме на 60 % выводится почками. При почечной недостаточности экскреция С-концевого пептида *паратгормона* особенно сильно замедляется, он накапливается в крови и создаёт ложное впечатление гиперпаратироза, которое, однако, чаще всего не равнозначно избытку биологически активного гормона.

Дело в том, что многие иммунологические методы определения *паратгормона* (особенно — давно разработанные) основываются на применении антисывороток, опознающих его средний пептид или С-конец. Такие методы определяют неактивную форму гормона в сумме с активной. При диагностике нарушений, связанных с *паратгормоном*, важно использовать методы, определяющие содержание интактного гормона или же применять двойное определение — с антителами против как N-концевого, так и С-концевого пептидов. Средний и С-концевой пептиды *паратирокринина* обладают определённым патофизиологическим действием и отчасти преувеличенно расцениваются как одни из важных «уремических токсинов».

*Паратгормон* (как и его аналог паратирокринин-подобный полипептид) взаимодействует с гликопротеидным рецептором на клетках-мишенях, принадлежащим к семейству, ассоциированному с G-белками. Дефект данного рецептора приводит к *наследственной остеодистрофии Олбрайта*. Рассматриваемые здесь рецепторы в избылии представлены в костях и почках, в желудочно-кишечном тракте. По-видимому, большее значение имеют не прямые, а кальцитриол-опосредованные эффекты *паратгормона*.

Для понимания механизмов действия *паратгормона* и патогенеза нарушений кальций-фосфорного гомеостаза полезно вспомнить основы гистофизиологии костной ткани, которая служит главной мишенью кальций-фосфорорегулирующих гормонов и бурно развивается в подростковый период.

Напомним, что кость состоит из так называемых *основных многоклеточных единиц ремоделирования*, ответственных за локальные формообразование и местные концентрации кальция и фосфора. В составе таких единиц имеются моноклеарные потомки недифференцированных мезенхимальных клеток — *остеобласты*. Они синтезируют коллаген I типа, располагают рецепторами *паратгормона* и ответственны за отложение органического *остеоида* и за его последующую минерализацию. Маркером их активности служит вырабатываемый ими энзим — *щелочная фосфатаза*. Минерализация обеспечивается при участии минорных неколлагеновых кальций-связывающих белков *остеобластов*, которые содержат остатки а-карбоксиглутаминовой кислоты, фиксирующие кальций. К ним относятся *остеокальцин* и *матриксный карбоксиглутамил-содержащий белок*. Карбоксиглутаминирование обоих белков зависит от витамина К. *Остеокальцин* уникален для костей и зубов, и его уровень в крови отражает скорость остеогенеза.

Параллельно (через *тромбоспондин*, *остеонектин* и *остеопонтин*) эти фиксаторы кальция (и магния) закрепляются на коллагеновой матрице. Окружая себя минерализованным *остеоидом*, *остеобласты* превращаются в *остеоциты*, цитоплазма которых образует отростки, связанные через *заверсовы каналы* *остеоида* с соседними *остеоцитами*.

*Остеоциты* участвуют в локальной перилакунарной деструкции кости и могут влиять на быстрые колебания уровня кальция в крови. Однако основную остеолитическую функцию в единицах ремоделирования кости выполняют потомки моноцитов — гигантские многоядерные макрофаги костей — *остеокласты*. *Остеокласты* перемещаются и образуют в участках резорбируемой кости — в особых *лакунах Хаушипа* — активный слой, прикрепляясь через специальный адаптер — *αvβ3-интегрин* — к *остеопонтину*. Они выделяют на своей активной *гофрированной кайме* коллагеназу и маркерный фермент — *тартрат-резистентную кислую фосфатазу*, лизируя минерализованный *остеоид* и растворяя кристаллы гидроксиапатита. Для этого с помощью специальных протонного АТФазного насоса и карбоангидразы II типа, ими локально создаётся зона кислого pH, равного 4 (*Холик М.Ф.* с соавт, 1994).

Молодой неминерализованный *остеоид* устойчив к их действию. Повреждённая кость при воспалении ре-

зорбируется ими и заменяется *остеобластами* новой. Молодые *остеокласты* имеют рецепторы *паратгормона* и *кальцитонина*, но на зрелых остаются лишь последние. Нет у них и рецепторов *кальцитриола*. Дифференцировка *остеокластов* зависит от гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора, ИЛ-6 и *паратгормона*.

*Остеобласты* и *остеокласты* функционируют согласованно, что приводит к обновлению всего кальция костей за период примерно в 5-6 лет. Рост костей в длину зависит от *энхондрального* образования костной ткани на месте метаэпифизарного хряща, а в ширину (толщину) — от *периостального* окостенения.

Костная ткань находится под контролем многих гормонов. Так, *СТГ*, *пролактин*, *инсулин* и *андрогены* способствуют синтезу остеоида. *Глюкокортикоиды* снижают в костях синтез коллагена, а также, препятствуя действию *кальцитриола* в кишечнике и уменьшая почечную реабсорбцию кальция, способствуют потере этого иона и остеопорозу. *Эстрогены* способствуют синтезу остеоида и отложению кальция в костях как опосредованно — через главные регуляторы кальциевого обмена, так и непосредственно.

Мощными паракринными стимуляторами остеогенеза служат различные факторы роста (фибробластов, тромбоцитов, а также трансформирующий и инсулиноподобный).

Новейшие данные указывают на ключевую роль гормона адипоцитов лептина в стимуляции отложения кальция в костях, этот процесс нарушается при гиполептинемии и нечувствительности тканей к лептину (**Кок Т. А., ОверсЖ., 2003**).

Через простагландины резорбция кости стимулируется такими паракринными регуляторами, как *интерлейкин-1*, *кахексин*, *лимфотоксин* и *интерферон-у*. Но решающей остаётся регуляция с помощью *кальцитонина*, *кальцитриола* и *паратгормона*.

*Паратгормон* способен осуществлять в организме следующие эффекты, определяющие ход вышеописанных процессов.

- Стимуляцию *второго* гидроксилирования витамина D в почках, превращающего этот прогормон в активный гормон *1,25-дигидрооксивитамин D*. *Кальцитриол* — не полный синергист действия *паратгормона*. Подобно *паратгормону*, он стимулирует нарастание содержания кальция и магния в плазме, но, в отличие от *паратирокрина*, задерживает и фосфаты.
- Активацию *остеокластов*, остеолiza и освобождения кальция из костей (**Барникот Н.А.,**

1948). Гормон способствует появлению у молодых *остеокластов* специфической гофрированной каёмки, с помощью которой они резорбируют костное вещество, а также увеличивает в более отдалённые сроки само количество *остеокластов*, ускоряя их дифференцировку из моноцитов. Гормон стимулирует перилакунарный остеолиз глубокими *остеоцитами*. В последнее время показано, что активирующее действие гормона на зрелые *остеокласты* носит непрямой характер. В ответ на действие гормона оно паракринно опосредуется цитокинами *остеобластов* и *фибробластов* (*интерлейкином-1*, *кахексином* и *лимфотоксином*, *SL* также, возможно, *интерлейкином-б* и *гранулоцитарно-моноцитарным колониестимулирующим фактором*). Параллельно этому *паратгормон* через *остеобластические* рецепторы стимулирует и остеогенез. При высоких концентрациях гормона преобладает стимуляция остеолiza, а при низких — остеогенеза. Периодические курсовые воздействия небольших доз *паратгормона* оказывают анаболический эффект на костную ткань. В целом *паратирокринин* способствует отрицательному костному балансу, то есть соотношению темпов остеогенеза и остеолiza, показателем чего служат наблюдаемые при гиперпаратирозе повышение выведения *оксипролина* и *сиаловых кислот* с мочой. *Кальцитриол* действует синергично с *паратирокрином*, а *24,25-дигидрооксивитамин D* (*секальциферол*) стимулирует остеогенез.

- *Паратирокринин* уменьшает клиренс кальция и магния в почках. Причина этого — повышение эффективности реабсорбции кальция (и магния) в дистальных канальцах нефронов; *кальцитриол* действует синергично. Следует учесть, что в проксимальных канальцах реабсорбция кальция под действием *паратирокрина* снижается, хотя этот эффект по абсолютной величине менее значим, чем дистальная активация обратного всасывания,
- Усиление экскреции фосфата с мочой. Это сопровождается также понижением реабсорбции сульфата, бикарбоната, натрия, хлоридов и аминокислот. В силу подобных эффектов *паратгормон* способствует развитию выделительного ацидоза. Задерживая и фосфат, и кальций, *кальцитриол* выступает частичным антагонистом и частичным синергистом *паратирокрина*.
- Увеличение *всасывания* кальция (магния) в желудочно-кишечном тракте. Этот эффект, по-види-

тому, отчасти опосредован через *кальцитриол*, который действует аналогично, но вдобавок способствует еще и абсорбции фосфатов.

- *Паратгормон* — сильный *положительный инотропный регулятор*, стимулирующий сердечные сокращения. Он также повышает кровяное давление и в связи с этим клубочковую фильтрацию.
- *Паратгормон* оказывает нерезко выраженное *контринсулярное* действие на углеводный обмен.
- Имеются сообщения об *угнетающем* его действии на сперматогенез, об *индукции паратгормоном гиперлиппротеидемии и о провокации им кожного зуда*. Но все эти наблюдения относятся к нефизиологически высоким дозам гормона.

У *паратгормона* существует гормональный физиологический антагонист, реципрочно влияющий на кальций-фосфатный метаболизм — *кальцитонин* (см. рис. 71).

Гормон *С-клеток* щитовидной железы — *кальцитонин* (ранее называвшийся *тирокальцитонином*) был открыт в 1962 году Д. **Коппом**. У рыб, амфибий, рептилий и некоторых птиц *кальцитонин* производят специальные железы — *ультимобранхиальные тельца*, а у млекопитающих их клетки погружаются в щитовидную железу, то есть с ними происходит примерно то же, что и с *хромаффинной* тканью мозгового вещества, которая оказывается внутри другой эндокринной железы (Булатов А.А., 1976). Наконец, благодаря иммунофлюоресцентному анализу, **А.Г. Пирс** и **Г. Буссолати** (1967) показали, что источником гормона в щитовидной железе служат именно происходящие из нервного гребешка парафолликулярные светлые клетки — *С-клетки*. Краткая характеристика веретеновидных, крупных, аргирофильных клеток-источников *кальцитонина*, составляющих в норме всего 0,1 % массы железы и локализованных в медиальной части ее боковых долей, уже была приведена выше, в разделе, отражающем патофизиологию тиреоидной функции.

*Кальцитонин* — пептид из 32 аминокислот, из которых 7 остатков на аминоконце замкнуты дисульфидной связью в кольцо (рис. 71).

Гормон синтезируется из *прокальцитонина*. Соответствующий ген находится в 11-й хромосоме и известен как ген *кальцитонина/кальцитонин-ассоциированного пептида-1* или «ген а». Транскрипция того же гена а, который кодирует *кальцитонин*, ведет при альтернативном процессинге к синтезу *кальцигенина* — пептида, ассо-

циированного с геном *кальцитонина* (37 аминокислот). Нормальные *С-клетки* выделяют практически только *кальцитонин*, но опухолевые производят оба пептида, а в мозге выделяется только *кальцигенин*. Физиологическая продукция *кальцигенина* присуща многим нейросекреторным клеткам диффузной эндокринной системы. В связи с этим он обнаруживается в мозге, в слизистой бронхов и в других органах. Дело в том, что в мозге и апудомах экспрессирован другой ген 11-й хромосомы — ген в, транскрипт которого даёт при процессинге только м-РНК *кальцигенина*, но не *кальцитонина*.

Считается, что пептид, ассоциированный с кальцитониновым геном, может выполнять паракринные функции. У него обнаружен бронхоспастический эффект, а также кардиотропное и нейротропное действие, но в фармакологических дозах. Его гормональная роль неизвестна. В последнее время найден еще один пептид, фланкирующий ген *кальцитонина* и освобождаемый вместе с *кальцитонином* — *катакальцин* (21 аминокислота). Он сходен с *кальцитонином* по биологическому действию. Предполагается, что все эти регуляторы могут находиться с полигормональным предшественником *прокальцитонина* в тех же соотношениях, что гормоны кортиколипотрофов с *проопиомеланокортином*.

*С-клетки* располагают кальциевым сенсором, и основная роль в стимуляции выработки *кальцитонина* принадлежит повышению концентрации ионизированного кальция.

*Кальцитонин* секретируется в кровь, где время его полувыведения 2-15 минут. В крови, особенно при гиперкальцитонинемии опухолевого генеза, обнаруживаются не только мономер, но и различные олигомеры *кальцитонина*.

Гормон воздействует на кальцитониновый рецептор. В основном такие рецепторы находятся в костях (остеокласты), почках (кайма клеток коркового восходящего колена петли Генле) и желудочно-кишечном тракте (желудок, кишечник), *кальцитонин* действует также в мозге и в иммунной системе предположительно через рецепторы вышеописанного родственного ему пептида. Рецепторы *кальцитонина* вместе с рецепторами *паратгормона* — пептида, ассоциированного с геном *кальцитонина*, составляют особое подсемейство рецепторов, связанных с G-белками. К ним примыкают сходные рецепторы *секретина*, *амилина*, *соматолиберина*, *вазоактивного интестинального полипептида* и *желудочного ингибирующего полипептида*. Внутриклеточное опосредование эффектов

кальцитонина вовлекает циклонуклеотид-протеинкиназный посредник, инозит-фосфатиды и кальций. Уровень *кальцитонина* у женщин меньше, чем у мужчин, и сильно снижается в постменопаузальном периоде, что, возможно, объясняет частично патогенез климактерического остеопороза у женщин.

Эффекты *кальцитонина* сводятся к тому, что этот регулятор:

- Подавляет резорбцию костей остеокластами, а при хроническом введении — и *остеогенез остеобластами*.
- Подавляет реабсорбцию кальция и фосфата, а также натрия, калия и магния в почках.
- Снижает секрецию *гастрина* и соляной кислоты в желудке, *трипсина* и *амилазы* — в экзокринной части поджелудочной железы, повышает секрецию натрия, калия, хлорида и воды в кишечнике. Интересно, что *пентагастрин* стимулирует секрецию *кальцитонина* так же сильно, как *гиперкальциемия*. Следовательно, существует ось «С-клетки-желудок», где имеется сервомеханизм обратной связи концентраций *гастрина* и *кальцитонина*. Часть гастроинтестинальных эффектов зависит, возможно, от отмечавшейся выше общности строения рецепторов *кальцитонина* и некоторых *энтериновых гормонов*.
- Обладает выраженным прямым *анальгетическим* действием на уровне гипоталамуса и лимбической системы через рецепторы *кальцигенина* и, возможно, *амилина*.
- Возможно, *тормозит активацию макрофагов*.

Общее направление этих эффектов делает *кальцитонин* главным *антигиперкальциемическим* и *гипофосфатемическим* гормоном.

У многих животных он очень активен. *Кальцитонин* *лососей* и *угря* у человека в десятки раз более мощно действуют на обмен кальция и фосфора, чем гомологичный собственный *кальцитонин*, несмотря на отличия в антигенной специфичности. Так, используемый в медицине для купирования гиперкальциемии *интраназальный кальцитонин лососей* (выделен в 1968 году в Канаде из желез, полученных от полумиллиона лососей!) в 40-50 раз активнее, чем *кальцитонин человека*.

По-видимому, человеческий *кальцитонин* как регулятор метаболизма этих ионов менее активен. По крайней мере, при интактной паратироидной функции ни гиперкальцитонинемия, ни тироидэктомия у чело-

века не сопровождаются сколько-нибудь выраженными проявлениями расстройств кальциевого обмена. Однако при медуллярных опухолях щитовидной железы, продуцирующих много *кальцитонина* и *кальцигенина*, remodelирование костной ткани замедлено. Очевидно, при аномалиях паратироидной функции состояние кальцитониновой регуляции у пациентов приобретает большее значение. По крайней мере, фармакологический (ныне синтетический) препарат «*Кальцитонин лососей*» с успехом используют при терапии *остеопороза*, *гиперпаратироза* и болезни *Педжета*.

## Типовые нарушения кальций-фосфат-магниевый обмена

Типовые нарушения кальциево-фосфорного обмена проявляются в синдромах *гипокальциемии*, *гиперкальциемии*, *гипофосфатемии* и *гиперфосфатемии*. Гипокальциемия часто сочетается с гиперфосфатемией, гиперкальциемия — с гипофосфатемией. Однако возможны и иные сочетания (табл. 12).

## Нарушения, сопровожаемые гипокальциемией — гиперфосфатемией

*Гипокальциемия*, то есть снижение содержания ионизированного кальция в сыворотке крови, проявляется прежде всего нарушениями электрофизиологических процессов на клеточных мембранах, так как ионы кальция участвуют в формировании потенциалов действия. Гипокальциемия бывает острой и хронической.

*Гипокальциемия* может подразделяться на три основных типа. Гипокальциемический синдром возникает:

- При отсутствии или недостатке *паратирокрина* (*гипопаратироз*, *абсолютная паратирокриновая недостаточность*).
- При нормальном или повышенном количестве *паратирокрина* (неэффективное действие *паратирокрина* на мишени *периферическая паратирокриновая резистентность*).
- При быстрой потере внеклеточного кальция с перекрытием функциональных резервов параци-

видных желёз и декомпенсацией на фоне максимального усиления секреции *паратирокрина* (*относительная паратирокриновая недостаточность*). Этиология и патогенез гипокальциемии так или иначе всегда связаны с абсолютной или относительной недостаточностью паратироидной регуляции.

Абсолютная или относительная недостаточность *паратгормона* ведет к гиперфосфатемии (повышается реабсорбция фосфора в канальцах почек) и к гипокальциемии (потеря кальция с мочой, нарушение его всасывания в кишечнике, снижение мобилизации из костей). Сниженный синтез в почках *активно-*

*го витамина D (кальцитриола)* также способствует гипокальциемии. В целом нарушается щелочно-кислотное равновесие, растет уровень калия в сыворотке крови, повышается возбудимость поперечнополосатой и гладкой мускулатуры с склонностью к тоническим судорогам, реже — к клоническим. Таким образом, сущность судорожного синдрома — повышение концентрации калия в мышечных клетках.

Характерна патология эктодермальных производных. Нарушается рост волос, ногтей. Кожа становится сухой, атрофичной и рано стареет. Очень типичны двусторонние катаракты. Эти проявления могут отра-

Таблица 12

Типовые нарушения кальций-фосфорного метаболизма

Синдромы	Размер паращитовидных желез	Ca <sup>++</sup> сыв.	PO <sub>4</sub> <sup>*</sup> сыв.	Паратгормон сыв.	Щелочная фосфатаза	Ca <sup>++</sup> мочи	ц-АМФ мочи	Примечание
Аденома паращитовидных желез	Увеличена	↑↑	↓	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	Остеопатия. Уролитиаз Метастатический кальциноз Язва желудка
Гиперплазия паращитовидных желез	Все увеличены	↑↑	↓	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	То же
Эктопическая секреция паратгормона	Все нормальны	↑↑↑	↓	↓ (↑-паратироподобный пептид)	N (↑)	↑↑	↑↑	Онкологическая симптоматика. Остеопатия и уролитиаз менее выражены
Вторичный гиперпаратироз	Все увеличены	↑↑ ↓ N	↑↑ ↓ N	↑↑	N/↑	N/↑	↑↑	Симптомы первичного заболевания, например, рахита
Остеолиз при метастазах в кости	Все нормальны	↑↑	↑↑	↓	↑↑	↑↑	↓	В кости и метастазах образуются цитокины-активаторы остеолитического процесса, в опухоли - аналоги кальцитриола
Саркоидоз	Все нормальны	↑↑	↑↑	↓	N/↑	↑↑	↓	Гранулёмы производят кальцитриол
Гипервитаминоз D	Все нормальны	↑↑	↑↑	↓	N	↑↑	↓	Увеличен уровень витамина D
Молочно-щелочной синдром	Все нормальны	↑↑	↑↑	↓	N	↑↑	↓	Сопутствующий алкалоз
Наследственная гиперкальциемия-гипокальциурия	Слегка увеличены все 4	↑↑	↓	↑↑	N	↓	↑↑	Аутосомно-доминантное наследование дефект Ca-сенсора
Первичный гипопаратироз	Все нормальны	↓	↑↑	↓	N	N/↓	↓	Часто - аутоантитела к паращитовидной железе; метастатич. кальциноз
Псевдогипопаратироз	Все нормальны	↓	↑↑	N/↑	N	N/↓	↓	Пострецепторный дефект G-белка, наследственная остеодистрофия Олбрайта

жать дефицит паратироксин-ассоциированного полипептида.

*Относительная недостаточность паратироксина* сопровождается состоянием с быстрой потерей кальция организмом. Мощность паратгормональной регуляции оказывается недостаточной для обеспечения нормокальциемии, несмотря на полное использование функционального резерва паращитовидных желез.

Развитие тетании — признак полной или почти полной утраты функции паращитовидных желез. В эту группу относятся преимущественно ситуации, приводящие к острым гипокальциемии и гиперфосфатемии.

*Острая гипокальциемия (острый относительный гипопаратироз)* — опасное заболевание, кратко характеризующееся следующими особенностями.

Прежде всего, это — *синдром массивного цитолиза* практически во всех его видах. При гепатоллизе, гемолизе, применении цитостатиков, вызывающих массовую гибель неопластических клеток, при синдроме длительного раздавливания, тяжелом травматическом и ожоговом шоке возникает освобождение из клеток фосфата, калия и в меньшей мере — магния. Ионизированный кальций покидает кровь. Если, как это нередко наблюдается, цитолиз сопровождается острой почечной недостаточностью, то гиперфосфатемическая гипокальциемия может быть весьма значительной.

*Острая гипокальциемия* может возникать при переливании нитратной крови, действии ряда кальций-связывающих лекарств (гепарин, ЭДТА, протамин), а также медикаментов, нарушающих всасывание кальция и магния в кишечнике и почках (петлевые диуретики, аминогликозидные антибиотики, цис-платина, амфотерицин В), средств, влияющих на освобождение кальция в костях (бифосфонаты, пликсамиды). Она наблюдается в полиурическую стадию острой почечной недостаточности, при сепсисе (в связи с блокирующим действием цитокинов на эффекты *паратгормона*), а также в ходе острого панкреатита. В последнем случае ее механизм не вполне ясен. Скорее всего, имеет значение дефицит всасывания кальция и магния при панкреатической стеаторее, когда эти катионы остаются в составе фекальных мыл. Есть данные об образовании кальцийсодержащих мылоподобных соединений в ретроперитонеальной жировой клетчатке из-за некроза поджелудочной железы и освобождения её гидролаза. Сообщалось также о снижении секреции *паратироксина* и резистентности к нему при нехватке каких-то неидентифицированных факторов панкреатического происхождения.

Транзиторная гипокальциемия характерна для новорожденных в связи с недостаточным содержанием кальция в женском молоке и большой их потребностью в этом катионе. Массивное освобождение фосфатов при рабдомиолизе, деструкции опухолевой ткани также может быть связано с острой гипокальциемией. При пересадке печени как осложнение развивается гиперцитратемия, так как трансплантат в течение некоторого времени не способен эффективно метаболизировать лимонную кислоту. Это также ведёт к острой гипокальциемии. Острая гипокальциемия опасна из-за судорог и аритмии, если носит тяжелый характер, но во многих случаях она является преходящей и малосимптомной.

Хроническая гипокальциемия всегда развертывается в характерную клиническую картину. Причиной хронической гипокальциемии чаще всего являются гипопаратироз, псевдогипопаратироз, хроническая почечная недостаточность, рахит, гипомагниемия (Ротге Дж.Т., 1994). Характерно повышение нервно-мышечной возбудимости с тетанией. При тетании пациент испытывает периферические и периоральные парестезии, имеется карпо-педальный спазм. Порой развиваются судороги, бронхоспазм и ларингоспазм. Судороги провоцируются алкалозом, в том числе — дыхательным (при гипервентиляции), а также гипомагниемией и гиперкалиемией. В то же время ацидоз и гипокалиемия неспецифически снижают судорожную готовность.

При тяжелом хроническом течении гипопаратироз различного генеза вызывает нарушение развития зубов, ухудшение качества их эмали и ускоренный кариес. В костях отмечаются проявления остеосклероза, остеомалации, в базальных ганглиях головного мозга, связках, сухожилиях, сосудах отмечаются петрификаты, что может нарушать ликвородинамику и приводить к внутричерепной гипертензии. Рано обызвествляются реберные хрящи. При дебюте в раннем возрасте гипопаратироз у подростков ведет к низкорослости.

## ГИПОПАРАТИРОЗ

*Определение. Гипопаратироз* — общее заболевание в результате снижения или полного отсутствия функции паращитовидных желез, нарушения всасывания кальция в кишечнике, или в результате нечувствительности тканей к паратгормону, что выражается в абсолютной или относительной паратироидной недостаточности, гипокальциемии и повышенной нервно-мышечной возбудимости с явным или скрытым судорожным синдромом.

*Синонимы:* тетания, тиропривная кахексия или *tetania parathyropriva* (при развитии болезни после операций на щитовидной железе), спазмофилия (в педиатрии).

*Распространенность.* Гипопаратироз — частое заболевание (2-3:1000 человек в популяции). Частота заболевания у подростков нарастает в пубертате, затрагивая преимущественно девушек. В историческом аспекте частота гипопаратироза увеличилась с повышением хирургической активности при болезнях щитовидной железы.

*Этиология и патогенез.* Гипопаратироз может развиваться как наследственное заболевание и как приобретённый синдром.

*Наследственный гипопаратироз* — редкое заболевание с постепенным началом и сопутствующими пороками развития. Он встречается, в частности, в структуре *синдрома Ди Георга* (калькированный с английского неточный вариант транскрипции — *синдром Ди Джорджа*). Синдром возникает в результате гипоплазии тимуса и вызван хромосомной аномалией — делецией участка короткого плеча хромосомы 22. Эта форма сочетается с пороками сердца и тяжёлым иммунодефицитом из-за аплазии вилочковой железы и проявляется рано.

Описаны также *изолированные* формы наследственного гипопаратироза — аутосомно-доминантная (с аномальной структурой *паратирокрина*), аутосомно-рецессивная (с мутацией первого интрона гена гормона, нарушающей его сплайсинг), а также сцепленная с X-хромосомой (с неизвестным дефектом).

Обнаружен *семейный наследственный полигландулярный аутоиммунный синдром*, при котором имеется раннее аутоиммунное поражение паращитовидной, щитовидной, половых и надпочечных желёз.

*Периферическая резистентность к паратирокрину* может формироваться в результате рецепторных и пострецепторных дефектов в клетках-мишенях, а также возникать как следствие *гиповитаминоза D* (включая формы рахита, резистентные к экзогенному витамину D).

Периферический пострецепторный дефект тканей-мишеней *паратирокрина* известен как *псевдогипопаратироз* и протекает с гипокальциемией и гиперфосфатемией как истинный дефицит *паратгормона*.

*Наследственный псевдогипопаратироз* — первая пострецепторная болезнь, описанная в патофизиологии. При этом заболевании органы-мишени не отвечают должным образом даже на повышенные концентрации *па-*

*ратгормона* (и некоторых других гормонов, влияющих на рецепторы, ассоциированные с G-белками). Вместе с тем внеклеточный домен рецептора — интактен. Известны три типа *псевдогипопаратироза*.

При *классической форме Ia (остеодистрофия Олбрайта)* имеется наследственный дефект а-субъединицы гуанидинсвязывающего G белка, сопрягающего рецептор с аденилатциклазой. Поэтому *паратгормон* (и некоторые другие гормоны, например, аденогипофизарные) не способен повысить содержание ц-АМФ и включить протеинкиназы A в клетках. Развиваются задержка роста, брахидактилия, гипергонадотропный гипогонадизм и очаги кальцификации вне скелета.

При *псевдогипопаратирозе типа Ib* не отмечается дефекта а-субъединицы белка  $G_{\alpha_s}$ , но продукция ц-АМФ нарушена из-за дефицита другого, неидентифицированного компонента G-белкового адаптера. Клиническая картина отличается изолированной резистентностью лишь к *паратгормону*, а фенотип больных нормальный.

При *псевдогипопаратирозе типа II* нет ни дефицита а-субъединицы  $G_{\alpha_s}$ , ни нарушений в продукции ц-АМФ. Выработка циклонуклеотида может даже быть повышена. Однако пострецепторный механизм несостоятелен в каком-то ином из своих компонентов. Гормонорезистентность ограничивается *паратирокринином*. Для больных особенно характерна гиперфосфатемия. Данное расстройство связывают с наследственными *D-резистентными формами рахита*.

Для *приобретенных* форм гипопаратироза характерны более резкое начало и отсутствие семейных и дизэмбриогенетических проявлений.

В прошлом типичной формой *приобретенного гипопаратироза* был синдром, развивавшийся в результате неудачной операции — резекции щитовидной железы. И в наше время *ятрогенный хирургический гипопаратироз* формируется, к сожалению, нередко — после слишком обширных радикальных операций по поводу гиперпаратироза. Возможно и случайное удаление или повреждение паращитовидных желёз при операциях на щитовидной железе. Другая ятрогенная причина — дистанционное и эндогенное *облучение* при радиотерапии и радиодиагностике заболеваний щитовидной железы и органов шеи.

По мнению П. Буркхардта (1982), одной из важнейших причин приобретенного гипопаратироза следует считать *аутоиммунный паратироидит*. Патология протекает на фоне вовлечения в параллельный аутоал-



аллергический процесс других органов. Возникают сопутствующие *аутоиммунные тиреоидиты, адреналиты, инсулиты* (иногда с исходом в ИЗСД 1 типа), а также недостаточность функции вовлеченных в процесс эндокринных желёз. Могут быть *аутоиммунный атрофический гастрит* и *пернициозная анемия*. Данный синдром часто сопровождается *кандидомикозом*, который связывают с нарушением функций Т-лимфоцитов.

В провокации аутоаллергического поражения парашитовидных желез играют роль генетические факторы (идиопатический гипопаратироз), инфекции, профвредности (свинец, фосфор, угарный газ), алкоголизм и наркомании, травмы и воспалительные процессы шеи, беременность и лактация, облучение шеи и гиперинсоляция. Важно подчеркнуть, что сами экзогенные факторы — инфекционные паратироидиты, травмы и апоплексии — как правило, не вовлекают все железы, и гипопаратироз при них не развивается, пока не вмешается спровоцированный ими аутоаллергический механизм.

Важными условиями, способствующими развитию болезни, могут также стать гипо- и авитаминоз D, хронический алкалоз, дефицит кальция в воде и в пище, гипотироз, хронические заболевания желудка и кишечника, злоупотребление мясом и рыбой, которые (в противоположность молочно-растительным продуктам) содержат много фосфора, но мало кальция. При витамин-D-зависимых и почечных нарушениях имеется и гипокальциемия, и гипофосфатемия. Витамин-D-зависимые формы резистентности к *паратгормону*, сопровождаемые вторичным увеличением его секреции, но без адекватной компенсации нарушений минерального обмена, уже рассматривались в табл. 12.

*Беременность и лактация — важные причины гипокальциемии.* Так, для роста плода требуется около 30 граммов кальция, особенно в третьем триместре беременности. Во время кормления ребенка ежедневное выделение грудного молока, в среднем составляющее 800-900 мл, требует материнскому организму около 300 мг кальция в сутки. Если период лактации длится до 6 месяцев, то дополнительная потребность в кальции составляет около 50 граммов. В результате в последние три месяца беременности и в течение всего лактационного периода норма потребления кальция женщиной должна составлять 1000-1200 мг в день. Дополнительная потребность в кальции за весь период беременности и лактации составляет 80-100 граммов (ВОЗ, 1963) и даже больше — ежедневно 1500 мг беременным и 1800-2000 мг — кормящим женщинам (Боголюбов А.М. с соавт., 1979).

При эффективном лечении фиброзного остеита, а также быстром заживлении переломов развивается «синдром голодных костей», и массивный отток кальция в скелет может вызвать гипокальциемию, что необходимо корректировать поддерживающими дозами кальция.

Даже классические симптомы гипотироза со стороны производных эктодермы в значительной части являются результатом гипокальциемии вследствие плохого усвоения кальция при дефиците *тироидных гормонов* (Строев Ю.И. с соавт., 1997, 2003).

Особый случай неэффективного действия *паратгормона* представляет *хроническая почечная недостаточность*. Она отражается на кальциево-фосфорно-магниевом метаболизме из-за действия нескольких факторов.

Во-первых, при нефросклерозе уменьшается продукция почками *кальцитриола*. Во-вторых, в организме больных задерживается фосфат. И то, и другое обуславливает пониженную эффективность действия *паратгормона*. Развивается вторичный гиперпаратироз. Итогом является ренопривная остеодистрофия. Фосфат связывает кальций с образованием у больных внескелетных очагов кальциноза. К тому же из-за уремического гипергастринемического гастрита больные употребляют антациды, многие из которых содержат дополнительные фосфаты и алюминий (альмагель и его аналоги), нарушающие процесс минерализации при проникновении алюминия в кости.

*Алюминий* из антацидов и из случайных пищевых источников (например, вследствие постоянного пользования алюминиевыми бытовой посудой и столовыми приборами) накапливается в костях больных с хронической почечной недостаточностью, почки которых плохо выводят его из организма. *Алюминий* снижает активность *остеобластов*, и кости таких пациентов даже при терапии витамином D не в состоянии эффективно захватывать кальций из крови. Формируются гиперкальциемия, болезненная остеомаляция, патологические переломы, имеют место и другие проявления алюминиевой интоксикации — проксимальная миопатия, деменция, а также явления, сходные с *болезнью Альцгеймера*. Все это усугубляет неэффективность действия *паратгормона* на организм.

Прежде в патогенезе остеодистрофии при нефросклерозе придавали большое значение длительной циркуляции в крови таких больных фрагментов *паратгормона*, не выводимых почками. В настоящее время установлено, что биологическая активность собственно этих фрагментов минимальна, поэтому их токсическое действие оспаривается. Однако не исключено, что

такие неактивные фрагменты могут на каком-то этапе метаболизма паратироксина снижать его регуляторную эффективность по принципу конкурентности. Один из самых курьёзных терминов в арсенале эндокринологической патофизиологии—это *псевдопсевдогипопаратироз*. Вспоминается фраза врача-педиатра и поэта И.Г. Зыкова: «Если существуют муравьеды — должен быть и муравьедоед!» (2000). При *псевдопсевдогипопаратирозе* (четыре приставки к одному корню!) больные имеют фенотип *остеодистрофии Олбрайта*, но уровень кальция у них нормальный, так же, как и синтез ц-АМФ в ответ на

*паратгормон*. Тик как эти пациенты — родственники больных классической формой *псевдогипопаратироза*, развивающие впоследствии лёгкую гипокальциемию, считается, что *псевдопсевдогипопаратироз* наблюдается при гетерозиготности по гену классического *псевдогипопаратироза типа 1а* и неполной пенетрантности.

Своеобразная форма гипопаратироза без деструкции клеток паращитовидных желез может вызываться *тяжелой гипомагниемией* с падением ионов магния в крови ниже 0,4 мМ/л (норма — 0,8-1,2 мМ/л). Дело в том, что магний — кофактор аденилатциклаза. Хотя ионы магния влияют на секрецию *паратгормона* аналогично кальцию, и при умеренной гипомагниемии паратирокситы слегка стимулируются, при крайнем дефиците магния вступает в действие иной механизм. Нарушаются ц-АМФ-зависимые процессы секреции *паратгормона* и пострецепторной передачи паратироксинового сигнала в клетках-мишенях. Описана первичная наследственная гипомагниемия из-за дефекта абсорбции магния в желудочно-кишечном тракте, а также вторичная — связанная чаще всего с синдромом мальабсорбции, голоданием, почечной недостаточностью, потерями магния при лактации, его активной утилизацией при остеопорозе или неадекватным по магнию парентеральным питанием.

Самая распространенная причина гипомагниемии—хронический алкоголизм, особенно у недоедающих и асоциальных пациентов. При алкоголизме всасывание магния страдает, а выведение—усиливается. Способствует гипомагниемии и гипокальциемии алкогольный панкреатит.

Интересно, что *симптомы глубокой гипомагниемии напоминают белую горячку*. У пациента наблюдаются беспокойство, парестезии, замедленное мышление, утомляемость, бессонница и галлюцинации. Затем следует помрачение сознания вплоть до прекомы. Имеются мышечная дрожь, карпо-педаль-

ный спазм, связанный, очевидно, с индуцированной вторичной гипокальциемией. Бывают паралитическая кишечная непроходимость, вторичная почечная гипокальциемия и ею обусловленные тахикардии. Повышается чувствительность миокарда к сердечным гликозидам.

Особенностью гипопаратироза и гипокальциемии при тяжелой гипомагниемии является отсутствие избытка фосфатов в крови, характерного для большинства других случаев гипопаратироза. Дело в том, что диета, лишенная магния, дефицитна, как правило, и по фосфору. При гипомагниемии секреция и уровень *паратгормона* немедленно восстанавливаются после парентерального введения магния.

Редкими и исключительными причинами *приобретенного гипопаратироза* могут быть туберкулез, амилоидоз, гемохроматоз, гемосидероз паращитовидных желёз (после множественных переливаний крови), а также негормональные опухоли паращитовидных желез.

Существует обширная группа гипокальциемии ятрогенной природы. Это поступление в организм избытка фосфатов с лекарствами, с пищей, *введение ЭДТА*, лечение неомицином, митрамицином или актиномицином, длительное применение тиазидовых диуретиков и слабительных, длительное лечение барбитуратами и другими противосудорожными средствами, массивные инфузии крови при операциях с экстракорпоральным кровообращением, передозировка тиреоидных гормонов, снижающих уровень *тирокальцитонина* (Балаболкин М.И., 1998).

Определенный вклад в развитие клиники гипопаратироза вносит типичная для него гиперфосфатемия.

*Гиперфосфатемия* как синдром рассматривается всегда вместе с гипокальциемией, так как наблюдается исключительно в *четырёх клинических ситуациях* — и все они связаны с *понижением ионизированного кальция в сыворотке крови*. Гиперфосфатемией характеризуются:

- *гипопаратироз и псевдогипопаратироз*;
- *цитолитический синдром*;
- *почечная недостаточность*;
- *акромегалия и гигантизм*.

Гиперфосфатемия при гипопаратирозе способствует метастатической кальцификации вне костного скелета. Пороговой для этого процесса является величина произведения концентраций (в мг/л) ионизированного кальция и фосфора в сыворотке — 700 и выше. Как уже отмечалось, гиперфосфатемия — важный фактор, приводящий к уремической остеодистрофии.

Гиперфосфатемия снижает содержание ионов кальция. Но при уремии гиперфосфатемия вносит вклад в развитие ацидоза. А при ацидозе судорог практически не бывает.

*Гипокальциемия любого происхождения проявляется в клинике в виде явной или скрытой тетании, то есть в виде синдрома с характерным состоянием повышенной возбудимости нервной системы и мышц.*

При гипопаратирозе клиника поразительно разнообразна, так как отклонения от нормальной функции можно обнаружить практически в каждом органе и в каждой системе. Причина этого — роль кальция как посредника действия большинства гормонов (**Балаболкин М.И.**, 1998).

Таким образом, от уровня кальция в крови в значительной мере зависит гомеостаз организма и его внутреннего гармония. Это дает право говорить, что *«гипокальциемия — это красный семафор на рельсах внутренней гармонии»* (Строев Ю.И., 1999).

**Клиника.** Подростки с гипопаратирозом часто жалуются на вечно холодные («ледяные») и влажные руки и ноги, нервные тики («глаз дергается»), утомляемость, сердцебиения, почти постоянные головные боли типа мигрени, на звон в ушах и на их закладывание, «как в самолете». Они также могут жаловаться на нечеткое зрение, «туман в глазах», снижение сумеречного зрения по типу «куриной слепоты», сужение полей зрения, мелькание перед глазами (скотомы). Их беспокоят неопределенные боли в сердце, вздутие живота, зрительные, обонятельные и вкусовые нарушения, парестезии. Очень часто их беспокоят чувство «ползания мурашек» по телу, «затекание» и «омертвление» рук и ног во время сна, «отсиживание» или «отлеживание» конечностей, судороги пальцев при письме, склонность ко всяким спазмам, особенно ранней весной и поздней осенью. Нередки неопределенные астенические жалобы больных. Для них характерны тревожно-беспокойное поведение, бессоница, приступы тоски и депрессии.

Тетания, впрочем, относится к перечню немногих заболеваний с подчеркнутой сезонностью обострений (как при язвенной болезни). Известно, что уровень кальция в крови закономерно снижается у человека и других млекопитающих в конце зимы и осенью. И если организм лиц, имеющих нормальную регуляцию уровня кальция крови, успешно корригирует его сезонное снижение, то при гипопаратирозе в организме может возникать масса сезонных патологических отклонений. К тому же у подростков с гипопаратирозом имеется удивительная метеозависимость, они задолго

чувствуют предстоящую перемену погоды, что проявляется в мигреноподобных головных болях.

Вся клиническая картина гипопаратироза тесно связана с острым или хроническим его течением. При хроническом течении заболевания в клинике преобладают нервно-трофические расстройства эктодермальных тканей, а при остром — признаки явной или скрытой тетании.

При явной тетании перед приступом возникают ауры, как при эпилепсии: онемение и покалывание в конечностях, фибриллярные подергивания мышц, дисфагия, одышка и пр. Сам приступ тетании может быть похожим на настоящую эпилепсию вплоть до потери сознания с прикусом языка. Судороги — спонтанные, поражают симметричные мышцы, чаще — верхних конечностей. В таких случаях запястья согнуты, большие пальцы прижаты к ладоням по типу «руки акушера», руки согнуты в локтях (рис. 72). Реже у подростков возникают судороги в нижних конечностях (положение вывернутой «конской» стопы), еще реже — мышц лица (веки полуопущены, брови насуплены, рот хоботообразный — «рыбий»). Судороги туловища и шеи — редки.

Во время судорог возникают нестерпимые боли. При этом страдают различные отделы вегетативной нервной системы, причем доминирует симпатическая, реже — парасимпатическая. Это проявляется коликами и болями в животе, которые отражают расстройство перистальтики кишок, мочеточников, судороги диафрагмы, спазмы различных сфинктеров, в частности, мочевого пузыря. Возникают симптомы диспепсии (дисфагия — из-за спазмов пищевода, рвота — из-за пилороспазма, запоры или поносы). Ларингоспазм и бронхоспазм вызывают удушье. Бронхоспазм по клинике бывает трудно отличить от истинной бронхиальной астмы, больные часто испытывают нехватку воздуха, по ночам могут просыпаться, чтобы «подышать у форточки». Дизурия с поллакиурией из-за спазмов мочевого пузыря и его сфинктера вызывает у подростков частые походы в туалет, что нередко трактуется ошибочно как невроз. Могут возникать гипогидроз или, напротив, проливные поты.

Возникают спазмы гладкой мускулатуры сосудов с повышением артериального давления. Спазмы коронарных артерий сопровождаются болями в сердце, сердцебиениями или, напротив, брадикардией. На ЭКГ удлиняется интервал Q-T (в сравнении с должными величинами по Базетту), возникают признаки нарушения реполяризации миокарда, и могут проявляться аритмии (характерна экстрасистолия) и резистентность миокарда к действию антиаритмических



Рис. 72. Положительный симптом Труссо при гипопаратирозе (по В.Фальта, 1913)

средств и сердечных гликозидов. Может наблюдаться и гипотония. Нередко возникает побеление пальцев по типу синдрома Рейно.

Часто изменяется острота зрения (нарушение аккомодации), когда подростки периодически не могут читать. Симптоматика гипокальциемии в силу универсального значения кальция не ограничивается только перечисленными нарушениями.

Особенно тяжелы бронхо спазм с ларингоспазмом и судорогой диафрагмы, которые могут приводить к асфиксии с потерей сознания. Скелетные мышцы при приступе твердые, с трудом растягиваются, болезненные. Спазм мускулатуры лица мешает открыть рот и разговаривать. Судороги могут часами рецидивировать, захватывать лишь одну половину тела, как при джексоновской эпилепсии.

После судорожного приступа мышцы конечностей надолго остаются болезненными. Постоянное ожидание таких судорог невротизирует подростков, они становятся вспыльчивыми, тревожными, не переносят любых нагрузок, плохо учатся, уходят в болезнь, а при epileptiformных судорогах становятся дезориентированными, раздражительными, страдают галлюцинациями и плохой памятью, а своих приступов, как и больные с эпилепсией, не помнят.

Хроническое течение гипопаратироза сопровождается дистрофией кожи и ее придатков, хрусталиков и зубов. Кожа становится сухой, шелушится, экземоподобно изменяется. Удивительно часты микозы. Бывают



Рис. 73. Зубы при гипопаратирозе (по В. Фальта, 1913)

витилиго или гиперпигментация, как при аддисоновой болезни.

Волосы рано седеют, становятся сухими, периодически резко выпадают (от гнездовой до тотальной алопеции), затем вновь отрастают. Ногти растут медленно, тонкие, ломкие, легко крошатся и слоются, с белыми пятнышками и иногда—со своеобразной окраской молочного цвета. Мы наблюдали пациентку с гипокальциемией, у которой дистальная половина ногтей имела совершенно черную окраску. Ногти могут настолько безобразно деформироваться, что заставляют девушек буквально страдать и вечно прятать свои руки от окружающих или прибегать к накладным ногтям.

Зубы, как правило, кариозные, ломкие, пломбы в них не держатся. При заболевании с детства их рост неправильный, они обезображены, с дефектами эмали (рис. 73).

Характерно развитие двусторонней подкапсульной катаракты, начинающейся с периферии и прогрессирующей даже при нормализации кальция в крови.

Церебральный кальциноз (ганглиев, мозжечка, области турецкого седла) вызывает тяжкую клинику с деменцией, эпилепсией, паркинсонизмом. Развивается *синдром Фара* — обызвествление базальных ганглиев и зубчатых ядер мозжечка, связанное с отложением солей кальция в стенки мелких артерий и артериол. При этом наблюдаются прогрессирующее течение, интеллектуально-мнестические нарушения, повышенная эмоциональная возбудимость, немотивированные перемены настроения, быстрая истощаемость, сонливость, периодические головные боли, epileptические припадки, пирамидно-экстрапирамидный синдром, спастические парезы, атаксия, гипотония и гипорефлексия (**Коровин А.М.** с соавт., 2002). Может возникать кальциноз внутренних органов (почек, поджелудочной железы, клапанов сердца). Развиваются

обменно-дистрофический артроз и остеохондроз позвоночника.

При скрытой тетании приступы судорог провоцируют многие факторы — мышечное перенапряжение, потягивание в постели после сна, резкие перепады температуры окружающей среды, гипервентиляция (например, проба с глубоким дыханием, затянувшееся выслушивание легких врачом), чрезмерное звуковое раздражение, испуг, перегрузки, дефицит кальция в пище, предменструальный период, инфекции и интоксикации, обильная рвота, беременность, лактация.

Самые большие трудности возникают в диагностике скрытой тетании. *Скрытая тетания — это великий симулянт.* Ее проявления настолько разнообразны, что пациенты с тетанией годами могут наблюдаться с ошибочным диагнозом у самых разных специалистов, вплоть до психиатра.

В 1988 году в Мариинской больнице мы наблюдали больную А. (и/б № 532) с диагнозом «ИБС, нестабильная стенокардия», у которой на фоне судорог конечностей возникало ощущение сдавливания грудной клетки («как обручами»), а в животе возникали боли, как «будто выворачивают все внутренности». В сердце бывали частые боли, которые купировались только наркотиками. При осмотре производила жалкое впечатление. Лежит, съевшись. Руки согнуты в локтях и притянуты к телу. Попытка их разогнуть вызывает всплески судорожного синдрома с резкими мышечными болями, от которых больная плачет. Мышцы напряжены до предела, твердые. Попытка вызвать симптом мышечного валика приводит к выраженному тоническому сокращению бицепса, что сопровождается новой волной судорог и плачем от боли. Нами было выдвинуто предположение о том, что у больной имеется явная тетания. Экстренное исследование уровня общего кальция в сыворотке крови выявило его резкое снижение (1,98 мм/л!). Внутривенное введение хлорида кальция быстро купировало приступ так называемой «нестабильной стенокардии».

В данном случае тетания у больной годами ошибочно трактовалась как стенокардия. Любопытно, что она неоднократно госпитализировалась в ведущие кардиологические стационары Санкт-Петербурга с диагнозом «ИБС, нестабильная стенокардия» и даже имела по этому заболеванию II группу инвалидности!

Скрытую судорожную готовность у больного подростка можно оценить с помощью ряда характерных симптомов.

*Симптом Хвостека* — сокращение мышц лица при поколачивании (перкуссии) неврологическим молоточком места выхода лицевого нерва (кпереди от наружного слухового прохода). В зависимости от степени гипокальциемии выделяют три симптома Хвостека:

— *Хвостек III* — после поколачивания по нерву на той же стороне сокращаются только мышцы верхней губы и угла рта;

— *Хвостек II* — сокращаются мышцы верхней губы, угла рта и мышцы крыльев носа;

— *Хвостек I* — самый выраженный симптом гипокальциемии — сокращаются все мышцы лица на стороне поколачивания.

*Симптом Эрба* — важнейший и почти патогномоничный тест для диагностики скрытой тетании. Он заключается в выявлении повышенной электровозбудимости лучевого или срединного нервов в виде катодозамыкательного сокращения мышц руки пациента при силе тока даже ниже 0,7 мА, в то время как в норме это происходит при силе тока не менее 1 мА.

*Симптом Труссо* — судороги в области кисти («рука акушера», «пишущая кисть») спонтанные (рис. 72) или через 2-3 минуты после перетягивания плеча жгутом или пережатием его путем накачивания воздуха в манжетку от манометра, что проще и безболезненно.

*Симптом Вейса* — сокращение круглой мышцы век и лобной мышцы при поколачивании в области наружного края глазницы.

*Симптом Гофмана* — болезненность и парестезии области разветвления нервов, например, тройничного, берцового.

*Симптом Шлезингера* — быстрое сгибание ноги, выпрямленной в тазобедренном суставе, вызывает судороги разгибателей бедра и стопы.

Характерны для хронической гипокальциемии изменения психики. Они заключаются в снижении памяти и интеллекта, в неврозах, психастениях и в различных страхах — фобиях (боязнь высоты, хождения по мостам, темноты, одиночества или толпы, за своих близких). Подростки боятся одни ходить в школу, в магазины. Но особенно характерна боязнь замкнутых пространств — подземных переходов, метро, лифтов, езды в автомобиле, в поезде и т.п. (клаустрофобия).

В этом отношении представляет клинический интерес следующее наше наблюдение. Больная М., страдавшая скрытой тетанией как осложнением аутоиммунного тиреоидита и гипотироза, которую начали лечить амбулаторно левотироксином и препара-

тами кальция, изложила нам в письме свои характерные субъективные ощущения. Письмо приводится без редакции, с некоторыми сокращениями.

*«Первые две недели самочувствие улучшалось, на улицу стало тянуть, подальше от дома отойти. И вдруг одновременно месячные и простуда и опять тоска и как живой труп: ни о чем не думается, вялое тело, все бы лежать так тупо, какая уж забота о детях — о себе никак и не потому что сил нет, а от головы все, нет в ней сознания, не управляет. Вот потому я не думала, что умру, а ощущала только это: сил не было жить. Все вокруг кажется огромным, неуправляемым, все не под силу и это тоже добавляет страха и тревоги; что всех мучают, что дети растут сами по себе, да еще тоже больные, а им и помощи никакой. Муж: неизвестно когда и придет... А с чужими я боюсь ехать на такси. Может быть оживу еще, ведь вначале-то хорошо было, а сейчас опять, как вечер, так тревожно, это потому что опять в четырех стенах сижу. Ничего не болит, а только инфантильность и тупость, вялость и не могу ничего делать... Есть хочется все время, а так чтобы наестся нормально хоть на 2-3 часа не получается. «Много» не съесть сразу вот и жую целый день, да и воли нет, чтобы следить за этим — в общем, по всем статьям превращаюсь в животное. Иногда я это осознаю, а бывает, что и это пропадает... Как подумаю, что у дочки может быть то же самое, а я только навредить могу ей, а не помочь. Они живые, а я их под себя хочу переделать. Плохо запоминаю, читаю и тут же забываю, если писать, то все одно и то же. Что было, как жили до сего дня, тоже плохо помню, можно сказать не помню. Вот уж точно, когда господь хочет наказать, то отнимает разум. Я ведь когда 7 лет назад лечилась у эндокринолога, пила то мерказолил, то пробовала тироксин и тироидин, но от них у меня тревожность появлялась (по 3/4 таблетки дня по три пила), и врач отменила. Когда началось сильное сердцебиение, то принимала по 6 таблеток мерказолила, потом она мне операцию предлагала, узелок говорит, ну у меня раньше на вид было, что с одной стороны припухлость на шее. Я не согласилась, а стала сама «лечиться». Обливалась, да босиком ходила, как Порфирий Иванов советовал, мочу пила и обтиралась, потом цигуном занималась, от этого у меня припухлость прошла, но похудела я до 36 кг, и страх начался. Гомеопатическим лечилась. И в больнице имени Мечникова лежала со щитовидной железой, тоже сдавала*

*кровь на гормоны — сказали все в порядке — это переносное у вас. А потом я стала совсем доходяга, а потом такой страх стал, что я дома одна боялась остаться. Вот так года 3-4 жила. Но самое неприятное апатия, чтобы сидеть и не двигаться, не понимаю, что делать надо, далее обед сварить — проблема...»*

Для гипопаратироза весьма типичны изменения на ЭЭГ. При гипокальциемии на ЭЭГ регистрируется маломодулированный а- ритм, который чередуется с полиморфной а-в-активностью. Пространственно-зональные различия сглажены. На фоновой ЭЭГ выявляется тенденция к билатерально-синхронным вспышкам а- и а-6-диапазонов, которые нередко совпадают с комплексами ЭКГ. Реакция на фотостимуляцию обычно более длительная, более 5-6 секунд. Проба с гипервентиляцией, приводящая к алкалозу и к еще большему снижению в крови ионизированного кальция, обязательно выявляется на ЭЭГ в виде нарастания индекса медленных — 8 и 0 — волн по всему конвексу (рис. 74). Эти данные свидетельствуют о диффузных изменениях биоэлектрической активности головного мозга на фоне дисфункции мезодиэнцефальных структур со снижением порога судорожной готовности (Строев Ю.И. с соавт, 2002).

Снижение уровня кальция в крови у девушек отражается на менструальном цикле. Месячные при этом становятся нерегулярными и весьма болезненными за счет спазмов мышц внутренних половых органов (вплоть до вызова всякий раз неотложной помощи). Из-за гипокальциемии месячные отличаются обильностью. Поэтому девушки с гипопаратирозом внешне напоминают пациенток с хлорозом.

**Осложнения.** Самое грозное осложнение гипопаратироза — ларингоспазм с асфиксией. Крайне редко кардиотетания может осложниться контрактурой сердца и смертью.

Во время приступа тетании может наступить эклампсия.

Острая форма гипопаратироза может перейти в хроническую форму. В таких случаях ухудшающим прогност фактором является молодой возраст. Так, при раннем заболевании отстают рост и формирование скелета, зубов, развивается низкорослость с короткопалостью. Дизурия может привести у подростков к ночному энурезу. Отложение кальция в хрусталиках (гипокальциемическая подкапсульная катаракта) прогрессивно ухудшает зрение. Может формироваться стойкий гипокальциемический бронхоспазм с приступами удушья. Иногда развивается гнездная и

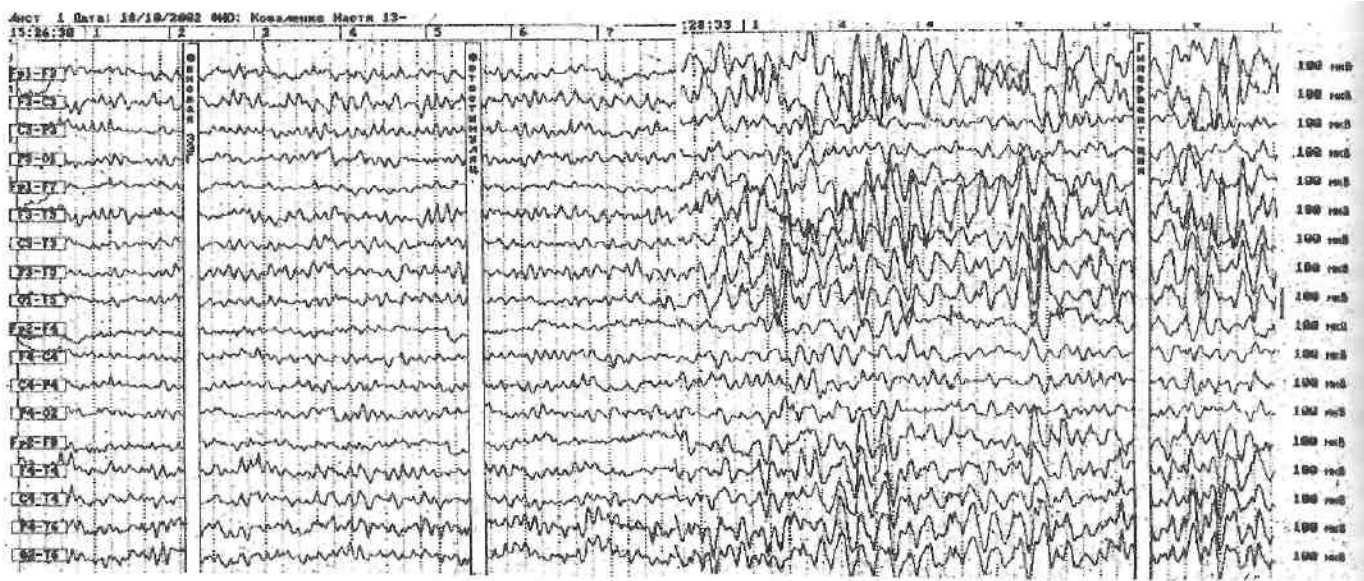


Рис. 74. Электроэнцефалограмма при скрытой тетании фоновая, после фотостимуляции и при гипервентиляции (собств. набл.).

даже *тотальная алопеция*, что весьма травмирует подростков.

Нередко формируется почти поголовное заболевание нашего времени — *остеохондроз позвоночника* с различными вторичными проявлениями.

Возможно развитие *шизофреноподобных состояний*, а иногда — прогрессирующей *интеллектуальной деградации*. Многолетнее течение гипопаратироза приводит к потере массы тела вплоть до *истощения*.

Понижается устойчивость к вредным средовым факторам. Имеется повышенная склонность к *кандидомикозам* и *пиодермиям*. Очень часты различные *аллергические заболевания* и *идиосинкразии*. Подростки с гипопаратирозом нередко страдают *нейродермитом*, *экземами*.

Повышение кислотности может вызвать *гастродуоденит* и *язвенную болезнь*. При низком кальции в крови появляется *повышенная кровоточивость* — носовые и менструальные кровотечения, легкое образование синяков на коже. Хроническая потеря менструальной крови может приводить к выраженной *железодефицитной анемии*.

При ювенильной тетании *половое развитие вообще задерживается*, у девушек нередко нарушения менструального цикла вплоть до *аменореи*, *снижается либидо*.

**Классификация.** Выделяют *первичный (идиопатический) гипопаратироз* (при снижении или отсутствии секреции *паратгормона*) и *вторичный* или *псевдогипопаратироз* (при достаточной секреции

*паратгормона*, но при пониженной к нему чувствительности тканей-мишеней, а также при целом ряде патологических состояний, сопровождающихся *гипокальциемией*).

По течению различают *явный (острый и хронический)*, и *скрытый (латентный) гипопаратироз*.

В клинической классификации отдельно выделяют *семейный идиопатический (часто — аутоиммунный) гипопаратироз* с одновременной аутоиммунной недостаточностью других желез внутренней секреции (*щитовидной, надпочечников, тимуса*) со склонностью к *кандидозу (монилиазу)* — *синдром Шмидта*.

Особняком стоит *послеоперационный гипопаратироз — струмипривная тетания* (после хирургических вмешательств на щитовидной железе).

**Диагностика.** Важнейший диагностический признак гипопаратироза — *гипокальциемия*. Развернутая клиника заболевания появляется при уровне общего кальция в сыворотке крови 1,9-2 мМ/л, первые признаки — при его снижении ниже 2,25 мМоль/л, а ионизированного кальция — ниже 1,12 мМ/л. Если ионизированный кальций падает до 1,05 мМ/л и ниже, то развивается явная тетания (возможны индивидуальные особенности). При истинном гипопаратирозе *снижение уровня кальция в крови всегда сопровождается реципрокным повышением уровня неорганического фосфора*. Если уровень общего кальция в крови падает ниже 1,75 мМ/л, то он перестает определяться в моче.

Уровень *паратгормона* при гипопаратирозе не является *патогномоничным симптомом*. Он более



демонстративен для гиперпаратироза, чем для гипопаратироза, для которого он не имеет большого диагностического значения в силу различной чувствительности к нему клеточных рецепторов.

В периферической крови при гипопаратирозе возможней лейкоцитоз с лимфоцитозом, а после приступа — умеренная эритропения. Углеводный обмен обычно нормальный, но чувствительность к инсулину у больных с гипопаратирозом повышается.

Основной обмен при гипопаратирозе нормальный.

Рентгенологически выявляются остеосклероз и периостоз трубчатых костей, уплотнение метафизов, а также признаки раннего обызвествления хрящей. Склероз костей сопровождается отложением кальция в разных органах (в сухожилиях, головном мозге, периферических артериях, в подкожно-жировой клетчатке). Выявляются нарушения в развитии скелета, дающие диспропорциональный карликовый рост.

*О степени тяжести гипопаратироза можно судить даже по зубам.* Поэтому важно исследование зубов: нарушение их роста и формирования, выпадение, ломкость, выкрашивание, наличие кариеса, дефектов эмали, поперечных инцизур (рис. 73).

При приступе тетании на ЭКГ значительно удлиняется интервал Q-T. Выявляется нарушение реполяризации. Зубец T при этом не бывает отрицательным, несмотря на боли в сердце стенокардического характера. Типичные для гипопаратироза изменения на ЭКГ появляются особенно ярко при снижении уровня кальция в крови ниже 2 мм/л. *Вообще удлинение интервала Q-T на ЭКГ — признак снижения ионизированного кальция в сыворотке крови, что важно для диагностики гипокальциемии любой этиологии.*

Характерны изменения на ЭЭГ (рис. 74), которые напоминают эпилепсию, особенно при пробе с гипервентиляцией (алкалоз!). Эти изменения при гипопаратирозе считаются почти что патогномоничным признаком гипопаратироза.

Весьма характерна сезонность заболевания (обострения поздней осенью и ранней весной), особенно при первичной (идиопатической) форме гипопаратироза у юношей, при этом в крови часто выявляются антитела против парацитовидных желез и против надпочечников. Эта форма практически всегда сочетается с выраженным мукокутантным кандидозом, рефрактерным к терапии, что связывают со сниженным иммунитетом.

*Ранняя подкапсулярная катаракта всегда подостроительна на гипопаратироз, но она может быть выявлена только при расширенном зрачке. Катарак-*

*та в некоторых случаях может быть единственным симптомом гипопаратироза.*

В межприступном периоде, при скрытом течении заболевания диагноз установить трудно. С этой целью используют функциональные пробы, позволяющие выявить повышение нервно-мышечной возбудимости, то есть судорожную готовность. Чаще применяют механические пробы или раздражают мышцы гальваническим током с помощью специальных физиотерапевтических аппаратов. Так, важное диагностическое значение имеют симптомы *Эрба*, *Хвостека*, *Вейса*, *Гофмана*, *Шлезингера*, *Труссо* (см. выше).

*Проба с гипервентиляцией* (форсирование дыхания с усиленным выдохом с частотой 20-28 в минуту) делает указанные симптомы более отчетливыми и даже может вызвать тетанию. При гипопаратирозе глубокое дыхание в течение 2-3 минут провоцирует симптом *Труссо*. Провоцирует судороги и гипогликемия (состояние алкалоза повышает уровень калия).

*Критерии диагноза.* Диагноз явной тетании при наличии типичного судорожного комплекса поставить несложно.

*При любых судорогах прежде всего нужно помнить о гипокальциемии*, в особенности после хирургических вмешательств на щитовидной железе. Ранние проявления гипопаратироза после подобных операций у подростков — парестезии и онемение губ.

Судороги еще не доказывают наличия первичного гипопаратироза, так как их причины бывают многообразные (алкалоз, неукротимая рвота, лактация, беременность, гипервентиляция и др.).

Типичные судороги, подтверждаемые снижением в сыворотке крови общего или, еще точнее, ионизированного кальция и повышением неорганического фосфора, удлинением интервала Q-T на ЭКГ, эпилептиформным типом ЭЭГ, положительными симптомами повышенной нервно-мышечной возбудимости (*Хвостека*, *Эрба*, *Труссо* и др.), позволяют диагностировать гипопаратироз.

Самые большие трудности возникают при диагностике скрытой тетании.

Скрытый гипопаратироз отличается многочисленными жалобами невротического характера без ярких внешних симптомов, но его помогают выявить различные провоцирующие факторы.

Важны в диагностике *ранняя катаракта*, *прогрессирующая патология зубов* и *упорные кандидозы (монилиаз)*.

*Пример диагноза.* Гипопаратироз после правосторонней гемиструмэктомии по поводу токсической аде-



номы щитовидной железы в ... году, хроническое течение. Ларингоспазм от ... числа. Прогрессирующий кариес. Дискинезия кишечника.

**Дифференциальный диагноз.** Гипопаратироз рано диагностируется тогда, когда о его существовании помнят, в противном случае больные гипопаратирозом подростки могут годами «ходить по различным специалистам», не получая от них реальной помощи.

*Гипопаратироз — заболевание многоликое.* Следует помнить, что 20 % всех тетании — тетании симптоматические.

Клиническая симптоматика гипопаратироза может симулировать различные патологические состояния и болезни. Можно ошибочно думать о столбняке, эпилепсии, гиперинсулизме, бешенстве, менингите, язвенной болезни, «остром животе», грудной жабе, бронхиальной астме, отеке гортани, отравлении стрихнином, нервно-психическом заболевании, в частности, об истерии.

Следует помнить, что гипокальциемия весьма часто наблюдается у подростков с *гипофункцией щитовидной железы* любой этиологии (нарушается всасывание кальция в кишечнике), в частности, при такой массовой ныне патологии, как *аутоиммунный тиреоидит Хасимото*.

При большинстве судорожных состояний, кроме первичного гипопаратироза и псевдогипопаратироза, фосфорно-кальциево-магниевый обмен не нарушен. При этих состояниях концентрация фосфора в крови понижена, а щелочной фосфатазы — повышена.

*Псевдогипопаратироз — синдром Олбрайта* — редкое врожденное заболевание, которое отличается задержкой роста, дебелинностью, округлым лицом, брахидактилией с короткими метакарпальными и метатарзальными костями, с указательными пальцами, которые длиннее средних пальцев, пахидермией и подкожными кальцинатами, с эндокринными, трофическими и неврологическими расстройствами.

Судороги могут возникать при *синдроме Конна* — *первичном гиперальдостеронизме*, при котором возникает гипокальциемический алкалоз, но при *синдроме Конна* уровни кальция и неорганического фосфора в крови нормальные.

В дифференциальной диагностике гипопаратироза и *эпилепсии* рекомендуется шире проводить исследование кальция и фосфора в крови, уровни которых при эпилепсии нормальные (**Раскин А.М.**, 1977).

Дифференциальная диагностика наиболее проста при соответствующем анамнезе — перенесенное хирургическое вмешательство на щитовидной железе. Поэтому *основное в дифференциальной диагностике*

*— исследование уровней общего и ионизированного кальция и параллельно — неорганического фосфора в крови.*

Особенно трудно исключить *истерическую (ложную) тетанию*, которая может давать все симптомы повышенной нервно-мышечной возбудимости (за исключением *пробы Эрба*). Но при *пробе Труссо* больные с истерией обычно зажимают руку в кулак, в то время как при истинной гипокальциемии возникает типичный симптом — *«рука акушера»*.

**Исходы заболевания и прогноз.** Прогноз гипопаратироза тем лучше, чем медленнее он развивается. *Явная недостаточность паращитовидных желез неизлечима и требует пожизненной терапии.* При идеальном лечении больные могут доживать до глубокой старости. Острая форма гипопаратироза иногда заканчивается спонтанным выздоровлением, но может перейти в хроническую форму.

Наиболее неблагоприятен прогноз при желудочно-кишечной тетании. В отсутствие патологии других эндокринных желез (гипотироза, гипокортицизма) прогноз также лучше.

При порочной терапии неадекватно высокими дозами витамина D могут быстро возникать *нефрокальциноз* и *нефролитиаз* с типичными последствиями (*почечная колика, хронический пиелонефрит*).

*Ларингоспазм* при тетании может закончиться летально.

*Кальциноз головного мозга* непредсказуем (эпилепсия, нарушения психики и пр.). Может развиваться *синдром Фара*. Опасен возникающий при тетании *отек мозга* со стволовыми явлениями.

*Гипопаратироидная катаракта* обычно прогрессирует. Трудно остановить и *кариес*. Прогноз гипопаратироза после операций на щитовидной железе намного лучше. При нем *истощение* и *катаракта* развиваются редко.

Ухудшают прогноз *беременность и лактация*. Ювенильная тетания *задерживает половое развитие*.

Больные подростки могут годами «лечиться» у всех специалистов, кроме тех, кто им действительно нужен — эндокринологов.

Часто на подростков с гипопаратирозом ошибочно навешивают ярлык «нервно-психического заболевания», а снять психиатрический диагноз, как известно, порой бывает чрезвычайно сложно.

Обычно врачи, не разобравшись в сущности страдания, от таких подростков отмахиваются, избегают их и посылают ко всем возможным консультантам. Так, подростки с гипопаратирозом могут годами безус-

пешно лечиться от эпилепсии, бронхиальной астмы, пока случайно не попадут к думающему эндокринологу.

**Лечение.** При гипопаратирозе назначают диету, богатую кальцием. Этой диете отвечают лучше всего творог и изделия из него (творожные сырки, сырники, ватрушки). Весьма полезны сыры, молоко и молочнокислые продукты, йогурты. Из-за высокого содержания фосфатов ограничивают мясо и мясные продукты. Показаны продукты моря, печень трески, сельдь. Богата кальцием различная зелень (укроп, шпинат), овощи и фрукты. Много кальция в кураге, в кунжуте.

Если нет запоров и заболеваний почек, хорошо одновременно назначать препарат «Альмагель», образующий в кишечнике невсасываемые фосфаты.

Весьма полезны обогащенные кальцием искусственные и естественные минеральные воды — «Чуринская», «Северянка», «Рогачёвская» или их аналогичные композиции, позволяющие приготовить обогащенную кальцием воду в домашних условиях («Чуринская» и «Северянка» производятся в Санкт-Петербурге фирмой «Криница», «Рогачёвская» — в Беларуси).

Лечение гипопаратироза требует большого терпения от больного и от врача.

При острой тетании приступ можно купировать внутривенными препаратами кальция (10 % раствор хлорида кальция или глюконат кальция) или инъекциями паратгормона (по 1-2 мл каждые 2-3 часа подкожно или внутримышечно). Одновременно производятся внутривенные и внутримышечные введения глюконата кальция до полного прекращения судорог. При внутримышечных инъекциях создается депо кальция в мышце, в то время как при внутривенном введении кальций очень быстро покидает организм с мочой.

К сожалению, постоянное лечение существующим препаратом паратгормона невозможно, так как к нему быстро развивается резистентность.

В дальнейшем лечение годами проводится витаминами группы D и препаратами кальция. Используются преимущественно органические его формы, которые лучше всасываются в кишечнике — лактат кальция, глюконат кальция, цитрат кальция, пантотенат кальция. Так, хлористый кальций обычно не назначают из-за его отрицательного влияния на слизистую желудка и плохого усвоения. Противопоказано назначение подросткам с гипопаратирозом глицерофосфата кальция, так как кальций в такой форме совершенно ими не усваивается. Пре-

параты кальция назначаются перорально (до 1-2 г в сутки). Одновременно обязательно назначаются препараты витамина D ( $D_2$  — эргокальциферол,  $D_3$  — оксидевит, вигантол, рокальтрол, альфа-кальцидол, дигидротахистерол или AT-10), так как без этих витаминов кальций не усваивается. Витамин  $D_3$  — предпочтительнее, так как он обладает слабыми кумулятивными способностями, и при его приеме осложнения возникают реже. Доза этих витаминов терпеливо подбирается под контролем уровня кальция крови и мочи.

Следует помнить, что между терапевтической и токсической дозами витаминов группы D — диапазон очень малый. Особенно следует обращать внимание больных на то, какой раствор витамина  $D_2$  или  $D_3$  больные используют (масляный — более слабый, или спиртовой — более активный). В противном случае очень легко получить их опасную передозировку с тяжелыми последствиями.

При передозировке витаминов группы D возникают головные боли, депрессия, сухость во рту, слабость, утомляемость, боли в животе, тошнота, рвота (даже кровавая), жажда и полиурия. Плотность мочи при этом низкая. В почках соли кальция начинают выпадать в осадок, что приводит к нефрокальцинозу и нефролитиазу.

Для определения кальцийурии в амбулаторных условиях удобно пользоваться реактивом Сульковича (щавелевая кислота — 2,5 г, щавелевокислый аммоний — 2,5 г, ледяная уксусная кислота — 5,0 мл, дистиллированная вода — до 150 мл). Реакция оценивается по выпадающему в осадок кальцию мочи. Она отрицательная, если помутнение в моче отсутствует, что соответствует снижению кальция крови ниже 1,75 ммоль/л и обычно сопровождается судорогами. Резкое помутнение мочи при добавлении реактива Сульковича свидетельствует о гиперкальциемии, то есть о передозировке паратгормона или витаминов группы D.

Так как без одновременного приема витамина D при гипопаратирозе кальций в кишечнике практически не всасывается, то наращивание дозы только препаратов кальция все равно эффекта не дает.

При судорогах также могут оказать эффект обычные противосудорожные средства — хлоралгидрат в клизме, бромиды, фенобарбитал, седуксен, реланиум и др.

В исключительных случаях при ларингоспазме прибегают к интубации или даже к срочной трахеостомии.

Для борьбы с алкалозом можно давать 10 % *раствор хлорида аммония* по 1 чайной или десертной ложке 3 раза в день после еды.

Поздней осенью и ранней весной дозы *препаратов кальция и витамина D* приходится наращивать, так как гипопаратироз имеет сезонные обострения.

Больным гипопаратирозом подросткам при соответствующем строгом контроле *показаны дозированные солнечные ванны, морские купания (талассотерапия)*, но избыточная инсоляция противопоказана (стимуляция синтеза *витамина D<sub>3</sub>* в коже может спровоцировать гипокальциемию и приступ судорог).

**Профилактика.** Первое место в профилактике гипопаратироза занимают меры, предотвращающие поражения парашитовидных желез. *Операции на щитовидной железе у подростков должен проводить опытнейший хирург-эндокринолог*, в операционную рану не должны попадать вызывающие в дальнейшем спайки лекарственные вещества.

Важна профилактика всех инфекций, санация очагов хронической инфекции. Необходимо избегать интоксикаций, психотравм, перенапряжений, перегреваний на солнце.

Генетическая профилактика достигается медико-генетическим консультированием лиц с гипопаратирозом, желающих вступить в брак.

У беременных и кормящих матерей необходимо следить за фосфорно-кальциевым режимом, применять безвредные, содержащие *витамин D* и *кальций*, композиции типа «Гендевит», «Олиговит», «Прегнавит», «Элевит», чистые *препараты кальция*.

Для улучшения всасывания кальция в кишечнике обязательно лечение всех желудочно-кишечных заболеваний.

*Важно своевременное выявление и лечение у подростков аутоиммунного тиреоидита и гипофункции щитовидной железы*, при которых нарушается усвоение кальция. Важно также устранить дискинезию желчевыводящих путей.

При развившейся тетании профилактические возможности, касающиеся трофических нарушений организма, даже при идеальной терапии весьма проблематичны.

Очень важно для больных гипопаратирозом подростков создать *спокойный образ жизни в семье и вне дома*.

**Диспансеризация.** При гипопаратирозе диспансерная группа — Д-3.

При первичном гипопаратирозе требуется пожизненное наблюдение эндокринологом с осмотром (не реже

1 раза в месяц) и систематическим исследованием уровней ионизированного кальция и неорганического фосфора в крови и в моче с коррекцией дозы препаратов кальция и витаминов группы D.

При обострениях болезни показана госпитализация в целях коррекции терапии. Больных необходимо научить пользоваться реактивом Сульковича в домашних условиях для контроля доз используемых препаратов витамина D.

Больные с гипопаратирозом часто являются инвалидами. Они требуют регулярного наблюдения окулистом (катаракта), стоматологом, невропатологом, микологом, а по показаниям — рентгенологом и урологом (нефролитиаз!).

Особого наблюдения требуют беременные и кормящие матери с гипопаратирозом.

**Вопросы экспертизы.** Группа здоровья чаще 5. Трудоспособность больных зависит от частоты судорог, их выраженности и методов лечения.

У больных снижена сопротивляемость к факторам внешней среды, инфекциям, они плохо переносят умственные и физические перегрузки, а отдельные подростки с трудом справляются с учебной и с работой даже при легких профессиях. Они обычно плохо учатся, что требует освобождения их от школьных перегрузок и экзаменов.

Катаракта может явиться поводом к переводу в школу для слабовидящих учащихся и на инвалидность.

К военной службе подростки с гипопаратирозом не годны. В военные учебные заведения они не принимаются.

## Нарушения, сопровождаемые гиперкальциемией — гипофосфатемией

**Гиперкальциемия** — повышенное содержания кальция в сыворотке крови — как синдром встречается значительно чаще, чем гипокальциемия. Гиперкальциемия может протекать на фоне различного содержания фосфата в сыворотке, но, как правило, сопровождается умеренной гипермагниемией.

Основные этиологические факторы гиперкальциемии могут быть сгруппированы в 5 категорий.

- Паратироидные причины, включая *первичный гиперпаратироз*.
- Почечная недостаточность и связанные с ней состояния (включая тяжелый вторичный гиперпаратироз).

- Опухолевые непаратироидные причины, включая неоплазмы, производящие полипептид, ассоциированный с геном паратирокрина, и опухоли с костными метастазами.
- Факторы, связанные с избыточной активностью витамина D (включая экзогенный гипервитаминоз и состояния с повышенной эндогенной продукцией и активацией этого витамина).
- Ускоренное ремоделирование костной ткани.

Характерными для выраженной гиперкальциемии являются повышенная утомляемость, гипотония мышц, анорексия, тошнота, рвота, жажда, запоры, депрессия, иногда — сонливость. Характерна жалоба на ухудшение памяти. Острая тяжелая гиперкальциемия может стать причиной комы. Так как кальций влияет на пострецепторную передачу вазопрессинного сигнала, то при повышении уровня кальция в первичной моче почки делают относительно резистентными к АДГ и формируются полиурия, полидипсия и синдром несахарного диабета. Так как кальций выводится почками медленнее фосфатов, то его концентрация в крови и тканях нарастает, появляются кальцинозы кожи, подкожно-жировой клетчатки, базальных ядер мозга, слизистых желудка и кишечника, легких, сердца и сосудов, конъюнктивы, сухожилий и, главное, почек. Достаточно легкого почечного алкалоза, чтобы соли кальция отложились в почках и мочевых путях.

## ГИПЕРПАРАТИРОЗ

**Определение.** Первичный гиперпаратироз — заболевание, вызванное гиперпродукцией и действием избытка паратирокрина (паратгормона) — гормона паращитовидных желез.

**Синонимы:** аденома паращитовидных желез, болезнь фон Реклингхаузена, болезнь Бернета, кистозная остеодистрофия, фиброзно-кистозная остеодистрофия, гиперпаратироидная фиброзная остеодистрофия, кистофиброзный остеит, генерализованная фиброзная остеодистрофия, паратироидный остеоз.

**Распространенность.** В целом болезнь не является редкой и поражает не менее 0,1 % популяции. Гиперпаратироз встречается в 2-3 раза чаще у девушек и женщин. По оценке Дж.Т. Поттса (1994), если учесть стертые субклинические формы гиперпаратироза, частота болезни может достигать до 1 % популяции! Таким образом, вместе с сахарным диабетом, тиреоидитами и ожирением данная форма патологии может расцениваться как принадлежащая к числу самых важных эндокринных болезней, составляющих буквально

каждодневную заботу эндокринологов. Из всех больных гиперпаратирозом подростки (преимущественно девушки) составляют 5-8 %. До 20-летнего возраста он редок, но может иметь наследственную основу и поэтому чаще встречается в северных и англо-саксонских странах.

**Этиология и патогенез.** Гиперпаратироз впервые был описан Ф.фон Реклингхаузен (1891) и носит его имя (*первая болезнь фон Реклингхаузена*). Сам автор считал этот недуг хроническим воспалением.

На деле заболевание обусловлено первичной гиперфункцией паращитовидных желез в результате их аденомы или гиперплазии, а также в результате аденомы или гиперплазии эктопированных паращитовидных желез.

Причины этого точно не установлены. Описана врожденная форма, принадлежащая к структуре *синдромов множественных эндокринных неоплазий типа I и II* (см. выше о *MEN-синдромах*, в частности — о *синдроме Сингла*). Установлена связь гиперпаратироза с патологией щитовидной железы, с синдромом Иценко-Кушинга, с акромегалией, с гипопитарным нанизмом и с несахарным диабетом. Дебатируется вопрос о возможности аутоиммунной стимуляции функций паращитовидной железы по аналогии со щитовидной железой при болезни фон Базедова.

К гиперкальциемии имеется семейная предрасположенность. Гиперпластические процессы в паращитовидных железах поликлональны, но аденомы и карциномы — моноклональны. При аденоме происходит мутация, из-за которой ген-промотор синтеза паратгормона в 11-й хромосоме оказывается перед геном, кодирующим D-циклин — белок-стимулятор деления клеток. Это и ведет к ускоренной репликации главных паратироцитов. В карциномах часто отмечают утрату антионкогенов, в частности, гена Rb.

Наследственный аутосомно-доминантный дефект кальциевого сенсора у гетерозигот приводит к *семейной гипокальциурической гиперкальциемии*, которая характеризуется развитием в молодом возрасте (до 20 лет), иногда — с рождения. В отличие от первичного гиперпаратироза, реабсорбция кальция в почках не понижается, так как ее понижение паратгормоном требует наличия интактного почечного кальциевого сенсора. Гиперкальциемия протекает на фоне нормофосфатемии. В этих случаях паращитовидные железы нормальные или слегка гиперплазированные. У гомозигот тот же дефект оборачивается тяжелым наследственным *врожденным первичным гиперпаратирозом*, опасным для жизни младенцев.

Описан так называемый *синдром Уильямса* — врождённые «лицо эльфа», надклапанный стеноз аорты, задержка психо-моторного развития, гиперкальциемия и наследственная гиперчувствительность тканей к витамину D, спонтанно снижающаяся после первого года жизни.

Этиология гиперпаратироза в любом случае сводится к причинам неопластического и/или гиперпластического процесса в паращитовидных железах. *Паращитовидные железы* (или хотя бы одна из них) при первичном гиперпаратирозе первично всегда гиперфункциональны и гиперпластичны и могут (в порядке убывания частоты встречаемости) поражаться различными патологическими процессами.

- Аденомой из главных паращитовидных клеток, как правило в одной из желез. Чаще всего бывает одиночная инкапсулированная аденома паращитовидной железы (80 %). Патоморфологически аденомы — красно-оранжевые на разрезе, с пропитанной кальцием капсулой, достигают 8 см в диаметре и 90 г весом. Следует учесть, что в 10% случаев аденомы находятся в эктопически расположенных дополнительных паращитовидных железах, как правило — в средостении. Описаны случаи удаления всех четырёх паратироидных желез без ликвидации гиперпаратироза. Когда впоследствии обнаруживается эктопический очаг продукции паратгормона, его удаление делает больных кальций-зависимыми.
- Гиперплазией (10 %), как правило, всех паращитовидных желёз, хотя иногда степень гиперплазии бывает в них крайне неравномерной.
- Карциномой из главных клеток (2-5 %, одиночна, неагрессива, но обладает инвазивным ростом, метастазирует в печень, кости и лёгкие).
- Множественными аденомами паращитовидных желез (до 3-5 %), которые локализуются в нескольких железах.

Во всех этих ситуациях гиперпродукция паратгормона носит автономный от кальциево-фосфорного контроля характер.

Так, в Мариинской больнице Санкт-Петербурга наблюдалась пациентка, у которой на рентгенограммах много лет выявлялся стойкий очаговый дефект свода черепа размером 2х4 см. У нее была типичная «утиная походка», болели суставы, с трудом ходила, что позволило заподозрить гиперпаратироз. Исследования кальция и фосфора в сыворотке крови давали достаточные основания для диагноза «гиперпаратироз — болезнь фон Реклингхаузена».

Однако опухолевые образования в области щитовидной железы рутинными способами не выявлялись. Выраженная и прогрессирующая клиника гиперпаратироза явилась достаточным основанием для лечебно-диагностического оперативного вмешательства. Но после удаления всех паращитовидных желез в типичной их локализации (хирург — профессор **Л.Н. Камардин**) состояние больной не изменилось. Уровень кальция в крови оставался высоким. Предпринятое затем в хирургической клинике I ЛМИ им. акад. И.П. Павлова сканирование больной с селенметионином выявило в ее средостении опу холь, которая оказалась эктопической аденомой па-ращитовидной железы. Аденома размером с куриное яйцо была успешно удалена (хирург — профессор **Н.Н. Голохвастое**). Сразу после операции у пациентки развилась тяжелая тетания, так как в ее организме больше уже не оставалось источников собственной продукции паратгормона. Капельница с постоянным внутривенным введением препаратов кальция эффекта не приносила. Тетанию удалось купировать введением паратгормона и внутримышечными инъекциями 10 % раствора глюконата кальция (консультант-эндокринолог — доцент **Ю И Строев**), а в дальнейшем — компенсировать препаратами витамина D с глюконатом кальция.

Отечественный эндокринолог **А.В. Русаков** (1924) первым доказал связь болезни фон Реклингхаузена с гиперфункцией именно паращитовидных желез и описал ключевое звено её патогенеза — образование в костях гигантоклеточных разрастаний — *эпулидов* или *остеобластокластом*, локализованных в лакунах Хаушипа. Клетки эпулидов ведут активную резорбцию кости и выработку остеоида. Всегда наблюдается высокая активность остеокластической щелочной фос-фатазы в крови. Смена генераций костной ткани резко ускоряется. При этом скорость восстановления минерализованной кости отстаёт от остеолита и образования фиброзной ткани. В кости формируются кисты, заполненные мукоидом и коричневатой жидкостью.

Для первичного гиперпаратироза характерны гиперкальциемия, гипофосфатемия, гиперкальциурия (рис. 75). Гиперкальциемия нарушает функции почек, вызывая резистентность к АДГ и полиурию. Если она сопровождается гиперфосфатемией или протекает хотя бы без гипофосфатемии — у больных уже провоцируется кальциноз сосудов, почек, роговицы, слизистой желудка и соединительной ткани, особенно — вблизи суэта-вов, за счет отложения фосфата кальция.

Таким образом, для классического течения болезни (рис. 75) типичны метастатический нефрокальциноз, уролитиаз, калькулезный холецисто-панкреатит, кальцификация сосудов, слизистой желудка, роговицы. Развивается артериальная гипертензия, причем *паратгормон* способен сам индуцировать артериальную гипертензию (кардиотропное действие *па-ратгормона*).

Часто бывает язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, желудка и пищевода.

В патогенезе язвенной болезни играют роль не только почечная недостаточность и последствия кальциноза сосудов и органов желудочно-кишечного тракта, но и избыточная продукция *гаст-трина*. По крайней мере, антагонист

*паратгормона* — *кальцитонин* — является прямым ингибитором продукции *гастрина*, пепсина и соляной кислоты в желудке. Язва при гиперпаратирозе может сочетаться с синдромом Золлингер-Эллисона (Ба-

лаболкин М.И., 1998). Бывает кожный зуд, патогенез которого связывают с избытком паратирокринин-подобного пептида, с хронической почечной недостаточностью, а также жажда.

*Вторичным гиперпаратирозом* называется гиперпаратироз вследствие хронического усиления функции и пролиферации паратироцитов в ответ на первичное непаратироидное заболевание, приводящее к гипокальциемии и/или гиперфосфатемии

Наиболее часто вторичная гиперплазия и гиперфункция паращитовидных желез возникает при рахите и других хронических формах недостаточности витамина D, а также при хронической почечной недостаточности. Вторичному гиперпаратирозу способствует длительная нехватка кальция в диете. При вторичном гиперпаратирозе продукция паратгормона подконтрольна уровням кальция и фосфора. Большая часть случаев вторичного гиперпаратироза, связанных с почечной недостаточностью, протекает на фоне гиперфосфатемии, поэтому для них весьма типичны очаги кальциноза в мягких тканях, даже в коже (что известно как *кальцифилаксия*).

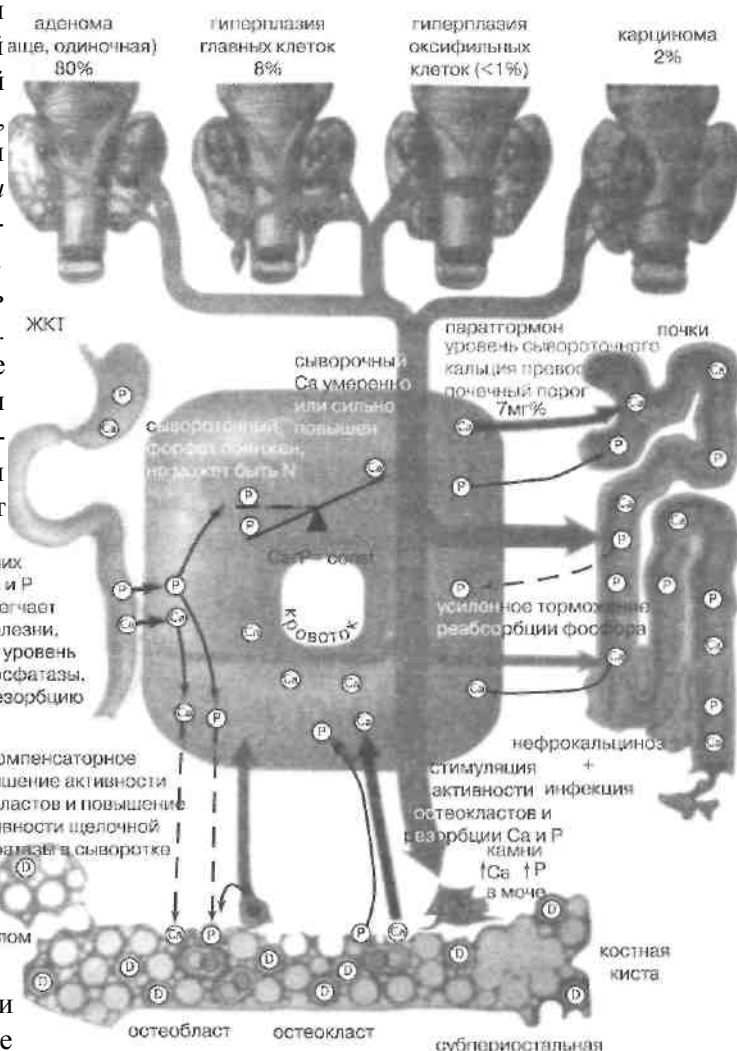


Рис. 75. Роль паратирокрина и других факторов в регуляции кальций-фосфорного обмена при гиперпаратирозе (по Ф. Неттеру, США)

Длительная *иммобилизация* и применение *диуретиков-тиазидов* могут вызвать гиперкальциемию. Поскольку витамин А активизирует остеокластическую функцию, гиперкальциемия отмечается и при *гипервитаминозе А*.

Своеобразная форма вторичного гиперпаратироза известна в космической медицине. Длительное воздействие невесомости на организм, а, возможно, и быстрое перемещение по орбите в электромагнитном поле Земли вызывают активизацию паратироцитов, деминерализацию костного скелета, гиперкальциемию и остеопороз. Этому способствует относительная гиподинамия у космонавтов. Физические упражнения в космическом полёте отчасти призваны затормозить эти процессы. Тем не менее аgravитационная дисфункция паращитовидных желез служит

одним из факторов, которые пока ограничивают длительность пребывания человека в космосе.

*Вторичный гиперпаратироз*, по сути, развивается и при ответе паращитовидных желез на избыток *кальцитонина* у больных медулярным раком щитовидной железы.

Наконец, гиперкальциемия может быть экзогенной. Экзогенная форма гиперкальциемии на фоне экзогенного алкалоза известна как *молочно-щелочной синдром* (в тяжелой острой форме — *синдром Барнетта*). Синдром развивается при приеме в пищу или с антацидной целью больших количеств молока и при использовании язвенными больными абсорбируемых антацидов (например, карбоната натрия). Считается, что нарушение характерно только для индивидов, неспособных подавлять кишечное всасывание кальция при его избытке в содержимом кишечника. Развивается гиперкальциемия, ведущая к полиурии, потере натрия с мочой, подавлению продукции *паратгормона* и как следствие — к задержке бикарбонат-аниона. Формируется алкалоз, дополнительно стимулирующий задержку кальция в почках. В результате осуществления этого порочного круга гиперкальциемия отягощается. Начальные симптомы включают слабость, раздражительность, мышечные боли и апатию. Более тяжелое течение приводит к острой почечной недостаточности, гиперфосфатемии и эктопической кальцификации, так как кальций-фосфорное произведение концентраций в сыворотке превышает критическую цифру 700.

Состояния, связанные с гиперкальциемией, нередко сопровождаются или осложняются гипофосфатемией и изредка — гипермагниемией.

*Гипермагниемия* встречается относительно нечасто, так как нормальные почки могут варьировать экскрецию магния в 250 раз. Но при почечной недостаточности проявления гиперкальциемии и гипермагниемии накладываются друг на друга. Особенно этому способствует использование почечными больными с уремической гастропатией магнийсодержащих антацидов. Симптоматическая острая гипермагниемия возникает при использовании сульфата магния как гипотензивного и спазмолитического средства. Магний в высоких концентрациях оказывает седативный эффект на центральную нервную систему, курареподобное действие на нейромышечные синапсы, вызывает брадиаритмии и гипотензию. Гиперкальциемия и ацидоз усиливают, а гиперкальциемия — ослабляет эффекты избытка магния. Кальций — антагонист магния при терапии тяжелой гипермагниемии.

*Гипофосфатемия* может быть результатом временного ухода фосфатов в клетки и абсолютного дефицита фосфора в организме.

Углеводистая диета и дыхательный алкалоз способствуют переходу фосфатов внутрь клеток. В обоих случаях уровень фосфат-анионов в крови снижается умеренно (оставаясь выше 1 мг/дл).

Абсолютный, но неглубокий дефицит фосфатов развивается при гиперпаратирозе, различных формах рахита, гипомагниемии, дилуции внеклеточной жидкости, гемодиализе.

Выраженная гипофосфатемия возможна лишь при действии факторов, существенно уменьшающих абсолютное количество фосфатов. Это такие состояния, как наследственная, сцепленная с X-хромосомой, гипофосфатемия, хронический алкоголизм и острый синдром похмелья, диабетический кетоацидоз в фазу выздоровления, связывание фосфатов в кишечнике, откармливание после голодания. Изредка фосфаты захватываются агрессивными, активно пролиферирующими неопластическими клонами клеток (Нохел Дж. П., 1981). Хроническая выраженная гипофосфатемия вызывает расстройства энергетического обмена и функций в ряде клеток и органов.

При этом больные испытывают парестезии и онемение пальцев, мышечные и сердечные боли, у них ухудшается память, бывают судороги, может помрачаться сознание. Наблюдаются гипофункция и укорочение жизни клеток крови, в которых возникает нарушение ресинтеза АТФ и энергетического метаболизма. Это ведет к гемолитической анемии, иммунодефициту, а в условиях эксперимента — и к тяжелой тромбоцитопатии. Характерны печеночная недостаточность, метаболическая энцефалопатия с разнообразными поведенческими и нервно-психическими проявлениями. Имеется мышечная слабость, а в тяжелых случаях — даже рабдомиолиз.

Лечение *солями лития* в психиатрии (например, при маниакально-депрессивном психозе) иногда ведет к снижению чувствительности паратироцитов к кальциевому ингибированию и гиперфункции этих клеток. Гиперплазия и аденомы при этом, как правило, отсутствуют.

Усиленные резорбция кости и остеогенез наступают и при многих других ситуациях, когда при нормальном состоянии паращитовидной регуляции и обеспеченности витамином D в отсутствие неопластических процессов баланс между выведением и поступлением кальция в крови устанавливается на несколько повышенном уровне.

Большую этиологическую группу составляют гиперкальциемии, обусловленные нарушениями метаболизма витамина D. Сюда относятся как случаи, связанные с D-гипервитаминозом, так и вызванные ненормальным обменом обычных количеств витамина D. Гипервитаминоз D охарактеризован во многих книгах по витаминологии (см. **М.И. Смирнов**, 1974; **М.П. Зайчик, Л.П. Чурилов**, 2001), и здесь нет необходимости приводить его детальное описание. Эндогенная гиперкальцитриоловая гиперкальциемия при саркоидозе упоминалась выше.

Опухолевые непаратироидные процессы также могут вызывать гиперкальциемию. Остеодистрофия у больных, страдающих опухолями и гемобластозами, принадлежит к числу наиболее значимых паранеопластических явлений. Чаще всего деструкция костного вещества сопровождается миеломной болезнью Рустицкого-Калера, лимфомы, чешуеклеточный и эпидермоидный рак лёгкого, опухоли молочной железы, почек. Реже гиперкальциемией характеризуются овсяноклеточный бронхогенный рак лёгкого и другие опухоли с костными метастазами. Данная форма гиперкальциемии — не есть прямое следствие механического и ферментативного «ломания» костной ткани метастазами или опухолью как таковой. Опухоли, не метастазирующие в кости, вызывают этот синдром даже чаще, чем те, которые имеют костные метастазы. ! Несколько патогенетических механизмов обеспечивают паранеопластическую гиперкальциемию.

К ним относятся:

- продукция неопластическими клонами пептида, ассоциированного с геном *паратгормона* (лимфомы, чешуеклеточный и эпидермоидный рак лёгкого, опухоли почек и др.);
- выработка опухолевым клоном *кальцитриола* (лимфомы);
- продукция опухолью, проросшей в кость, или её костными метастазами (метастазы овсяноклеточного рака и раковых опухолей груди), а также продукция соседствующими с ними клетками костного мозга цитокинов-стимуляторов остеолитов и блокаторов действия *паратгормона* (кахексии, лимфотоксин, интерлейкин-1, другие цитомедины, известные под собирательным наименованием «фактор активации остеокластов», а также простагландины Е-ряда).

Хотя *саркоидоз Бека* не является опухолевым процессом, макрофагальные клетки его гранулём синтезируют *витамин D*, поэтому гиперкальциемия при саркоидозе примыкает по механизмам к паранеопластической.

*Третичным гиперпаратирозом* условно называют состояние, связанное с развитием аденомы паращитовидной железы в условиях длительного предварительного гиперфункционирования последней. Поэтому первичное заболевание (вне паратироидной ткани) ведет к гиперфункции, а затем и к гиперплазии, последняя — уже «в третью очередь» — создает фон для развития неоплазии в виде доброкачественной опухоли.

Таким образом, как было указано выше, этиопатогенетически первичный гиперпаратироз всегда связан с гиперпродукцией *паратгормона* аденомами или гиперплазированными паращитовидными железами. Вторичный гиперпаратироз связан с ответом паращитовидных желез на гипокальциемию другого генеза. Третичная форма синдрома, как и первичная, связана с автономией источника *паратгормона* от сервоконтроля.

*Клиника.* Гиперпаратироз у подростков течет легче, чем у взрослых, но симптоматика его одинаковая. В практике английских коллег издавна существует зарифмованная поговорка, описывающая разнообразную клинику первичного гиперпаратироза следующим образом «*painful bones, renal stones, abdominal groans and psychic moans*» (в нашем вольном переводе: «кости больные, камни мочевые, в желудке колотье и вечное нытье»). Но это в полной мере относится прежде всего к гиперпаратирозу у взрослых.

Жалобы определяются поражением преимущественно какой-либо системы (кости, почки, пищеварительный тракт и пр.) и вначале неопределенные — слабость мышц, вялость, утомляемость, адинамия, боли (чаще в мышцах ног). Позже появляются волнообразные, прогрессирующие боли в стопах, трубчатых костях при нагрузке. Больным трудно ходить, появляются разболтанность суставов, плоскостопие из-за миорелаксации, характерная «утиная» походка (вперевалку), они могут спотыкаться.

Бывают жалобы на тошноту, рвоту, боли в животе, поносы или запоры. Потеря аппетита приводит к явному похудению за несколько месяцев. Бывает выраженное истощение.

Если гиперпаратироз возник до 12 лет и не был распознан, то такие подростки отстают в росте, у них формируются кифоз и даже горб. При этом у них становятся относительно длинными руки, достигающие коленных суставов. Они с трудом поднимаются по лестнице, ходят волоча ноги.

С самого начала болезни отмечаются гипотония и слабость мышц вследствие их атрофии, а также классические проявления гиперкальциемии и гипермагни-



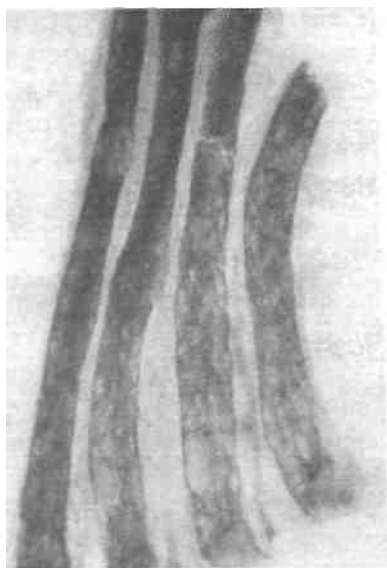


Рис. 76. Рентгенограмма препарата ребер при гиперпаратирозе — симптом «мыльной пены» (по В. Р. Брайцеву, 1947)

емии со стороны центральной нервной системы. В результате могут возникать маниакально-депрессивный психоз, параноидный и шизоидный синдромы, общая астения, исчезающие после лечения. Ослабевают память, возникают депрессии, фобии, подозрительность. Подростки становятся плаксивыми, раздражительными, с психической истощаемостью, сонливостью. Бывают дерматиты, экземы, кожный зуд.

Костная ткань постепенно исчезает и заменяется фиброзной. Патогномичный симптом гиперпаратироза — субпериостальная резорбция II и III фаланг кистей. Поднадкостничная локализация кистозно-фиброзных изменений делает кости пациентов крайне болезненными.

Множественные кисты дают на рентгенограммах характерную картину «*мыльной пены*» (рис. 76). Рентгенологами описаны таз «*типа карточного сердца*», бедренная кость «*типа пастушьего посоха*», «*колоколообразная*» грудная клетка и «*рыбы*» позвонки. Отмечается кальцификация хрящей. Недостаточно минерализованные кости деформируются, могут быть патологические переломы. Остеопороз — причина частых патологических спонтанных переломов костей даже при легких травмах (например, при неудачном повороте в постели).

Позднее возникают малоболезненные, с медленным заживлением и образованием массивных мозолей переломы костей с их дефигурацией, образованием ложных суставов и деформаций скелета. Так, деформируется позвоночник. На фоне патологии по-

звоночника возникают вторичные радикулиты, гипорефлексия. Могут быть судороги. Кальцинаты сосудистых сплетений и базальных ганглиев мозга также участвуют в формировании неврологической симптоматики. Из-за кальциноза барабанной перепонки падает слух.

Иногда увеличиваются размеры черепа, кости которого приобретают вид «*солонки*» из-за множественных мелких очаговых дефектов минерализации — пятнистого склероза {*череп*, «*изъеденный молью*» или «*простреленный дробью*»). При перкуссии такого черепа в области кист можно выявить «*симптом арбуза*».

Отмечается истончение и исчезновение кортикального слоя зубных альвеол. В челюстях также могут образовываться эпюлиды. Зубы теряют твердую пластинку. Но в зубах при иногда беспорядочном их расположении никогда не бывает разрежения дентина. Из-за разрушения кортикальной части альвеол зубы расшатываются и выпадают.

Узел, пальпируемый в области щитовидной железы, или выявляемый на ультрасонограмме иногда может оказаться аденомой паращитовидной железы. К сожалению, аденомы паращитовидных желез чаще имеют небольшие размеры и недоступны пальпации.

Артериальное давление у подростков повышается редко. На ЭКГ укорачивается интервал Q-T, могут быть аритмии.

Выявляются камни в почках (нефрокальциноз и нефролитиаз). Могут возникать проявления подагры и псевдоподагры. Однако дисфункция почек у подростков менее постоянна, чем у взрослых, возникают почечные колики с гематурией. Иногда патология почек может быть первым и единственным признаком гиперпаратироза. Мочеотделение обычно обильное, при этом нередко моча содержит так много солей, что становится почти белого цвета. С формированием хронической почечной недостаточности и нечувствительности к АДГ нарастают полиурия и жажда.

В 1979 году в факультетской клинике Ленинградского педиатрического медицинского института ассистентом С.А. Кушиковой наблюдалась девочка-подросток, у которой в отсутствие лабораторных признаков сахарного и несахарного диабета ведущей жалобой была постоянная жажда. Возникло подозрение на гиперпаратироз. Проведенное обследование на гиперпаратироз выявило аденому паращитовидной железы, которую удалили хирургическим путем (хирург — профессор Л.Н. Камардин) с благоприятными отдаленными результата-

**Осложнения.** Самое грозное осложнение гиперпаратироза — острый гиперпаратироидный криз.

Гиперпаратироидный криз является экстремальным проявлением болезни и протекает с острой *гиперкальциемией*. Криз напоминает отравление витамином D. Он провоцируется инфекцией, богатой кальцием пищей, грубой пальпацией или травмой аденомы паращитовидной железы, переломами костей, длительной иммобилизацией, приемом антацидов, беременностью, передозировкой витаминов группы D. Вследствие высокой гиперкальциемии (до 3,5-5 мм/л), гиперкальциурии и резистентности почек к АДГ наступает тяжёлая дегидратация (экзикоз). Уровень фосфатов в крови нарастает. Возникают гипокалиемия, тромбоцитопения, гемолиз крови. Падает уровень протромбина крови. Быстро развиваются гипертермия (до 40°C), полиурия, анорексия, тошнота, рвота (иногда кровавая), запоры, боли в костях и мышцах. Появляются спастические боли в животе, имитирующие картину «острого живота», с вялостью, сонливостью. Обостряются панкреатит, язвенная болезнь. Возникает острая сердечная недостаточность. Сердечной недостаточности и отёку лёгких способствуют артериальная гипертензия и сердечная аритмия. Полиурия сменяется анурией. Возникает острая почечная недостаточность. Состояние больного быстро становится коматозным. Кома имеет черты смешанной, уремическо-гиперкальциемической. В результате комы может наступить смерть. Летальность превышает 50 % (Потемкин В.В., 1984).

Язвы желудка и кишечника могут дать кровотечение и перфорацию.

В почках образуются множественные (даже коралловидные!) оксалатные, фосфатные, оксалатно-фосфатные и реже — уратные камни. В 13-15 % случаев заболевания обнаруживают одиночные камни, в 25-30% случаев — множественные, а в 30-32 % случаев — камни в обеих почках (Балаболкин М.И., 1998). Нефрокальциноз и нефролитиаз приводят к пиелонефриту, нефросклерозу и вторично-сморщенной почке с хронической почечной недостаточностью. I Кальциноз поджелудочной железы приводит к калькулезному панкреатиту (7-12% случаев). Возможен холелитиаз.

г Гиповолемия с гиперкоагуляцией в избытке кальция способствуют тромбозам, особенно при гиперкальциемическом кризе.

**Классификация.** Выделяют *первичный, вторичный и третичный гиперпаратироз*. По клинической картине различают следующие формы гиперпаратироза:

- костную;
- желудочно-кишечную;
- сердечно-сосудистую;
- органическую;
- функциональную;
- экзогенную.

Рентгенологически различают *остеопорозную, кистозную и педжетоидную* формы гиперпаратироза.

**Диагностика.** Для гиперпаратироза наиболее характерно повышение общего (более 2,75 мм/л) и особенно ионизированного (более 1,30 мм/л) кальция. *В крови всегда повышен уровень паратгормона.* Следует помнить, что ионизированный кальций может быть повышенным даже при нормальном общем кальции сыворотки крови. При этом падает уровень неорганического фосфора. В крови развивается компенсаторная гиперпротеинемия (из-за связывания белком избытка кальция), повышены уровни  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -глобулинов, повышаются протромбиновый индекс и свертываемость крови, но имеется склонность к гипогликемии. Повышается уровень щелочной фосфатазы крови (из-за деструкции костно-фиброзной ткани). В периферической крови может быть анемия (из-за дефицита *эритропоэтина* почек), лейкопения, эозинопения и лимфоцитоз. СОЭ зависит от почечных и панкреатических осложнений. В моче повышен pH, снижена плотность, в осадке — кристаллы солей и признаки пиелонефрита. Всегда отмечается высокая гидроксипролинурия (из-за распада костно-фиброзной ткани).

На рентгенограммах вблизи эпифизов истонченных и деформированных длинных трубчатых костей выявляются кисты, а также костные мозоли — признаки бывших переломов. Иногда костные симптомы выражаются только в остеопорозе, но при потере костью более 30 % кальция выявляются отчетливые кисты-эпулиды («изъеденные молью» или «простреленные дробью» плоские кости), в которых бывает даже уровень жидкости. Мениски и капсулы суставов обызвествляются.

С помощью щелевой лампы окулист может выявить депозиты кальция в глазном яблоке («рисовые зерна») (рис. 77). ЛОР-врач может обнаружить отложение кальция на барабанной перепонке.

На ЭКГ укорочены интервалы P-Q, Q-T и особенно — ширина зубца T.

Фиброгастроскопия выявляет язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, но изменения костей опережают развитие язв.

УЗИ, КТ и МРТ-методы позволяют выявить предполагаемую аденому паращитовидных желез в типич-



Рис. 77. Депозиты кальция в склере ("рисовые зерна") при гиперпаратирозе (по Consilium medicum, 2000)

ных и эктопированных локализациях. Тепловидение в проекции шеи над аденомой паращитовидной железы может обнаружить очаг гипертермии.

В топической диагностике аденомы паращитовидных желез самое ценное исследование — это сканирование с селенметионином, избирательно поглощаемым аденомой. Перед этим исследованием подросткам дают пищу, бедную кальцием, для активации функции паращитовидных желез. Этот метод особенно ценен при поиске эктопированной аденомы.

**Критерии диагноза.** Для гиперпаратироза типична триада — *гиперкальциемия, гипокальциурия, гипофосфатемия*. Очень важны в диагнозе сопутствующие *язвенная и/или почечнокаменная болезни*. Диагноз гиперпаратироза подтверждает высокий (иногда — в 10 и более раз выше нормы) уровень *паратгормона*. Дополняют диагноз типичные рентгенограммы, свидетельствующие о разной степени выраженности и локализации диффузного и очагового остеопороза, наличие неоднократных переломов костей в анамнезе и выявленные с помощью ультразвукографии, МРТ, КТ и сканирования с  $^{75}\text{Se}$ -Метионином аденомы паращитовидных желез в типичных и атипичных локализациях.

Один из корифеев отечественной эндокринной хирургии профессор Ленинградского педиатрического медицинского института **В.И. Корхов** в монографии «Хирургия паратиреопатий» (1960) обращал внимание на то, что наличие у любого пациента почечно-каменной болезни требует исключить у него гиперпаратироз. Поэтому любой случай почечнокаменной болезни у подростка также требует обследования (определения ионизированного кальция, неорганического фосфора и, по возможности, паратгормона в сыворотке крови) для исключения гиперпаратироза.

**Пример диагноза.** Аденома паращитовидных желез (болезнь Реклингхаузена), загрудинная локализация. Остеопороз трубчатых костей и свода черепа.

Почечно-каменная болезнь. Хронический пиелонефрит в фазе обострения. Хронический гастрит.

**Дифференциальный диагноз.** Обнаружив у пациента гиперкальциемию, надо придать должное значение дифференциальному диагнозу, так как одни причины этого состояния крайне опасны (злокачественные опухоли), а другие — не представляют сложности в лечении (например, иммобилизационная гиперкальциемия у лежачих больных устраняется по мере начала реабилитационных процедур).

Гиперпаратироз дифференцируют с болезнями, протекающими с гиперкальциемией и остеопорозом. Хотя причины гиперкальциемии и остеопороза разнообразны, учет особенностей клинической картины и применение лабораторных проб обеспечивают удовлетворительную дифференциальную диагностику. Возможны *множественные* причины гиперкальциемии, связанные с гиперфункцией паращитовидных желез, но без их гиперплазии. Гиперкальциемия может присутствовать во всех этих случаях, но при этом имеются яркие отличия клиники.

*Миеломная болезнь Рустицкого-Калера (платмоцитомы)* отличается гиперпротеинемией и парапротеинемией за счет гиперпродукции парапротеина Бенс-Джонса, наличием последнего в моче, типичной протеинограммой с гипергаммаглобулинемией и М-градиентом, наличием миеломных клеток в трепанобиоптатах плоских костей.

*Гипертироз* (особенно — аутоиммунного происхождения) зачастую связан с гиперкальциемией и ускорением остеолиза-остеогенеза с некоторым преобладанием первого процесса.

*Болезнь Иценко-Кушинга* протекает с диффузным остеопорозом, сочетающимся с типичной внешностью, нормальным уровнем *паратгормона* в крови. *Ксантоматоз Хенда-Крисчена-Шюллера* протекает с экзофтальмом, несхарным диабетом, рентгенодефектами костей черепа, но без нарушений обмена кальция.

*При нейрофиброматозе фон Реклингхаузена* могут быть дефекты костей из-за развития неврином, но уровни кальция и *паратгормона* при этом всегда нормальные. Однако следует помнить о возможном сочетании *нейрофиброматоза фон Реклингхаузена* с болезнью фон Реклингхаузена — гиперпаратирозом (MEN-синдром).

*Ретикулоэритроцитоз Гоше* протекает со сплено- и гепатомегалией, гиперпигментацией кожи, карликовостью и инфантилизмом, носовыми кровотечениями, в пунктатах печени, селезенки или костного мозга — типичные клетки Гоше.

При болезни Педжета имеется большой мозговой череп при нормальном лицевом, деформация трубчатых костей и позвоночника, типичная внешность больных при нормальном уровне кальция в крови.

Болезнь Таратынова (эозинофильная гранулема костей) с одиночными или множественными очагами деструкции костей не сопровождается нарушением обмена кальция.

При костных метастазах опухолей важен предшествующий онкоанамнез, могут быть повышены уровни кальция, фосфора, щелочной фосфатазы.

При болезни Ниманна-Пика имеется диффузный остеопороз, гепато-спленомегалия, в биоптатах внутренних органов выявляются пенистые клетки Пика.

При обычном нефролитиазе уровни кальция, неорганического фосфора, щелочная фосфатаза, а также гидроксипролина в сыворотке крови и в моче нормальные.

Избыток кальция в крови может быть при ожоговой болезни (за счет диффузного остеопороза при длительном пребывании на постельном режиме), а также при остром метаболическом ацидозе.

В дифференциальной диагностике можно использовать пробы с гипотиазидом и гидрокортизоном. Прием гипотиазида только при гиперпаратирозе приводит к еще большей гиперкальциемии. Гидрокортизон (10 дней по 100-200 мг в сутки) не снижает уровень кальция при гиперпаратирозе, но при миеломе, саркоидозе, D-гипервитаминозе, метастазах в кости гидрокортизон нормализует уровень кальция в сыворотке крови.

**Исходы заболевания и прогноз.** Длительная гиперсекреция паратгормона может приводить к гиперпаратироидному кризу с высокой смертностью. Без операции—аденомэктомии — больные становятся глубокими инвалидами и погибают (Голохвастов Н.Н., 1994).

После удачного удаления аденомы паращитовидных желез переломы быстро заживают. Быстро исчезает патология почек и поджелудочной железы. Но кальциноз внутренних органов остается. Кисты и эпюлиды полностью не устраняются, сохраняются уродливые деформации скелета, что требует ортопедических коррекций.

После удаления аденомы может возникать тяжелая гипокальциемия по типу острой тетании, а также анурия вследствие острого выключения полиурического эффекта паращитовидных желез и падения клубочковой фильтрации почек.

Может прогрессировать артериальная гипертензия. Новые камни в почках обычно больше не образуются. Старые камни мочевых путей приходится по показаниям удалять.

Изредка аденомы паращитовидных желез переходят в карциномы с метастазами в печень или легкие.

**Лечение.** Диета должна быть бедной кальцием. Исключают молочные продукты и продукты, богатые витамином D (рыбий жир, печень трески).

Единственный эффективный и радикальный путь лечения гиперпаратироза — хирургический. При гиперкальциемическом кризе показана экстренная операция. Если такой возможности нет, то снижают уровень кальция в крови внутривенным капельным введением 2,5-3 л 0,95 % раствора натрия хлорида с фуросемидом по 80-100 мг в час. Тиазидовые диуретики противопоказаны!

В качестве антагониста кальция внутримышечно вводят 25 % магнезия сульфата. Подавление абсорбции кальция в кишечнике достигают введением глюкокортикоидов — преднизолона, кортизона — (по 100-150 мг внутримышечно или внутривенно капельно).

Для фиксации кальция в костях вводят тирокальцитонин (500.000 ЕД внутривенно в течение нескольких часов). В течение 8-12 часов внутривенно вводят буфер в составе: 11,583 г кислого фосфорнокислого натрия с 2,622 г кислого фосфорнокислого калия на 1000 мл 5 % раствора глюкозы или дистиллированной воды (рН — 7,4). Показано введение ЭДТА (50-70 мг на 1 кг веса внутривенно в 200-250 мл 5 % раствора глюкозы). При отсутствии эффекта проводят гемодиализ с бескальциевым диализатом.

При сохранном сознании перорально дают по 1 столовой ложке 3 раза в день микстуру (фосфорнокислый натрий — 1, кислый фосфорнокислый натрий — 3,6 г, фруктовый сироп — 6 мл, вода — 60 мл). Можно указанные соли давать в сухом виде в капсулах до 10-12 г в сутки (Потемкин В.В., 1984).

Для скорейшего восстановления костей после аденомэктомии назначают богатую кальцием диету, препараты витамина D {предпочтительнее препараты витамина D<sub>3</sub> — оксидевит, рокальтрол, вигантол, альфакальцидол}. Показаны анаболические стероиды (неробол, ретаболил, метандростенолон), электрофорез с фосфорнокислым кальцием на декальцинированные кости, ЛФК и массаж.

Для профилактики послеоперационной тетании перед операцией внутримышечно вводят паратгормон, назначают препараты витамина D<sub>3</sub> и препараты кальция. Сразу после операции создают депо кальция в мышцах (10 % глюконат кальция), так как вводимый внутривенно кальций быстро покидает организм через почки и поэтому не дает эффекта. Иногда пациентам с гиперпаратирозом приходится делать по 5-8 операций,

пока не удастся полностью удалить все возможные аденомы паращитовидных желез, особенно эктопические расположенные.

**Профилактика.** Специфическая профилактика первичного гиперпаратироза как результата аденомы паращитовидных желез до сих пор неизвестна. Предотвращение всех проявлений гипопаратироза зависит от его ранней диагностики.

Нельзя злоупотреблять щелочными препаратами, антацидами, витаминами группы D.

Своевременное выявление и лечение акромегалии и медуллярного рака щитовидной железы препятствует вторичной гиперплазии паращитовидных желез как реакции на длительную гиперкальциемию.

**Диспансеризация.** Диспансерная группа — Д-3.

Все подростки, оперированные по поводу аденомы паращитовидных желез, нуждаются в 2-летнем наблюдении эндокринологом с рентгеновским контролем костей, исследованием уровня ионизированного кальция и неорганического фосфора и щелочной фосфатазы в крови не реже 1 раза в 3 месяца. Подростков, кроме эндокринолога, должны наблюдать уролог, нефролог, гастроэнтеролог и ортопед.

Тотальное удаление паращитовидных желез требует пожизненной диспансеризации и профилактики тетанических приступов приемом препаратов кальция и витаминов группы D в адекватной дозе под контролем уровня ионизированного кальция и неорганического фосфора в крови и пробы Сульковича.

**Вопросы экспертизы.** Группа здоровья — 5, при успешной операции — 3.

Профпригодность и профориентация подростков определяются тяжестью костной, почечной и желудочно-кишечной патологии.

Подростки с гиперпаратирозом нуждаются в ЛФК, и нередко — в ортопедической коррекции.

При возникающей после удаления аденомы паращитовидных желез хронической тетании все больные подростки считаются инвалидами и нуждаются в пожизненной терапии препаратами кальция и витамина D.

Их пригодность к военной службе определяется индивидуально в зависимости от степени компенсации паращитовидных желез после операции.

После удачной аденомэктомии подросткам дается отсрочка от призыва на 6 месяцев с последующим переосвидетельствованием в условиях эндокринологического стационара. При стойком послеоперационном гипопаратирозе подростки с военного учета снимаются. В военно-учебные заведения подростки с гиперпаратирозом не принимаются.

## Метаболические нарушения и костная ткань: остеопороз подростков

При различных эндокринных заболеваниях наблюдаются единичные или чаще комбинированные, патологические процессы в скелете. Они поражают как структуру, так и форму костей. Эти процессы в костях могут иметь различную локализацию и распространение. В одних случаях они поражают только часть кости, в других — всю кость, несколько костей, много костей или же весь скелет. Основными патологическими процессами в костях являются *остеопороз, остеосклероз, остеопороз, остеопороз, периостоз, остеодистрофия, остеонекроз, гиперплазия, гипоплазия и дисплазия* (Тенцов Г., Хаджибеков Г., 1962).

В настоящей книге при рассмотрении ряда эндокринных заболеваний подростков (*психогенной анорексии, гипопитуитаризма, соматотропиномы, гиперпролактинемических синдромов, гипогонадизма, гипертироза, приобретенных форм гипотироза и особенно — гиперкортизолизма и гиперпаратироза*) уже шла речь о таком их проявлении, как *остеопороз*.

Термин «*остеопороз*» вообще используется для обозначения любых поражений костей, повышающих их хрупкость и риск переломов (Хан Т., 1999).

В настоящее время в силу гиподинамии, свойственной образу жизни большей части городского населения развитых стран, а также в связи с широчайшим употреблением различных лекарств, нарушающих обмен костной ткани, *остеопороз* стал самым частым метаболическим заболеванием опорно-двигательного аппарата.

Под *остеопорозом*, согласно определению Л.Я. Рожинской (2000), понимают «*прогрессирующее снижение костной массы в единице объема кости по отношению к нормальному показателю у лиц соответствующего пола и возраста с нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящим к повышенной хрупкости костей и увеличению риска их переломов от минимальной травмы и даже без таковой*». При собственно *остеопорозе* образование остеоида страдает значительно больше, чем его минерализация.

Это отличает *остеопороз* от *остеопороза*, при которой кости вообще размягчаются. То есть имеется относительный дефицит минерализации по отношению к количеству образуемого остеоида (см. выше характеристику основных форм *гипофосфатемической и гипокальциемической остеопороза*). Классичес-

кой *остеомалацией*, как указано выше, *характеризуется дефицитом витамина D*.

При *остеоатрофии* уменьшается общая масса костного вещества, и происходит истончение костей, но без нарушения их плотности. *Классическая остеоатрофия* свойственна даже здоровым людям, но в глубокой старости.

*Остеопороз* не исключает *остеомалации* и *остеоатрофии* и при определенных условиях может с ними сочетаться. Так, общей закономерностью является развитие *вторичного остеопороза* при наличии заболеваний, приводящих к остеомалации. Дело в том, что *гипокальциемия*, свойственная тяжелой остеомалации (см. выше), как правило, провоцирует *вторичный гиперпаратироз*, а стало быть, способствует *остеопорозу*. Глубокая старость непременно ведет к снижению продукции половых стероидов, что дополняет картину *остеоатрофии* *сенильным остеопорозом*.

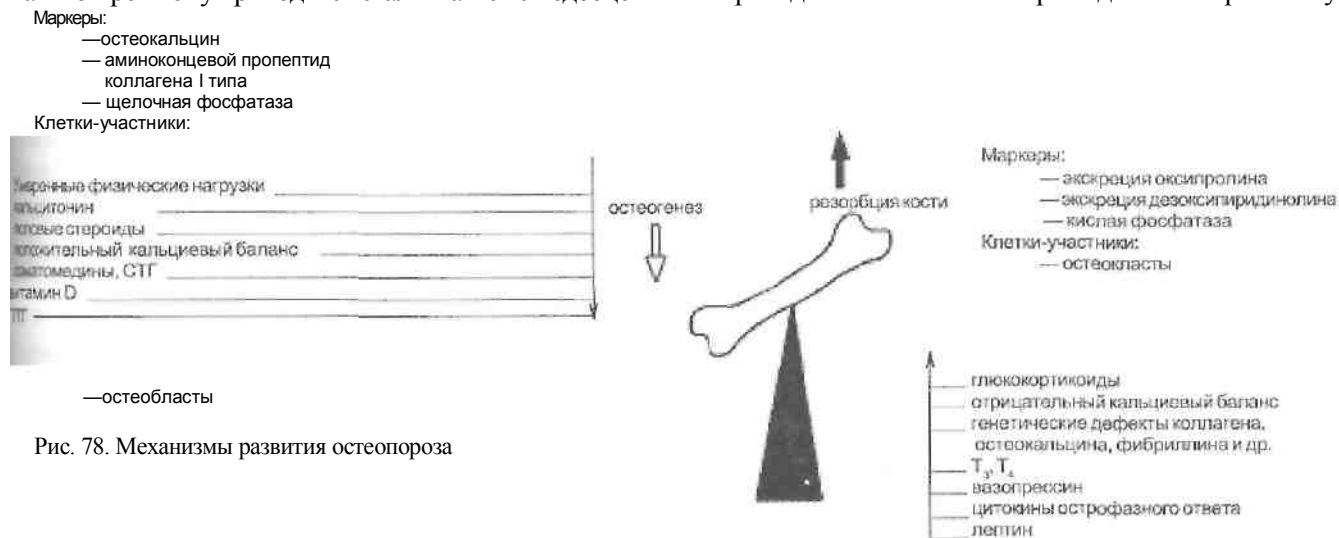
В прошлом *остеопороз* распознавался лишь в далеко зашедших стадиях по своим осложнениям—патологическим переломам. Развитие *рентгенологии* и особенно *костной денситометрии*, основанной на лучевом, а в последующем — на ультразвуковом контроле плотности костной ткани, позволило распознавать *остеопороз* на более ранних стадиях. Разработка биохимических и иммуноконкурентных методов определения маркеров повышенной резорбции кости и костеобразования сделала доступной раннюю диагностику *остеопороза*. Это привело к появлению представления о *латентном асимптоматическом остеопорозе*, или *остеопении*. Изменения в методах диагностики позволили оценить истинную распространенность *остеопороза* и всю медико-социальную значимость этого нарушения. Врачам по-прежнему приходится сталкиваться с недооцен-

кой значения междисциплинарной проблемы *остеопороза* как со стороны органов здравоохранения, так и населения.

На протяжении многих лет *остеопороз* рассматривался как заболевание пожилых людей или даже элемент физиологического старения (!), однако в последнее время установлено, что в развитии этого заболевания существенную роль играют наследственные факторы и метаболические нарушения, проявляющиеся уже в детском возрасте.

Глубокое всестороннее изучение проблемы остеопороза сформировало у клиницистов *новый взгляд на остеопороз как на педиатрическую проблему*. Недостаточное накопление костной массы в периоды детства и юношества признано фактором предрасположения к развитию *остеопороза* во взрослом периоде жизни (**Котова СМ.** с соавт., 2000).

СВ. Алексеев (1999) указывает, что в настоящее время в Санкт-Петербурге каждый ученик к моменту окончания школы имеет одно-два хронических заболевания, среди которых третье место занимают болезни опорно-двигательного аппарата. Так, частота болезней опорно-двигательной системы увеличивается к 9-му классу в 1,9 раза, при этом частота сколиозов к окончанию школы возрастает в 4 раза (**Янушанец О.И.**, 1998). Динамика заболеваемости детей характеризуется в настоящее время увеличением болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани в 2,2 раза, а у подростков — даже в 2,6 раза (**Баранов А.А.**, 1999). **С.С. Карпова** с соавт. (1999) в группе болезней костно-мышечной системы у детей выявили нарушения осанки (59,1 %), сколиозы (4,8%), деформации грудной клетки (14,4 %), плоскостопие (21,7%). Заболевания опорно-двигательного аппарата диагностированы у



каждого третьего ребенка раннего и дошкольного возраста (37,3 %) с заболеваниями органов пищеварения.

Патологические переломы при *остеопорозе* {наиболее распространены переломы запястья, позвоночника и шейки бедра) ассоциируются со значительной заболеваемостью, смертностью и с большими материальными затратами. По данным зарубежных исследований, смертность от причин, связанных с патологическими переломами вследствие *остеопороза*, гораздо выше, чем от остальных переломов.

И если прежде диагностика и лечение *остеопороза* считалось задачей узкого круга специалистов (рентгенологов, травматологов, ревматологов, гинекологов), то в последние годы к нему все больше подключаются врачи общей клинической практики, эндокринологи, а также подростковые врачи. Во многом этому способствует изменение представлений о причинах возникновения и развития данного заболевания, истоки которого необходимо искать в самом раннем возрасте.

Фактически имеется полигенная наследственная предрасположенность к ускоренному развитию *остеопороза*, которая распределена в виде непрерывного спектра—от самой выраженной (при несовершенном остеогенезе, когда имеется дефект а-цепей коллагена I типа, и генетический фактор резко преобладает над эпигенетическими влияниями), до самой незначительной (когда лишь пролонгированное действие эпигенетических факторов и случайные сильные патогенные воздействия могут со временем сформировать *сенильный остеопороз*). Между этими полюсами лежит все разнообразие условно «*первичных*» и «*вторичных*» случаев болезни. Точно так же генетический дефект а-1 -антитрипсина позволяет пульмонологу говорить о генуинной эмфиземе, а на другом полюсе — лежит эмфизема сенильная, но обе — лишь две ипостаси нарушения механо-химического баланса между протеолитическими и антипротеолитическими влияниями на бронхолегочный аппарат (Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 1999). Не следует считать границу между *первичным* и *вторичным остеопорозом* абсолютной. Заболевания, вызывающие *вторичный остеопороз*, способствуют и *первичному остеопорозу*. И, наоборот, при наличии ранней стадии *первичного остеопороза* при появлении провоцирующих *вторичный остеопороз* болезней он развивается быстрее и течет тяжелее.

Вышеприведенный рис. 78 отражает основные факторы риска остеопороза и представляет его как проблему баланса между остеогенезом и остеоллизом.

Увеличение частоты *первичного ювенильного остеопороза* и *вторичного остеопороза* у подростков

(Баранов А.А. с соавт., 2001) и ключевая роль *эндокринопатий* как факторов, провоцирующих *вторичный остеопороз* и выявляющих *первичный*, побудили авторов наряду с фрагментарным описанием *вторичного остеопороза* при эндокринной патологии подростков уделить более пристальное внимание проблеме *остеопороза* в целом. Ниже рассматриваются эндокринные аспекты патогенеза *первичного ювенильного остеопороза* и его *вторичные* эндокринные формы у подростков.

В плане дифференциальной диагностики обсуждается крайний *неэндокринный вторичный остеопороз*, например, при *синдроме Марфана* и других наследственных аномалиях, ярко манифестирующих в подростковом возрасте.

**Определение.** Ювенильным остеопорозом называется денситометрически подтвержденное генерализованное уменьшение костной плотности (массы костной ткани в единице ее объема), наступающее в возрасте от 10 лет до 21 года, при исключении *первичной остеопении*, а также иных *первичных* причин остеопороза.

Вторичный остеопороз подростков—аналогичный синдром, наступающий в результате причин, перечисленных ниже в пп. BI-BVIII классификации.

**Распространенность.** По частоте и медико-социальной значимости среди болезней обмена *остеопороз* следует сразу за нарушениями липидного метаболизма, сахарным диабетом и железодефицитными состояниями, а в общей картине патологической пораженности населения неинфекционными заболеваниями он уступает лишь сахарному диабету, сердечно-сосудистой и онкологической патологии.

Остеопороз наблюдается примерно у 50 % женщин, и еще почти 50 % женщин имеют низкую костную массу, то есть высокий риск развития остеопороза. В США ежегодно происходит 1,3 млн переломов, в том числе 500 000 переломов тел позвонков и 247 000 переломов шейки бедра (Мелтон Л., 1997). Скелетная масса выше у жителей Южной Европы и снижена у японцев.

Среди вторичных остеопорозов наиболее часто встречается стероидный остеопороз (в частности, у больных гормонозависимой бронхиальной астмой). У 60 % женщин с впервые выявленным гипотирозом имеется *остеопения*, в том числе у 5 % — *остеопороз*. По данным М.Р.Некрасовой с соавт. (2003), у 72,7 % женщин с эндогенным гипертириозом выявляется *остеопенический синдром*, а у 19,2 % — *остеопороз* с преимущественным поражением *кортикальной костной ткани*.

И.А. Рубашек и Е.А. Кочеткова (2000), используя ультразвуковую костную денситометрию у 105 женщин в возрасте от 18 до 25 лет, практически не имевших жалоб на состояние костной системы, в 36,3 % случаев выявили достоверное снижение плотности костей (остеопению — в 28,6 % случаев, остеопороз — в 7,6 %). При этом случаи остеопороза в основном касались эндокринной патологии и заболеваний внутренних органов, нарушающих фосфорно-кальциевый обмен.

В последние годы в России наблюдается рост числа детей с ювенильной остеопатией (до 47 %!), а среди подростков с остеопенией 7 % имеют такие тяжелые формы ее проявления, как остеопороз без переломов (Баранов А.А., 1999). При обследовании подростков Тюмени в возрасте до 20 лет М.Р. Некрасова с соавт. (2003) выявили остеопороз у 1 %, остеопению — у 3,1 % юношей, а у девушек соответственно — в 0,1 и в 0,9 % случаев. Даже среди здоровых подростков Санкт-Петербурга вне зависимости от сезона в 50 % выявляют умеренные нарушения фосфорно-кальциевого обмена в виде гипокальциемии, снижения экскреции кальция и фосфатов с мочой, дефицита костной ткани (Масягина О.А. с соавт., 2003). По данным Н.Н. Волеводз с соавт. (2003), у 88 % детей с СГ-Г-недостаточностью отмечаются патологические изменения в минерализации костной ткани. У 87-95 % детей с хронической почечной недостаточностью развивается остеодистрофия (Петеркова В.А., Караева А.Ф., 2001).

Остеопороз нередко является компонентом наследственных синдромов. Так, при синдроме Шерешевского-Тернера более чем у половины подростков старше 18 лет возникает остеопороз (Гертнер Д., 1999).

**Этиология и патогенез.** Первичный остеопороз признан копенгагенской конференцией группы экспертов ВОЗ (1993) самостоятельным заболеванием, характеризующимся снижением костной плотности (то есть костной массы на единицу объема кости) и нарушениями микроархитектоники костной ткани, приводящими к повышенной хрупкости костей и — как следствие — к увеличению риска переломов.

Остеопороз — полиэтиологическое заболевание. Остеопороз всегда развивается в результате преобладания резорбции костей над их формированием. Но эта ситуация может иметь разные причины. Первичный остеопороз имеет конституционально-генетическую основу, является полигенным заболеванием с пороговым эффектом проявления, зависящим от действия эпи-

генетических факторов — образа жизни, питания, кальциевого баланса, экологических факторов, интоксикантных заболеваний. Мультифакториальное действие генов включает особенности генов рецепторов половых стероидов, витамина D, лептина и его рецептора, генов коллагена и коллаген-ассоциированных белков и т. д.

В последнее время большое значение придается лептиновому контролю за формированием костной массы (Писарева С.В. с соавт., 2004). При изучении мышей с нарушениями лептиновой регуляции массы тела показано, что гормон адипоцитов *лептин* снижает скорость накопления костной массы, а при его дефиците или неэффективности его действия скорость остеогенеза превышает скорость остеолиза (Кок Т. А., Оверс Ж., 2003). Тучные мыши с дефицитом *лептина* (линия *ob/ob*) или с дефектом лептинового рецептора (линия *ab/ab*) имеют увеличение костной массы из-за ускорения остеогенеза, несмотря на присутствующие у них гипогонадизм и гиперкортицизм, которые, казалось бы, должны были способствовать вторичному остеопорозу. Интрацеребровентрикулярная инъекция *лептина* *ob/ob*-мышам, больным наследственной тучностью, уменьшает у них остеогенез и возвращает костную массу к нормальному уровню, характерному для интактных мышей (Стипцен К. с соавт., 2000). Есть основания полагать, что эти закономерности актуальны и для человека. У тучных подростков К.О. Клейн с соавт. (1998) обнаружили более быстрые темпы созревания костей и более высокий уровень *эстрадиола* в крови, чем у не тучных подростков того же пола и возраста. При этом уровень *лептина* у тучных подростков оказался более высоким. Установлено стимулирующее влияние лептина на аксиальный рост конечностей и дифференцировку клеток кости (Матарезе Дж. с соавт., 2003).

В аркуатном ядре гипоталамуса по соседству с нейронами, ответственными за продукцию *гонадолиберина* и контроль массы тела, найдены симпатические нейроны, контролирующие костную массу по балансовому принципу — через соотношение остеогенеза и остеолиза. Эти нейроны также лептин-чувствительны. Они, вероятно, осуществляют свои эфферентные воздействия парагипофизарным путем через симпатические нервы и паратироидные железы, но, возможно, включены и в трансгипофизарные регуляторные механизмы (Элефтериу Ф. с соавт., 2003).

Пиковая костная масса достигается в онтогенезе к моменту окончания роста костей в длину — то есть к 25 годам. После этого степень и скорость проявления остеопороза и родственных ему нарушений



зависят от темпов утраты костной массы и от соотношения *остеогенеза* и *остеолиза*, которое с возрастом смещается в сторону последнего. По мнению **Л.А. Марченковой** (2003), на величину *пиковой костной массы* влияют генетический статус, уровень физической активности и характер питания, в первую очередь, адекватность потребления кальция, витамина D и белка. Скорость потери костной массы потенцируется недостатком половых гормонов (менопауза, гонадэктомия, аменорея, гипогонадизм) и возрастными изменениями — снижением физической активности и ослаблением абсорбции кальция в желудочно-кишечном тракте за счет уменьшения синтеза витамина D. Кроме того, *остеопения* может быть следствием хронических заболеваний (эндокринных, ревматических, гематологических, гастроэнтерологических, нефрологических), алкоголизма или лекарственной терапии, прежде всего, глюкокортикоидной.

Весьма важным моментом в развитии остеопороза является состояние половой функции подростков в период набора ими *пика костной массы*. Так, явный *гипогонадизм* у юношей всегда грозит развитием остеопороза. *Аменорея*, вызванная гипоталамическим гипогонадизмом, ведет к интенсивной потере костной массы.

Факторами риска в отношении остеопороза, по **М.Т. МакДермотту** (2001), **Л.Я. Рожинской** (1999) являются: семейный анамнез (переломы у матери), некоторые фенотипические признаки (блондинки с хрупким телосложением и голубыми глазами, а также представители монголоидной расы поражаются тяжелее, негроиды — реже), позднее менархе (после 15 лет), особенности акушерского анамнеза (более 3 родов или отсутствие родов), ранняя овариэктомия, ановуляция, олиго- и аменорея, курение сигарет, избыточное употребление алкоголя или кофеина, малоподвижный образ жизни, низкое потребление кальция, непереносимость молочных продуктов, избыточное потребление мяса и рыбы, лекарственные препараты (кортикостероиды, левотироксин, противосудорожные средства, гепарин). Так, прием 40 мг преднизолона в течение 5 дней приводит к увеличению экскреции кальция с мочой в 2 раза!

Заболеваниями, предрасполагающими к остеопорозу, являются хронические неврологические, почечные, гастродуоденальные и гепатобилиарные болезни, все нарушения, сопровождаемые мальабсорбцией. Остеопороз в большей мере свойственен подросткам, страдающим инсулинзависимым сахарным диабетом 1-го типа, в то время как при инсулиннезависимом диабете 2-го типа масса кости не изменяется или даже повы-

шается, что связывают с частым наличием у таких больных ожирения, помогающего усилению превращения в периферической жировой ткани *андрогенов* в *эстрогены*.

**В.Е. Каземирский** с соавт. (1988), обеспокоенные чрезмерным распространением *остеопороза* среди подростков Санкт-Петербурга, обследовали группу подростков, у которых причины развития остеопороза выходили за рамки общеизвестных. Выше уже указывалось, что минеральное вещество костей состоит из солей кальция и фосфора, которые входят в состав гидроксилapatита или апатитоподобных структур. Костный апатит отличается от геологического меньшим размером кристаллов и менее совершенным атомным порядком, что придает ему более высокую способность к химическим реакциям и хорошую растворимость. В результате этого кость может быстро и в больших количествах обмениваться минералами с тканевой жидкостью. Для достижения осмотического равновесия потребляемая подростком питьевая вода должна извлекать минеральные вещества из тканевой жидкости и выводить их из организма. Общеизвестно, что неевская (вернее, ладожская) вода считается чрезвычайно «мягкой». По нормативам ВОЗ, минерализация питьевой воды не должна быть ниже 1,5 мг/л, в то время как минерализация воды в водопроводной сети Санкт-Петербурга редко достигает 0,8-1 мг/л. Авторы высказывают обоснованное предположение о возможной роли слишком «мягкой» питьевой воды в возникновении *остеопороза* у подростков Санкт-Петербурга.

Если генетические, нутрициологические и иные факторы, действовавшие в раннем онтогенезе, обусловили *малую пиковую костную массу*, достигнутую к моменту биологического взросления, а процессы, ведущие к ее утрате, напротив, рано приобрели *высокую интенсивность*, то клинически значимый остеопороз формируется рано. В подростковом периоде возможно развитие даже первичного остеопороза (*первичный ювенильный остеопороз*). По **А.П. Крысь-Пугач** и **Т.А. Кинчая-Полищук** (2000), типичный подростковый первичный остеопороз формируется после 14 лет. В более ранних возрастных группах остеопороз (порой, даже врожденный) носит вторичный характер по отношению к ранним первичным заболеваниям, вызвавшим преобладание резорбции костей над их формированием (см. ниже). Ранние формы первичного остеопороза могут составлять до 5-10% всех его случаев. В большинстве случаев первичного остеопороза (около 90%) его развитие происходит относительно медленно и достигает значимых стадий лишь в сенильный период (старческий ос-

теопороз), либо в постменопаузу, когда ослабевает остеогенное действие половых стероидов (постменопаузальный остеопороз).

Так называемая *юношеская форма первичного идиопатического остеопороза* заслуживает специального обсуждения. Это заболевание поражает подростков в препубертатном периоде, причем как мальчиков, так и девочек. Этиология его до сих пор остается неясной. Заболевание проявляется компрессионными переломами одного или нескольких, чаще поясничных, позвонков, реже — переломами длинных трубчатых костей. Переломы возникают даже при легких травмах или при привычных физических нагрузках. При этом никаких биохимических отклонений в сыворотке крови обычно не наблюдается. Однако денситометрия и рентгенография костей выявляют потерю костной массы без нарушения минерализации. Характерно, что *все проявления такого остеопороза исчезают вскоре после начала полового созревания*. Не исключено, что это происходит под влиянием положительного воздействия на кости *половых гормонов*. Однако в активной стадии болезни поражения скелета могут быть причиной инвалидизации подростков. В дифференциальной диагностике прежде всего исключают гипогонадизм, наследственные синдромы и несовершенный остеогенез. Специфической терапии заболевания не существует. При тяжелом поражении скелета требуется ортопедическое лечение. При этом следует помнить, что длительная иммобилизация костей корсетами, гипсовыми повязками и шинами может привести к еще большей потере костной ткани (Гертнер Д., 1999).

Врожденный остеопороз у детей и подростков наблюдается при врожденном нарушении хондро- и остеогенеза: несовершенном остеогенезе, несовершенном хондрогенезе, при почечной остеодистрофии, обусловленной врожденной патологией почек (Крысь-Пугач А.П., Кинчая-Полищук Т.А., 2000).

*Вторичный остеопороз* — полиэтиологический синдром, при котором аналогичные нарушения баланса костеобразования и рассасывания костной ткани развиваются вследствие первичных эндокринных, генетических, метаболических, иммунопатологических и иных заболеваний, лекарственных интоксикаций и других ятрогенных причин и т.д.

Выше приведена схема (рис. 78), отражающая механизмы развития *остеопороза*. Основные закономерности развития заболевания действительны для всех возрастных периодов. Однако значение отдельных факторов определяется конкретными метаболически-

ми особенностями различных индивидов и онтогенетическими периодами.

Особое внимание следует обратить на объективные критерии (*маркеры*), позволяющие оценить интенсивность остеогенеза и резорбции костной ткани — двух процессов, от соотношения которых и зависит формирование костной массы.

*Остеопороз возможен при высоком уровне остеогенеза и еще более интенсивной резорбции (вариант с высоким костным обменом)*. Но в ряде случаев *остеопороза* речь идет о сниженном темпе остеогенеза, не достигающем уровня обычной резорбции — *вариант с низким костным обменом* (Коровина И.А. с соавт., 2002).

В настоящее время важнейшими свидетелями этих процессов считаются показатели остеобластической и остеокластической активности.

#### 1. Показатели остеобластической активности (костного формирования).

— *Остеокальцин* сыворотки крови. *Остеокальцин* — неколлагеновый белок, продукт остеобластов, содержащий полиглутамиловые остатки, связывающие кальций и фиксирующие данный белок к гидроксиапатиту костей (см. выше). Значение данного маркера определяет

- один из самых информативных биохимических показателей формирования кости и скорости ее ремоделирования;
- концентрация *остеокальцина* в сыворотке увеличивается в большинстве случаев, сопровождающихся минерализацией кости.

— *Аминоконцевой пропептид проколлагена I типа*. Данный пептид образуется при формировании остеобластами коллагена I типа из его предшественника. Он представляет собой основную белок фибрилл костного матрикса.

#### 2. Показатели остеокластической активности (костной резорбции).

— *Экскреция оксипролина с мочой*. *Оксипролин* — циклическая аминокислота, представленная в коллагене костей в больших количествах. Усиление экскреции *оксипролина* отражает активизацию процессов резорбции костного вещества.

— *Экскреция свободных пиридиновых поперечно-сшитых соединений коллагена*.

— *Экскреция дезоксипиридинолина (ДПИД или Pyrilink D) и пиридинолина с мочой*. Данные компоненты зрелого коллагена попадают в

плазму крови и мочу только в результате деятельности остеокластов.

— *Тартрат-резистентная кислая фосфатаза* — один из изоферментов, характерный для остеокластов. Во время резорбции кости она подвергается экзоцитозу и присутствует в крови. *Клиника.* Учитывая, что у подростков преобладает по частоте *вторичный остеопороз*, всегда следует помнить о вероятности его развития и о возможном наличии при самой разной патологии и в основном — при эндокринной. В таких случаях клиника остеопоро-за будет завуалирована симптоматикой основного эндокринного заболевания.

Клиническая картина конкретно самого *остеопороза* у подростков в скрытом, латентном, периоде (*стадия остеопении*) характеризуется крайней скудостью симптоматики. Коварство *остеопороза* состоит именно в том, что на ранних стадиях эта патология протекает вообще бессимптомно. Из-за неспецифического характера таких жалоб, как жалобы «на сердце», на общую слабость, на боли в костях и артралгии — подобные пациенты часто трактуются как страдающие так называемой «нейроциркуляторной дистонией кардиального типа». Жалобы определяются локализацией преимущественного поражения костей. Ведущим клиническим проявлением остеопороза чаще всего являются ноющие боли в спине и/или в нижних конечностях, реже — в верхних конечностях. При вынужденном стоянии или сидении спина и нижние конечности могут быстро уставать. Боли усиливаются при физических нагрузках, они могут быть связаны с определенным положением тела или движением. При возникновении переломов боли могут быть очень сильными и требовать введения анальгетиков.

При остеопорозе могут наблюдаться нарушения осанки подростков. Нередко выявляется «округлая» спина, деформации грудной клетки по типу кифосколиоза и выпрямления лордоза. Возможно уменьшение роста. Все это может явиться у подростков причиной тяжелых переживаний и стрессов.

В далеко зашедших случаях наблюдаются переломы тел позвонков, проксимальных отделов бедренных костей и дистального отдела лучевой кости (в типичном месте — перелом Коллиса), но возможны переломы любой локализации, которые возникают даже при незначительных механических воздействиях на кость. *Осложнения.* Возможны выраженные деформации грудной клетки с последующим развитием хронического торако-диафрагмального легочного сердца. Повышается риск инфекционной патологии дыхательной системы, в частности, пневмоний.

При выраженной гипокальциемии может возникать тетания с ларингоспазмом или бронхоспазмом.

Самое грозное осложнение остеопороза — переломы костей с болями, потерей работоспособности и вероятностью ранней инвалидизации. Предупреждение осложнений обеспечивается ранней диагностикой остеопороза.

Передозировка витамина D может приводить к развитию мочекаменной болезни и нефрокальциноза с развитием хронического пиелонефрита и формированием хронической почечной недостаточности.

*Классификация.* Приводим классификацию *остеопороза*, принятую *Российской ассоциацией остеопороза* в 1997 г. с некоторыми дополнениями и изменениями (нами дополнены позиция Б-1-7 — «*остеопороз при нервной анорексии*», позиция Б-1-8 — «*остеопороз при нарушениях лептиновой регуляции*» и исключена из «Других заболеваний и состояний» «*отриэктомия*» как совпадающая с «*гипогонадизмом*», а *остеопороз при нейрогенной анорексии* в силу ее гипоталамического происхождения перенесен в группу эндокринных заболеваний). Курсивом выделены позиции, рассматриваемые в данной книге. Характерная особенность этой классификации — условное выделение первичной формы (включающей и случаи с неясной этиологией), а также вторичных симптоматических форм — свойственна и градациям иных заболеваний с полигенной генетической основой и хроническим пороговым влиянием комплекса факторов внешней среды, выявляющих болезнь (сравним: первичная гипертензия, генуинная эмфизема и ее «патологические» разновидности и т.д.).

## **А. Первичный остеопороз.**

1. Ювенильный остеопороз.
2. Идиопатический остеопороз.
3. Постменопаузальный остеопороз (I тип).
4. Сенильный остеопороз (II тип).

## **Б. Вторичный остеопороз.**

### **I. Заболевания эндокринной системы:**

1. Эндогенный гиперкортицизм (болезнь и синдром Иценко-Кушинга).
2. Тиротоксикоз.
3. Гипогонадизм (включая кастрацию и синдром Шерешевского-Тернера).
4. Гиперпаратироз.
5. Сахарный диабет (инсулинозависимый).
6. Гипопитуитаризм, полигландулярная эндокринная недостаточность.

7. *Нервная анорексия.*
8. *Нарушения лептиновой регуляции.*

II. Ревматические заболевания:

1. Ревматоидный артрит.
2. Системная красная волчанка.
3. Анкилозирующий спондилоартрит.

III. Заболевания органов пищеварения:

1. Состояние после резекции желудка.
2. Мальабсорбция.
3. Хронические заболевания печени.

IV. Заболевания почек:

1. Хроническая почечная недостаточность.
2. Почечный канальцевый ацидоз.
3. Синдром Фанкони.

V. Заболевания крови:

1. Миеломная болезнь Рустицкого-Калера.
2. Талассемия (серповидно-клеточная анемия).
3. Системный мастоцитоз.
4. Лейкозы и лимфомы.

VI. Другие заболевания и состояния:

1. Иммобилизация.
2. Хронические обструктивные заболевания легких.
3. Алкоголизм.
4. Нарушения питания.
5. Трансплантация органов.

VII. Генетические нарушения:

1. Несовершенный остеогенез.
2. Синдром Марфана.
3. Синдром Элерса-Данлоса (несовершенный десмогенез).
4. Гомоцистинурия и лизинурия.

VIII. Медикаменты:

1. *Кортикостероиды.*
2. *Антиконвульсанты.*
3. *Иммунодепрессанты.*
4. *Антагонисты гонадотропного и гонадотропин-рилизинг гормона.*
5. *Антациды, содержащие алюминий (альмагель и др.).*
6. *Препараты тетрациклина.*
7. *Препараты лития.*
8. *Диуретики (фуросемид).*
9. *Препараты фенотиазина.*
10. *Тиреоидные гормоны.*

Применительно к ювенильному возрастному периоду украинскими авторами (**Крысь-Пугач А.П.,**

**Кинчая-Полищук Т.А., 2000)** рекомендуется выделять:

- остеопороз детского возраста (до 12 лет);
  - остеопороз раннего подросткового периода (до 14 лет);
  - собственно ювенильный остеопороз (14-21 год).
- Также указывают врожденный, либо приобретенный характер заболевания.

Различают местный, распространенный и генерализованный остеопороз. Местный остеопороз наблюдается в области очага заболевания. Распространенный остеопороз может охватить кости целой конечности, то есть поражать несколько костей, связанных между собой суставами; такой остеопороз наблюдается при переломах, параличах и пр. Генерализованный остеопороз охватывает кости всего скелета и отмечается при явлениях общего характера—эндокринных заболеваниях, авитаминозе, старости (**Тенчов Г., Хаджибеков Г., 1962**). Целесообразно разграничивать преимущественное поражение трабекулярного вещества и осевого отдела скелета, либо периферического (кортикального вещества и костей конечностей). В подростковом возрасте относительно чаще бывает смешанное трабекулярно-кортикальное поражение.

По характеру костной структуры *остеопороз* бывает диффузный, очаговый, пятнистый, смешанный.

По патогенезу разделяют его на формы с высоким костным обменом и низким костным обменом, что верифицируется по маркерам костеобразования и резорбции кости.

По тяжести *остеопороз* подразделяется на *умеренный остеопороз* (потеря костной массы—до 30%, рентгенологических симптомов нет, Z-критерий ниже возрастной медианы на 2,5-3 стандартных отклонения), *выраженный* (есть рентгенологические признаки, Z-критерий снижен на 3-4,5 стандартных отклонения) и *резко выраженный* (есть жалобы на боли в костях и утомляемость, имеется развернутая рентгеновская картина с зонами Лоозера и патологическими переломами, Z-критерий снижен более чем на 4,5 стандартных отклонения).

*Диагностика.* При физикальном обследовании подростка необходимо измерить его рост, попытаться выявить нарушения осанки, деформации грудной клетки, обратить внимание на возможность наличия кожных складок на боковых поверхностях грудной клетки и на выпячивание живота.

В недавнем прошлом единственным методом оценки качества костей была рентгенография. В настоящее время в ранней диагностике остеопороза, а также остеопении с прогнозированием переломов используются *пери-*

ферическая количественная компьютерная томография костей, гамма- и ультразвуковая денситометрия, радиографическая абсорбциометрия (рентгеновская денситометрия). Используются точечные рентгеновские денситометры и менее точные — веерные. Костная денситометрия является областью медицины, в которой сочетаются методы телеинженерии, физики, количественного анализа, статистики и компьютерных технологий (Чернова Т.О. с соавт., 2001). Развитие остеопороза у подростков можно ориентировочно оценивать по плотности изображения кости на рентгенограммах (Казимирский В.Е. с соавт., 1998). Рентгенологически остеопороз обнаруживается спустя не менее 2-3 недель после наступления заболевания. Для рентгенологического выявления остеопороза необходимо значительное уменьшение содержания кальция и фосфора в костях — 20-30 %. Рентгенологически остеопороз делят на пятнистый (пегий) и равномерный (диффузный). Фактически — это стадии одного и того же процесса — обеднения кости минеральными солями. Пятнистый остеопороз является начальной стадией деминерализации кости (Тенцов Г., Хаджибеков Г., 1962). Рентгенологическими признаками остеопороза являются:

- снижение плотности рентгенологической тени;
- истончение кортикального слоя, подчеркнутость замыкательных пластинок; — картина «гипертрофической атрофии» (исчезновение трабекулярного рисунка, уменьшение или исчезновение поперечной и усиление вертикальной исчерченности тел позвонков);
- рамочная структура позвонка (позвонки кажутся пустотелыми, кортикальные структуры, замыкательные пластинки и передний контур становятся более заметными);
- характерные деформации позвонка (передняя клиновидная, задняя клиновидная, по типу «рыбьих позвонков»);
- часто — нерезко выраженные дегенеративные изменения в виде спондилеза;
- компрессии чаще локализуются в Th<sub>12</sub>, затем — в Th<sub>11</sub>, в последнюю очередь — в L<sub>1</sub>.
- могут определяться признаки кальцификации аорты.

По Смит и Ризеку (1966), рентгенологически выделяют 5 степеней выраженности остеопороза (Белосельский Н.Н., 2000):

- степень 0 — никаких изменений, норма;
- степень 1 — подозрение на уменьшение костной плотности, редуцирование трабекул;

- степень 2 — легкий остеопороз: отчетливое истончение трабекул, подчеркнутость замыкательных пластинок, уменьшение костной плотности;
- степень 3 — умеренный остеопороз: дальнейшая убыль костной плотности, продавленность опорных площадок тел позвонков (двойковогнутость), клиновидная форма одного позвонка;
- степень 4 — тяжелый остеопороз: тяжелая деминерализация, множественные «рыбы» или клиновидные позвонки.

Важным методом подтверждения диагноза метаболических остеопатий является микрорадиоскопия. Она основана на распознавании различных форм костной резорбции в пястных костях. Рентгенограмму кистей снимают в прямой проекции на мелкозернистой (технической) пленке с помощью лучей повышенной жесткости (10 мГй). После проявления рассматривают пястье с помощью 6-8 кратной лупы. При этом можно без труда разграничить эндостальную, интракорткальную и периостальную резорбцию и получить представление об этиологии остеопатии (Франке Ф., Рунге Г., 1995)..

Однако стандартная рентгенография костей недостаточна для точного определения костной массы. Хорошей воспроизводимостью и точностью отличаются недавно разработанные методы, которые могут быть использованы в ранней диагностике остеопороза. К ним относятся *однофотонная абсорбциометрия, двухфотонная абсорбциометрия, компьютерное томографическое сканирование, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA)*. Из этих методов наиболее приемлемой вследствие наибольшей точности, хорошей воспроизводимости и низкой радиационной дозы (что важно при исследовании подростков) является *DEXA* (Рожинская Л.Я. с соавт., 2001; МакДермотт М.Т., 2001). Облучение, которое получает пациент во время обследования — ничтожное и не должно сдерживать врачей от его назначения нуждающимся подросткам.

Самым полезным параметром при исследовании костной массы является *T-критерий* (ВОЗ, 1994). *T-критерий* — это сравнение костной массы подростка с таковой у молодых здоровых субъектов. Этот критерий указывает, на сколько стандартных отклонений минеральная плотность кости у конкретного пациента ниже или выше средних значений для молодых здоровых лиц (*пик костной массы*). Так, *T-критерий* «-2» свидетельствует о том, что у пациента минеральная плотность кости на 2 стандартных отклонения ниже пика костной массы. По *T-критерию* судят, есть ли у пациента остеопороз (Чернова Т.О. с соавт.,

2001; **МакДермотт М.Т., 2001**). Он интерпретируется следующим образом.

*T-критерий* > -1..... *Норма.*  
*T-критерий* между -1 и -2,5 ..... *Остеопения.*  
*T-критерий* < -2,5 ..... *Остеопороз.*

Кроме *T-критерия*, используется *Z-критерий* — сравнение костной массы подростка с возрастной нормой. *Z-критерий* выражается в числах стандартных отклонений ниже или выше возрастной нормы (или в процентах от возрастной нормы). Этот критерий показывает, соответствует ли костная масса подростка его возрасту, и могут ли другие факторы влиять на избыточную потерю костной массы.

Для диагностики гипогонадного и стероидного остеопороза следует прибегать к денситометрии позвонков.

В диагностике остеопороза не утратили своего значения и другие методы.

Так, радиоиммунным или иммуноферментным методами может быть измерен уровень *остеокальцина*.

Концентрация в крови *амино-концевого пропептида коллагена I типа* может быть определена с помощью иммунодиагностических методов. Концентрация *оксипролина* измеряется колориметрически или методом жидкостной хроматографии. Экскреция *кзоксипиридинолина* может быть измерена в утренней порции мочи с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии или с использованием иммунодиагностических методов. Для правильной оценки резорбции кости используется отношение концентраций *дезоксипиридинолина* и *креатинина* в моче. Количество *тарtrat-резистентной кислой фосфатазы*, определенное энзимологическими методами, отражает скорость остеопорозного процесса.

По-прежнему важными в диагностике остеопороза у подростков остаются определение содержания в сыворотке крови *общего и ионизированного кальция, неорганического фосфата, других электролитов, тратгормона, кортизола, половых гормонов, тиреоидных гормонов и ТТГ*. Обязательно определение *щелочной фосфатазы*, особенно *изоферментов ее костной фракции* (**Хан Т., 1999**). *Костная щелочная фосфатаза сыворотки крови* считается идеальным маркером активности *остеобластов*. Деструкцию мукополисахаридов костной матрицы отражают также *сиаловые кислоты*.

**Критерии диагноза.** Доказано, что отставание костного возраста от паспортного более чем на 2 года

является патогномоничным признаком остеопении (**Котова СМ. с соавт., 2000**).

*Остеопороз* верифицируется наличием характерных переломов. Обязательной для верификации диагноза *osteoporosis* является денситометрия. Результаты денситометрического исследования у детей и подростков оцениваются по *Z-критерию* (в % и величинах стандартного отклонения от нормальных значений для данного пола и возраста), а у взрослых — после достижения возраста полной костной зрелости — по *T-критерию* (% и величина стандартного отклонения от пиковой костной массы). Снижение костной плотности на 1 -2,5 стандартных отклонения от нормативов возрастных или пиковых показателей костной массы считают *osteopeny*, а более чем на 2,5 стандартных отклонения — *osteoporosis* (**Коровина Н.А. с соавт., 2002**).

Важны обнаружение повышенного уровня *костной щелочной фосфатазы* и патологические показатели *маркеров остеобластической активности*.

**Дифференциальная диагностика.** У подростков чаще наблюдается *вторичный остеопороз*. Обычно трудно, а во многих случаях — невозможно лишь по рентгенограммам установить причину *генерализованного остеопороза*. Например, *системный остеопороз вследствие ахилии, стеатореи, хронических кишечных заболеваний, заболеваний печени* ничем не отличается от *osteoporosis* при некоторых *эндокринных заболеваниях*, например, при болезни Иценко-Кушинга или при тиротоксикозе. Поэтому рентгеновскую находку *osteoporosis* следует обсуждать, лишь исходя из клиники и лабораторных данных (**Тенчов Г., Хаджибеков Г., 1962**).

Для *osteoporosis* не характерны деформации позвонков выше Th<sub>4</sub>, что подозрительно на метастаз или на спондилит. Также нетипичен равномерно компрессионный позвонок (плоский).

*Увеличенная эндостальная резорбция* костей пясти, обнаруживаемая при *микрорадиоскопии*, характерна для *гипертироза*, а также для физиологической возрастной атрофии.

*Интракортикальная резорбция* костей пясти, выявляемая методом *микрорадиоскопии*, характерна для заболеваний со значительной костной перестройкой, таких как *акромегалия, гиперпаратироз, гипертироз*.

У лиц с *гипертирозом* и *гиперпаратирозом* при *микрорадиоскопии* может наблюдаться даже *субпериостальная костная резорбция*. При *гипертирозе* субпериостальные резорбционные полости вытянутые (туннелевидные), в то время как при *ги-*

*перипаратирозе* резорбционные полости кажутся короче и шире.

Прием супрафизиологических доз тироидных гормонов приводит к более значительному снижению плотности костной ткани (**Некрасова М.Р.** с соавт., 2003).

При сахарном диабете наблюдается преимущественное поражение кортикального вещества кости.

*T-критерий* менее чем -2,5 позволяет поставить диагноз *остеопороза* даже при отсутствии переломов. При отсутствии этих переломов диагноз ставится методом оценки *T-критерия* при измерении костной массы (**МакДермотт М.Т.**, 2001). Однако прежде чем делать заключение том, что сниженная костная масса или перелом являются следствием *остеопороза*, необходимо исключить другие причины низкой костной массы. В качестве причин низкой костной массы необходимо иметь в виду:

- остеопения;
- несовершенный остеогенез;
- гиперпаратироз;
- гипертириоз;
- синдром Иценко-Кушинга;
- множественную миелому (диффузную форму болезни Рустицкого-Калера);
- ревматоидный артрит;
- почечную недостаточность;
- идиопатическую гиперкальциемию. Для исключения этих состояний необходимы:
  - тщательно собранный анамнез;
  - подробное физикальное обследование;
  - клинический анализ крови с определением СОЭ;
  - определение содержания в плазме крови кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, креатинина и тиротропного гормона;
  - определение уровня тестостерона (у лиц мужского пола);
  - определение в суточной моче уровня кальция и креатинина.

Клинические симптомы *ювенильного остеопороза шейного отдела позвоночника* весьма разнообразны, и лидирующие позиции в клинике занимают неврологические проявления: головные боли, головокружения, церебростения, вестибулопатии, мышечные боли. Дегенеративные изменения позвонков и их отростков вызывают раздражение симпатических нервов шеи, что приводит к спазму магистральных артерий и нарастанию дегенеративных процессов. Дегенерация межпозвоночных дисков вызывает патологические изменения в подвижности позвоноч-

ного столба. Некоторое время патологическая подвижность позвонков относительно друг друга нивелируется мышечными усилиями, но со временем развивается функциональная несостоятельность позвоночника, которая сопровождается болевым синдромом (Башкирова И.В. с соавт., 1998).

Множественные спонтанные переломы и деформации трубчатых костей у детей и подростков заставляют заподозрить несовершенный остеогенез. Если такие переломы и деформации сочетаются с голубыми склерами, нарушением развития зубов и с несовершенным остеогенезом в семейном анамнезе, то диагноз несовершенного остеогенеза практически сомнений не вызывает. При этом надо исключить следующие заболевания—хондродисплазию, гипофосфатазию, авитаминоз D, злокачественные новообразования, а также последствия жестокого обращения с детьми и подростками. (Гертнер Д., 1999).

*Исходы заболевания и прогноз.* Прогноз и исходы остеопороза у подростков нередко напрямую связаны с характером основной патологии, его вызывающей (например, миеломная болезнь, системные заболевания соединительной ткани, нервная анорексия и др.).

Переломы тел позвонков приводят к уменьшению роста и переднему кифозу позвоночника. Переломы бедренных костей ведут к повышенной смертности, главным образом, вследствие тромбоэмболии и жировых эмболий. Наибольшему риску возникновения остеопорозных переломов способствуют низкая костная масса и ускоренная потеря массы кости по отношению к исходным показателям (МакДермотт М.Т., 2001). Деформации костей таза у девушек могут явиться причиной затруднений родового процесса в будущем.

Лечение препаратами кальция и витамином D может привести при передозировке последнего к развитию нефрокальциноза и нефролитиаза.

Если вызвавшая *остеопороз* причина быстро исчезает, то восстанавливается нормальная костная структура. При продолжительных процессах полной реставрации костей не происходит, лишь отдельные костные перекладины утолщаются на фоне общей деминерализации кости — *гипертрофический остеопороз* (Тенчов Г., Хаджибеков Г., 1962).

Прогноз *юношеской формы идиопатического остеопороза* более благоприятный.

*Лечение.* Лечение и профилактика *остеопороза* превратились в одну из самых актуальных проблем современной медицины. Первостепенными задачами в лечении *остеопороза* у подростков являются уstra-

нение жалоб и профилактика переломов костей, замедление и даже полное прекращение потери костной массы и нормализация показателей костного метаболизма. Лечение *остеопороза* — серьезная проблема из-за многофакторной природы заболевания, длительного «скрытого» течения, чередования ремиссий и обострений. Оно требует активного участия в лечебном процессе самого больного (Брызгалина СМ. с соавт. (2003)).

По справедливому мнению А.К. Крысь-Пугач и Т.А. Кинчая-Полищук (2000), в лечении подростков с *остеопорозом* необходимо принять во внимание прежде всего *этиологический аспект* (лечение основного заболевания), *патогенетический аспект* (фармакологическая коррекция остеопороза) и *симптоматический аспект* (лечение симптоматики заболевания). Так, при достижении компенсации гипотироза малыми дозами левотироксина отмечается достоверное уменьшение частоты встречаемости *остеопенического синдрома* (Некрасова М.Р. с соавт., 2003).

Диета при *остеопорозе* должна быть сбалансированной по кальцию, фосфору, магнию и белку. По элементарному кальцию суточная его доза должна составлять от 500 до 1000 мг. Главными источниками биологически доступного кальция являются молочные продукты и соки citrusовых с добавкой кальция (Мак-Дермотт М.Т., 2001). Так, в сыре содержится 20 мг на 28 г сыра, в молоке — примерно 300 мг кальция на одну чашку, в йогурте — 350 мг, в соке citrusовых с кальцием — 300 мг на одну чашку. Если потребления кальция недостаточное, то чтобы добиться необходимого его потребления, целесообразно принимать кальциевые добавки. Хорошо добавлять в пищу подростков *карбонат кальция* или *цитрат кальция*, который лучше всасывается. Препараты кальция лучше принимать в вечерние часы в целях подавления увеличения резорбции кости в ночное время.

В периоде обострения подросткам показано назначение *обезболивающих* препаратов — *анальгетиков* и *нестероидных противовоспалительных средств* (*ацетилсалициловая кислота*, *ибупрофен*, *индометацин* и др.), назначение которых требует осторожности в связи с высокой частотой у подростков гастродуоденитов и язвенной болезни. Можно использовать ректальное введение этих препаратов в виде свечей (свечи с *индометацином*, *диклофенаком*, *вольтареном*). Так как боли в спине объясняются также спазмом спинных мышц, то при необходимости в терапию можно включать препараты с миорелаксирующими свойствами (*фенибут*, *бакло-*

*фен*, *мидокалм*). При этом следует помнить, что длительное применение нестероидных анальгетиков усугубляет остеопороз.

Препараты, используемые в лечении *остеопороза*, можно условно разделить на две группы — препараты, которые стимулируют костеобразование, и препараты, которые ингибируют костную резорбцию. К первым относятся *андрогены*, *паратгормон*, *гормон роста* и другие ростовые факторы, а также *флюорид натрия*. Ко вторым — *эстрогены*, *селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов*, *кальцитонин*, а также *биофосфонаты*.

Ингибиторы костной резорбции значительно ее снижают, при этом костеобразование не изменяется. Таким образом, в начале лечения костеобразование превышает резорбцию, за счет чего и растет костная масса. При этом у подростков с *остеопорозом* и *высоким уровнем обмена* нарастание костной массы — выше, так как исходная скорость костеобразования или нормальная, или слегка повышена. Далее, спустя 6-18 месяцев, скорость костеобразования постепенно снижается и уравнивается со скоростью резорбции, что приводит к стабилизации костной массы подростка. Это рассматривается как *транзитное костное ремоделирование*.

В лечении остеопороза широко используется *кальцитонин* — пептидный гормон щитовидной железы. Через опиоидные системы головного мозга *кальцитонин* оказывает также выраженное анальгетическое действие. При выраженных болях в костях *кальцитонин* вводят ежедневно по 100 ЕД в течение 7-10 дней, а затем — по 100 ЕД через день. *Кальцитонин лососа* (*миакальцик*, *кальсинар*, *карил*) во много раз активнее человеческого и выпускается в виде подкожных и внутримышечных инъекций, а также в виде интраназального аэрозоля, при использовании которого обезболивающий эффект проявляется раньше. СМ. Котова с соавт. (2000) считают, что *кальцитонин* (*миакальцик*) нужно применять у подростков при выраженных изменениях скелета. Длительность лечения *кальцитонином* в прерывистом режиме составляет от 2 до 5 лет. Лечение *кальцитонином* целесообразно сочетать с приемом витамина D и препаратов кальция.

Опыт показывает, что стимуляторы костеобразования у большинства подростков способствуют постоянному приросту костной массы. Что касается ингибиторов костной резорбции, то у пациентов с *остеопорозом* и низким уровнем обмена они могут увеличивать костную массу на 0-4 %, а с высоким уровнем обмена — даже на 5-20 %. Уже в первые 6-



18 месяцев лечения костная масса отчетливо нарастает, а затем стабилизируется на постоянном уровне (МакДермотт М.Т., 2001).

В лечении остеопороза в настоящее время широко используются *дифосфонаты* или *бисфосфонаты* (*этидронат натрия*, *алендронат натрия* — производные *памидроновой* и *тилудроновой* кислот). *Алендронат натрия* известен в нашей стране под названием *фосамакс*. Эти препараты подавляют резорбцию костной ткани и вызывают вторичное снижение активности остеобластов. Они вступают в прочную связь с минералами костей и, задерживаясь в них до года, подавляют резорбцию костной ткани. К сожалению, лечение *дифосфонатами* не вызывает обратного развития костных деформаций, хотя значительно облегчает болевые синдромы, обусловленные сдавливанием нервов. В России используется отечественный препарат этой группы — *ксидифон*. *Ксидифон* в сочетании с *витамином D* и *препаратами кальция* можно применять на протяжении нескольких лет. *Дифосфонаты* плохо абсорбируются в кишечнике. Их рекомендуется применять или натощак, или не ранее чем через 2 часа после приема молочных продуктов, минеральных добавок и антацидов.

Усилению образования костной ткани за счет повышения активности и количества остеобластов способствуют *фториды*, в частности, *фторид натрия*, прием которого уплотняет кости, особенно при *стероидном остеопорозе*. К сожалению, при лечении фторидами возникает ряд побочных эффектов — гингивиты, глосситы, диспепсические расстройства, артралгии, несahарный диабет.

Адекватное поступление *витамина D* в организм достигается ежедневным приемом *поливитаминов*, содержащих не менее 400 ЕД *витамина D* (предпочтительнее — *витамина D<sub>3</sub>*, *холекальциферола*), что вполне достаточно для большинства подростков. Следует подчеркнуть, что *при гипокINETическом остеопорозе (при продолжительной обездвиженности) препараты витамина D, кальция и фосфора противопоказаны*, так как они усиливают гиперкальциемию и гиперкальциурию. Употребление продуктов с низким содержанием жиров (следовательно — с низким содержанием жирорастворимых витаминов, в частности, *витамина D*) — это самый безопасный путь увеличения потребления кальция без увеличения риска нефрокальциноза и нефролитиаза.

Наиболее эффективно у детей и подростков, по мнению А.К. Крысь-Пугач и Т.А. Кинчая-Полищук (2000), являются *альфакальцидол* и *остеогенон*, а при

тяжелых формах остеопороза — *микальцик* интраназально.

Усиливают синтез белка в костной ткани и *анаболические стероиды (ретаболил, неробол)*, однако применять их при остеопорозе подростков нужно с осторожностью. Так, у девушек они могут вызывать вирилизацию, нарушения менструального цикла, нарастание массы тела, холестаза. Неосторожное использование *анаболических стероидов* как у юношей, так и у девушек может быть причиной задержки роста.

В терапии *остеопороза при задержке роста* безусловно показано назначение *препаратов гормона роста [нордитропин датской компании «Ново Нордиск А/С»]* в адекватных дозах.

Имеются наблюдения о положительном влиянии на остеопороз *магнитного поля* с максимальным эффектом при сахарном диабете 1-го типа (Некрасова М.Р., с соавт., 2003).

Физические нагрузки у подростков с *остеопорозом* должны быть дозированными. В доклинической стадии остеопороза при наличии минимальных костно-денситометрических отклонений и умеренных биохимических сдвигов возможно назначение массажа с приемами поглаживания.

По показаниям необходимо ношение полужестких корсетов или полукорсетов. Так, компрессионные переломы тел позвонков с болями в спине являются абсолютным показанием к их ношению.

**Профилактика.** Существуют меры первичной и вторичной профилактики остеопороза. В первичной профилактике остеопороза целесообразны следующие не фармакологические методы:

- адекватное поступление в организм подростка кальция (не менее 1000 мг/день);
- адекватное поступление в организм витамина D (не менее 400 ЕД/день);
- адекватная физическая нагрузка (аэробика и силовые упражнения с тяжестями);
- безусловный отказ от курения;
- запрещение употребления алкоголя;
- ограничение употребления кофе до 2 чашек в день и менее;
- профилактика травматических ситуаций (падений).

Мерами вторичной профилактики может служить предупреждение таких факторов риска остеопороза как гипогонадизм, аменорея, ранняя и искусственная менопауза, длительная кортикостероидная терапия бесконтрольное применение тиреоидных гормонов, противосудорожных средств и др.

Своевременное выявление у подростков эндокринной патологии также важно в профилактике остеопоротических изменений костей.

Из лекарственных средств в профилактике остеопороза используют также препараты, ингибирующие костную резорбцию и препараты, стимулирующие образование кости (см. Лечение). Так, в старшем возрасте (например, у женщин во время менопаузы) заместительная терапия *эстрогенами* значительно снижает риск остеопороза, увеличивает костную массу на 4 % и достоверно снижает частоту переломов. Показано, что препарат *алендронат натрия* (дифосфонат второго поколения), который в 700 раз активнее *этидроната натрия*, при назначении таким женщинам в дозе 5 мг/день увеличивает костную массу даже без использования *эстрогенов*. Таким образом, *дифосфонаты* являются существенной альтернативой в менопаузе, когда терапия *эстрогенами* противопоказана (Хан Т., 1999). Эти препараты (например, *ксидифон*) рекомендуются и для профилактики остеопороза у детей и подростков.

Существуют данные о том, что гормональная контрацепция вызывает тенденцию к снижению костной массы в результате возникающей гипострогении, особенно у курящих женщин в возрасте старше 20 лет (Канди Т. с соавт., 1993). Однако единого мнения на этот счет еще нет, и проблема влияния оральных контрацептивов на костную ткань продолжает тщательно анализироваться.

Оптимальные физические нагрузки, полноценное питание и здоровый образ жизни также являются важными факторами профилактики остеопороза (Прилепская В.Н. с соавт., 1998). Важно достаточное пребывание детей и подростков на свежем воздухе и особенно — на солнце.

Профилактика дефицита кальция у подростков даст возможность на 40-45 % снизить частоту болезней опорно-двигательного аппарата у лиц трудоспособного возраста (Баранов А.А., 1999). Соли кальция — основа первичной профилактики остеопороза.

В профилактике остеопенического синдрома у девушек-подростков доказано положительное влияние *Кальция D<sub>3</sub> Никомеда* (Рубашек И.А., Кочеткова Е.А., 2000).

Необходимо повышать информированность населения в понимании проблемы остеопороза, а также оказывать поддержку национальным обществам по остеопорозу, чтобы максимально повысить эффективность их работы. В центре внимания врачей должны быть прежде всего дети и подростки (особенно в пе-

риод их интенсивного роста), беременные и кормящие женщины, у которых особенно велика потребность в кальции.

Обоснована целесообразность всестороннего гормонального обследования детей и подростков, в том числе при отсутствии явных признаков эндокринной патологии (Котова СМ. с соавт, 2000).

*Диспансеризация.* Диспансерная группа у подростков с остеопорозом определяется характером основной патологии, способствующей развитию остеопороза (см. соответствующие разделы книги), а также осложнениями последнего (деформации скелета, переломы). Остеопороз, как и его лечение, могут продолжаться неопределенно долго, иногда — в течение всей жизни подростка (например, при пока не излечимом сахарном диабете).

Необходимо наблюдение эндокринологом и ортопедом, другими специалистами — по показаниям.

Эффективность терапии остеопороза дифосфонатами и кальцитонином оценивают по клинике и с помощью активности щелочной фосфатазы сыворотки крови, которую рекомендуется определять вначале каждые 1-2 месяца, а затем — 1-2 раза в год. При повышении активности щелочной фосфатазы лечение кальцитонином и дифосфонатами возобновляют.

Для оценки эффективности лечения остеопороза также рекомендуется регулярная (каждые 6-12 месяцев) денситометрия с целью определения состояния минеральной плотности костей.

*Вопросы экспертизы.* Группа здоровья при остеопорозе также определяется особенностями первичных эндокринных или других соматических заболеваний (см. соответствующие разделы книги).

Подростки с выявленным остеопорозом должны освобождаться от физкультуры в связи с опасностью возникновения переломов костей при занятиях тяжелыми и травматичными видами спорта (футбол, бокс, борьба, штанга и др.). Показана лечебная гимнастика. ЛФК должна использоваться со строгим соблюдением принципа «ЛФК без боли» и не раньше, чем через 3 месяца от начала лечения.

Так как у подростков основной причиной остеопороза являются различные эндокринные заболевания, вопросы призыва и службы в армии, а также поступления в военно-учебные заведения определяются теми эндокринными заболеваниями, которые явились причиной остеопороза, что освещается в соответствующих разделах настоящей книги.

При наличии у подростков инвалидизирующих переломов экспертные вопросы решаются индивидуально.

## Регуляция синтеза и секреции гормонов островков Лангерганса

Поджелудочная железа человека содержит более 1 млн островков Лангерганса. В свете современных представлений панкреатический островок рассматривается как система контроля внеклеточных концентраций питательных веществ. Основные типы островковых клеток — это  $\alpha$ -или В-клетки (до 70 %),  $\alpha$ - или А-клетки (около 20 %) и  $\delta$ -или D-клетки (5-10 %). Остальные цитотипы встречаются реже и не во всех островках: PP-клетки (до 2 %), D1-клетки, хромоаффинные (менее 1 %). У всех видов животных в островках выявлены гетероклеточные области, в которых А-, В- и D-клетки тесно располагаются, контактируя через разнообразные варианты межклеточных контактов.

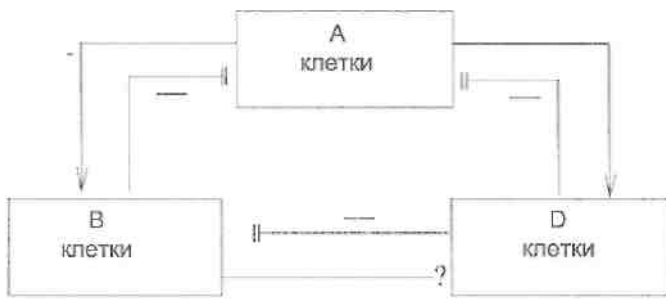


Рис. 79. Схема паракринных взаимодействий островковых клеток. Связи со стрелкой на конце — стимуляция секреции и пролиферации (по Л. Орчи и Р. Унгару, 1975)

По представлениям Л. Орчи и Р. Унгара (1975), паракринные влияния гормонов основных цитотипов сводятся к следующему (рис. 79): в условиях нормы синтетическая и функциональная активность А-клеток контролируется одновременными тормозными влияниями *соматостатина* и *инсулина*; контроль эффективен, если он *бигормонален*. Его бигормональность возможна лишь при интактности структурной организации гетероклеточных зон.

В крови взрослых основного гормона В-клеток — *инсулина* — 0,4-0,8 нг/мл (10-20 мкЕд/мл). В кровь поступает и его неактивный предшественник *проинсулин* (рис. 80) — до 15 % по отношению к *инсулину*, а также фрагмент, отщепляемый при процессинге *инсулина*, *С-пептид* (0,9-3,5 нг/мл). Секреция *инсулина* (рис. 4, выше) и *С-пептида* в кровь стимулируется глюкозой, холинергическими нервами и аминокислотами (лейцин, аргинин), некоторыми *энтериновыми гормонами*, *АКТГ*, препаратами сульфанилмочевины. В норме *in vivo* характерны 2 пика гиперинсулинемии — ранний и поздний (2-10 минут и 10-60 минут) за счет выброса депонированных

продуктов В-клеток и активации их синтеза *de novo* (рис. 81). По В. Кумару с соавт. (1997), синтез *инсулина de novo* активируют лишь глюкоза и холинергические воздействия на островки. Также показано, что повышение секреции *инсулина* наступает до всасывания пищевых субстратов из кишки (нервный механизм «мозговой фазы», его секреции). *Инсулин — единственный гормон, снижающий уровень глюкозы в крови.*

В сыворотке в норме *глюкагона* — гормона А-клеток — 75-150 пг/мл, но лишь 40 % его — активны, остальное — малоактивный «большой глюкагон плазмы» (проглюкагон и внепанкреатический глюкагон из подчелюстной слюнной железы, кишечника и желудка). Секреция глюкагона стабильная и активируется аминокислотами (особенно, аланином и аргинином), но тормозится глюкозой, возрастает при большой физической нагрузке из-за аминокислотемии и нейрогенной стимуляции А-клеток, а также при стрессе. Уровень *глюкагона* повышен при семейной гиперглюкагонемии и при глюкагономе.

Открытый А. Бразо (1973) гипоталамический ингибитор секреции соматотропина — *соматостатин* — гормон D-клеток островков вырабатывается и вне поджелудочной железы: в кишке, в ростральной части перивентрикулярного ядра гипоталамуса и в других отделах мозга, включая даже его кору.

Гормон PP-клеток *панкреатический полипептид* вырабатывается в ответ на глюкозу, белки и физическую нагрузку, стимулирует инсулиногенез и контролирует ряд функций желудочно-кишечного тракта; при инсулинзависимом сахарном диабете (ИЗСД) его секреция несколько возрастает.

В островках выделяется еще ряд пептидных регуляторов: *галанин*, *опиат*, *кортиколиберин*, *интерлейкин-1*, *панкреостатин*, *нейропептид Y*, *кокальцигенин*, *АКТГ-подобный пептид*, *гастрин-рилизинг полипептид*, *вещество P*, *ТТГ*. В основном они высвобождаются пептидергическими нервными окончаниями и нейросекреторными клетками *АПУД-системы*, почему и объединяются в «панкреатические нейропептиды». Они выделяются и в гипоталамусе, где участвуют в регуляции вегетативных функций и нейроэндокринной передаче информации клетками (см. выше). Регулируются островки сигналами нейроэндокринной системы через кровоток и по вегетативным нервам. Наиболее значительным и многообразным физиологическим действием на островки обладают гормоны энтеринотропной системы. Главный стимулятор секреции *инсулина* — *желудочный ингибирующий полипептид (ЖИП)*.

На В-клетках есть рецепторы и части *АКТГ* — *полипептида 19-49* — как кандидата на роль центрального гипоталамического регулятора В-клеток.

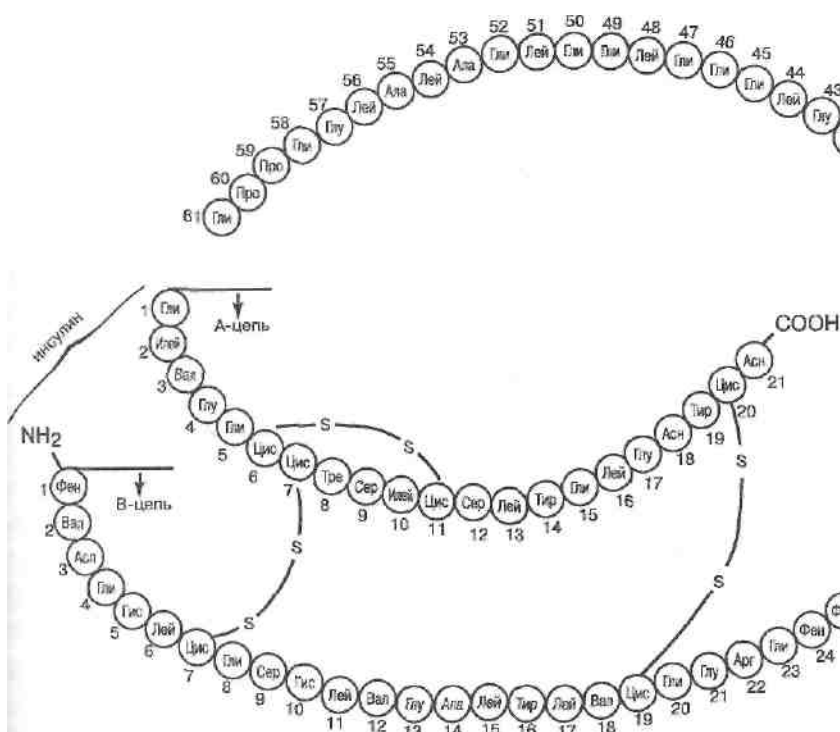


Рис. 80. Структура проинсулина, инсулина и С-пептида (по Н. А. Юдаеву, 1976)

Зависимость различных клеток от *инсулина* неодинакова. Центральная нервная система, надпочечник, гонады, глаза — «инсулинорезистентны» и получают глюкозу из крови без транспортёров, запускаемых *инсулином*. Напротив, скелетные мышцы, липоциты, вся соединительная ткань, клетки крови и иммунной системы — высоко «инсулиночувствительные». Печень, почки, сердце и некоторые другие органы по инсулиночувствительности — промежуточные.

Ранние эффекты *инсулина* опосредованы его действием на поверхностный инсулиновый рецептор (рис. 10), в то же время *инсулин* путем рецепторного эндоцитоза проникает внутрь клетки и далее — в ядро, а его отсроченные и хронические эффекты с трофическим и морфогенетическим действием опосредованы прямым взаимодействием гормонрецепторного комплекса с цис-регуляторными элементами генома.

В инсулиночувствительных клетках есть мощная антисигнальная система, способная уменьшать или блокировать информационные последствия взаимодействия инсулина с его рецептором. Это — вырабатываемый адипоцитами и клетками иммунной системы *ФНОα* (кахексии), который через специфические рецепторы снижает активность тирозиновой протеинкиназы, особенно в мио- и липоцитах. Белок *Rad* из Ras-суперсемейства ГТФаз ингибирует перемещение транспортера глюкозы GluT4, что важно для понимания неоднородности инсулинорезистентности.

*Глюкагон* проявляет эндокринные эффекты в основном в печени. Скелетные мышцы экспрессируют его рецепторы лишь при физических нагрузках. Гормональные его рецепторы присутствуют на липоцитах и в мышце

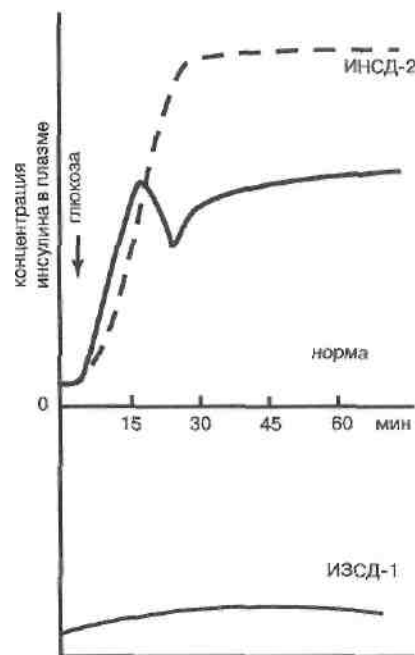


Рис. 81. Ранняя и поздняя фазы инсулинового ответа на нагрузку глюкозой в норме (в середине), при ИЗСД 1-го типа (внизу) и ИНСД 2-го типа (вверху)

сердца. Общее его действие опосредовано через цАМФ-зависимые протеинкиназы, причем под его влиянием возрастает содержание цАМФ в клетках-мишенях. Эффекты *глюкагона* на метаболизм напоминают симпатoadреналовые и по отношению к *инсулину* — зеркальны. *Глюкагон* стимулирует гликогенолиз и глюконеогенез в печени, липолиз и калоригенез — в адипоцитах, оказывает положительный инотропный эффект на сердце. Это — потенциально кетогенный гормон. *Глюкагон* паракринно и через *глюкагоноподобный полипептид кишечника (энтероглюкагон)* — способствует секреции *инсулина* (Шрейбер В., 1987), а на уровне гипоталамуса подавляет аппетит и пищевое поведение, участвуя в лептинзависимых механизмах регуляции массы тела (Джаретт Л., 1996).

*Соматостатин* — мультисистемный ингибитор, тормозит аппетит, моторику желудка, двенадцатиперстной кишки и желчного пузыря, всасывание глюкозы, все пищеварительные функции слюнных желез, желудка, тонкого кишечника, поджелудочной железы, а также выработку других гормонов островка, большинства гормонов энтериневой системы, аденогипофиза и т.д. Он способен, таким образом, пролонгировать усвоение пищи и ее утилизацию. Его ингибиторные эффекты широки и захватывают метаболические и физиологические процессы, к питанию прямо не относящиеся. Он подавляет функции тромбоцитов, снижает основной обмен, ингибирует некоторые электрофизиологические процессы в возбудимых тканях. В гипоталамо-гипофизарном нейросекреторном комплексе *соматостатин* одновременно служит и *пролакто-тиростатином*. Ставится вопрос о влиянии *соматостатина* на механизмы анабиоза.

Функционирующие опухоли поджелудочной железы делят на ортоэндокринные, секретирующие гормоны, свойственные физиологической функции островков Лангерганса, и параэндокринные, выделяющие продукты, островкам не свойственные. К первым относятся *инсулинома*, *глюкагонома*, *соматостатинома*. При этих опухолях тяжело нарушается продукция гормонов островкового аппарата.

## ИНСУЛИНОМА

**Определение.** *Инсулинома* — чаще доброкачественная ортоэндокринная опухоль (апудома) В-клеток островков Лангерганса либо опухоль эктопической локализации, которая автономно от глюкозного контролирующего сигнала производит избыток инсулина, что вызывает гипогликемические состояния.

**Синонимы:** инсулома, органический гиперинсулинизм, органическая гипогликемия, гипогликемическая болезнь, спонтанная гипогликемия, инсулин-секретиру-

ющая апудома, незидиома, незидиобластома, *болезнь Харриса*.

**Распространенность.** Частота инсулиномы — 1:900-1000 вскрытий. При жизни диагностируется редко. У половины больных первичный диагноз не соответствует окончательному. Из всех больных с инсулиномой дети и подростки составляют около 5 %. Девушки болеют чаще юношей.

**Этиология и патогенез.** Этиология *инсулиномы* точно не установлена. Как неоплазия она вызывается соматическими мутациями, и ее причинными факторами служат мутагены.

*Инсулинома* — узел размером от 0,3 до 7 см с локализацией чаще в хвосте поджелудочной железы, под капсулой. Может быть ее эктопическая локализация (кишечные, печеночные и иные *апудомы*). Изредка бывает диффузная гиперплазия В-клеток островков как причина *органического гиперинсулинизма*. Инсулиномы бывают паренхиматозными, фиброзными и смешанными, 10-30 % случаев — малигнизуются (карциномы). *Инсулиномы* — автономные опухоли с гиперпродукцией *инсулина* и его предшественников (*проинсулин*, *C-пептид*) независимо от уровня гликемии.

Ведущее звено в патогенезе — *истинный гиперинсулинизм* с резкой гипогликемией и недостаточным снабжением глюкозой головного мозга, для которого она — основной источник энергии (в мозгу окисляется за 1 час не менее 6 г глюкозы). Ее нехватка вызывает выраженный энергодефицит мозга с клиникой нарушения поляризации плазматических мембран нейронов, что приводит к ряду расстройств нервной системы в определенной последовательности (кора мозга → подкорка → средний мозг → продолговатый мозг) вплоть до гипогликемической комы. Быстрое снижение гликемии активирует контринсулярные гормоны (*адреналин*, *глюкагон*, *кортизон*, *соматостатин*). При этом возникают тревожное состояние, внутренняя дрожь, тахикардия, потливость, общая слабость, преобладают симптомы со стороны головного мозга, не отличающаяся от клиники передозировки *инсулина* при ИЗСД.

*Гипогликемия* — синдром, развивающийся при снижении уровня глюкозы в крови ниже 3,8 мМ/л (80 мг/дл). *Гипогликемия у подростков* — не редкость, в связи с этим приводим о ней подробные сведения. Причиной гипогликемического синдрома могут быть снижение поступления глюкозы в кровь из печени и/или кишечника, повышенное её усвоение тканями и выведение из крови и комбинация этих механизмов. Различают следующие виды гипогликемии.

1. *Инсулиновая* — при наличии у подростка инсулиномы или при лечении подростка с ИЗСД. Этому способствуют пропуск приема пищи, передозировка инсулина или чрезмерные физические нагрузки (например, ходьба на лыжах, игра в футбол), что усиливает поглощение глюкозы мышцами. Иногда используют введение избыточных доз инсулина с суицидной целью. У подростков-медсестёр описан *ятрогенный гиперинсулинизм* в результате *тайного введения инсулина*.

Патогенез неожиданной гипогликемии у прежде компенсированного больного подростка с ИЗСД не столь прост. При ИЗСД из-за автономной нейропатии, нарушающей продукцию контринсулярных гормонов, со временем «ослабляется» способность выделять глюкагон и катехоламины при легких гипогликемиях. Из-за этого компенсация гипогликемии запаздывает. Постепенно вследствие диабетической микроангиопатии портальной системы гипофиза формируется вторичный гипопитуитаризм, ослабляющий ответ на гипогликемию. Так как ранние симптомы гипогликемии (раздражительность, дисфория, сердцебиение, потливость) связаны с гиперadreналиемией, недостаточная мощность контринсулярного ответа может привести к отсутствию указанных предвестников и к внезапности тяжелой гипогликемии. Другая причина неожиданных гипогликемий при ИЗСД — диабетический гломеруло склероз с хронической почечной недостаточностью и удлинением времени циркуляции инсулина — *феномен Зуброды-Дана* (см. ниже).

Недавно при патокинезе ИЗСД в полной мере оценены возможности идиотип-антиидиотипических взаимодействий. Инсулинотерапия вызывает образование антиинсулиновых антител, что заставляет повышать дозу гормона. Но эти антитела вызывают продукцию аутоантиидиотипических иммуноглобулинов против эпитопов активного центра антител к инсулину. Некоторые антитела второго порядка воспроизводят взаимодействие инсулина с его рецептором и служат «приблизительной иммунологической копией» гормона. Активация рецептора такими аутоанти-идиотипическими иммуноглобулинами может вызвать гипогликемию даже у больного, соблюдающего все рекомендации врача. Эти механизмы играют роль в патогенезе так называемого «лабильного диабета». Если ИЗСД — часть аутоиммунной полиэндокринопатии, то тогда гипогликемии способствует недостаточность коры надпочечников с гипокортицизмом.

2. *Гипогликемия* возникает также от *недостаточности контринсулярных гормонов*. Наиболее типична тенденция к гипогликемии в промежутках между

приёмами пищи, вызывающая непереносимость голода. Часто так проявляется гипопитуитаризм, так как при нем снижается продукция практически всех тропных гормонов гипофиза и секретов зависящих от них периферических желез, а также других многочисленных гормонов (например, *глюкагона*), являющихся контринсулярными регуляторами. Поэтому гипогликемия сопровождается гипокортицизмом, гипотироз, острую недостаточность мозгового вещества надпочечников.

Выброс контринсулярных гормонов в ответ на гипогликемию («рикошетная» гипергликемия в течение 8-24 часов после эпизода гипогликемии), описанный М.Сомоджи (1939), чаще наблюдается у детей и подростков и получил название *феномена Сомоджи*. *Феномен Сомоджи* отличается от так называемого «*рассветного феномена*», который выражается в повышении уровня глюкозы и потребности в инсулине в ранние утренние часы вследствие ночного пика выброса *соматотропина*.

Люди с неконтролируемыми вспышками раздражения на голодный желудок знакомы каждому из нас. Такие индивиды являются объектом добродушных насмешек в юмористических рассказах о мужьях, возвращающихся с работы в плохом настроении. Однако кроме сакраментальной фразы о том, что «путь к сердцу мужчины лежит через его желудок», подобные симптомы должны подсказывать профессионалу-медику, что у пациента возможно латентное снижение функциональных резервов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Не случайно к подобному поведению склонны жертвы хронического стресса.

3. *Гипогликемия от недостаточного расщепления гликогена* характерна для гликогенозов и для агликогеноза. К этой же группе относят гипогликемию при печеночной недостаточности. У лиц с алкогольной гепатопатией малые запасы гликогена в печени могут вызывать тяжелые гипогликемии, если прием алкоголя не сопровождается адекватным приемом углеводов («закуской»).

4. *Алиментарная гипогликемия* сопровождается общим и углеводное голодание. Сюда же относят эндогенное углеводное голодание при кишечной и энзимопатической мальабсорбции углеводов. Транзиторная *гипогликемия новорожденных* — переходное состояние смешанного генеза, связанное как с алиментарным фактором, так и с относительной незрелостью печеночных механизмов мобилизации глюкозы.

5. *Гипогликемия* как следствие гипергликозурии бывает при отравлении монойодацетатом и флоридзином. Эти яды нарушают не только ренальную реабсорбцию, но и кишечное всасывание глюкозы.

6. Описаны аутоиммунные формы гипогликемии, связанные с инсулиномиметическим действием аутоантител к инсулиновым рецепторам.

Гипогликемия независимо от причин приводит к типовым последствиям.

Гипогликемия на уровне до 3 мМ/л (50-70 мг/дл) вызывает нервозность, тремор, потливость, тревогу, чувство голода и гиперсекрецию глюкагона и катехоламинов. В чистом виде это — классический стрессор. Далее следуют притупление чувствительности, дезориентация и галлюцинации. Если уровень глюкозы не нормализуется, то при гликемии в 3-2,5 мМ/л (30-50 мг/дл) ограничение продукции АТФ в нейронах ведёт к снижению активности калий-натриевого и кальций-магниевого насосов, к утрате ионных градиентов, деполяризации клеток мозга, к клоническим судорогам (имеющим определённое компенсаторное значение из-за гликогенолиза в мышцах и усиления поставки лактата в реакции глюконеогенеза). С углублением гипогликемии сознание утрачивается не сразу. Часто лица с гипогликемией совершают сложные автоматические или связанные с волевой установкой действия, не вполне отдавая себе отчёт в содеянном. При этом типичны случаи ложной диагностики. Так, гипогликемию у подростков и взрослых обычно принимают за алкогольное опьянение. Это является банальным поводом для помещения их в вытрезители, что без надлежащей экстренной помощи (внутривенного введения глюкозы) может приводить к тяжёлым последствиям, так как прогрессирование энергодефицита мозга приводит к гипогликемической коме. В судебно-медицинской практике зафиксированы случаи, когда больные с ИЗСД в состоянии гипогликемии совершали противоправные действия, квалифицировавшиеся как хулиганство или иное уголовное преступление, но освобождались от уголовной ответственности как не полностью вменяемые в момент их совершения.

Подробные сведения о патогенезе и клинике гиперинсулинизма содержатся в монографии Н. А. Майстренко (2004) «Органический гиперинсулинизм».

**Клиника.** Глюкагонома у подростка проявляется в виде спонтанных гипогликемий, которые провоцируются такими факторами, как физическое перенапряжение, воздержание от приема сладостей или, наоборот, их активное потребление, стимулирующее инсулиногенез, длительное голодание, предменструальный период (относительный избыток эстрогенов приводит к диспропорции продукции инсулина и его антагониста — глюкагона).

Подростки жалуются на частые, нередко сильные головные боли типа мигрени, чувство голода, двоение в глазах, онемение губ или больших пальцев рук и ног, иногда — на ночной энурез, прибавку веса или, реже, на по-

худание. Приступы чаще бывают по утрам, после ночного голодания. Подростки просыпаются оглушенными, дезориентированными, плохо соображают, на вопросы отвечают невпопад, могут дрожать и покрываться холодным потом. Иногда их вообще трудно добудиться. Приступы голода приводят к перееданию углеводов и к ожирению, а ожирение способствует гиперинсулинизму, в результате чего возникает патологический замкнутый круг.

Поведение подростков бывает бессознательным и напоминает наркотическое или алкогольное опьянение (дурашливость, агрессивность, драчливость, кривляние, сквернословие; в любой обстановке они могут спонтанно запеть, залаять, затанцевать, отбить чечетку и пр.). Бывают и общее угнетение, заторможенность, зевота, сонливость. Возможны эпизоды бродяжничества: подростки уходят куда глаза глядят. Позже они не помнят, как там оказались.

При тяжелой гипогликемии развиваются клонические судороги, как при эпилепсии, гиперкинезы по типу хореи на фоне обильной вегетативной симптоматики. При глубокой коме возникают недержание кала и мочи, патологические рефлексы Бабинского, Россолимо, орального автоматизма.

После приступов гипогликемии подростки с инсулиновой обычно ничего не помнят вследствие ретроградной амнезии.

**Осложнения.** Тяжкое осложнение инсулиномы — гипогликемическая кома с непредсказуемыми последствиями (снижение интеллекта, памяти, полная амнезия, паркинсонизм). Возможен летальный исход (отек мозга). В последующем у подростков может постепенно развиваться гипогликемическая энцефалопатия с потерей умений и навыков, со значительным отставанием в учебе, общей деградацией. Может развиваться гипогликемический полиневрит.

Постоянное чувство голода может привести к истинной булимии с ожирением, тем более что инсулин — липогенетический гормон, но бывает и истощение центрального генеза.

**Классификация.** Различают *органический гиперинсулинизм* (инсулинома) и *функциональный* (при ряде патологических состояний). В *органическом гиперинсулинизме* выделяют периоды: предвестников или первого приступа, компенсации, субкомпенсации и декомпенсации. Их продолжительность варьирует. Течение может быть галопирующим, с более или менее продолжительными промежутками времени между эпизодами гипогликемии, и латентным (с продолжительным периодом предвестников).

**Диагностика.** Диагностика *инсулиномы* трудна из-за обилия нервно-психических симптомов, но она об-

легчается, если не забывать о возможности существования данной патологии как причины гипогликемии.

При истинном гиперинсулинизме имеется классическая триада Уиппла — нейropsychические приступы с потерей сознания натошак, падение уровня глюкозы в крови ниже 2,75 мМ/л, купирование приступов внутривенным введением или пероральным приемом глюкозы или сладостей. В моче уровень глюкозы, как правило, не определяется.

Чаще бросается в глаза ожирение подростка, реже — истощение.

Почти всегда наблюдаются странности в поведении (повышенная возбудимость или, напротив, заторможенность). Важно выяснить, как подросток ведет себя дома, когда у него возникают эпизоды неадекватного поведения (после сна, натошак или после еды, особенно сладкой, по поводу или без повода, какую пищу он предпочитает, злоупотребляет ли углеводами).

Патогномоничный признак болезни — снижение уровня глюкозы в крови, особенно во время приступа судорог или при странном поведении. Важно — устранение всех симптомов после приема сладкого.

Принято исследование уровня проинсулина, инсулина и С-пептида в крови, но их повышение обнаруживается не в каждом случае болезни. Более показательным отношением уровня инсулина (в мкЕД/мл) к уровню глюкозы крови (в мг/дл), которое при инсулиноме всегда выше 0,4.

Малые размеры опухоли не позволяют ее пальпировать, поэтому при подозрении на инсулиному необходимы лучевые и иные методы визуализации поджелудочной железы и других объектов брюшной полости (УЗИ, КТ, МРТ, ангиография поджелудочной железы, сканирование с <sup>75</sup>Se-метионином).

На ЭЭГ во время эпизода гипогликемии может исчезать а-ритм, появляются 0-и А-волны, напоминающие эпилепсию или гипопаратироз. После приступа гипогликемии ЭЭГ нормализуется.

В диагностике инсулиномы важна проба с голоданием, которую проводят обязательно в стационаре из-за опасности развития гипогликемической комы. Для этого после обеда в течение 72 часов каждые 3 часа исследуют уровень гликемии. Обычно приступ возникает через 12-16 часов полного голодания. Если в течение 3 суток глюкоза крови не падает до патологических цифр, пробу считают отрицательной. При возникновении гипогликемии целесообразно взять кровь на инсулин и записать ЭЭГ, после чего как можно скорее вывести больного из состояния гипогликемии.

Используют также пробу с нагрузкой толбутамидом (1,0 г внутривенно) или лейцином (200 мг на кг

массы тела внутрь или внутривенно). При этом у больных инсулиномой часто отмечается высокий уровень инсулина крови. Если уровень гликемии через 20-30 минут снизится более чем на 50 %, то это подозрительно на органический гиперинсулинизм. При исходной гликемии ниже 2,3 мМ/л проба противопоказана из-за опасности развития инсулинового шока.

Иногда прибегают к пробной лапаротомии с ревизией поджелудочной железы. Описаны случаи, когда аденому выявляли лишь после третьей операции (оккультные формы). В целом комплексная диагностика дает положительный результат в 80-95 % случаев инсулиномы.

**Критерии диагноза.** Наличие триады Уиппла, повышение в крови во время приступов гипогликемии уровня проинсулина, инсулина и особенно С-пептида, определение коэффициента отношения уровня инсулина к уровню глюкозы (0,4 и выше), лучевые методы диагностики поджелудочной железы, положительная проба с голоданием, эффект от внутривенного введения глюкозы делают диагноз инсулиномы весьма вероятным.

**Пример диагноза.** Инсулинома хвоста поджелудочной железы. Пароксизмальная гипогликемия по типу прекомы от ... числа. Алиментарное ожирение II степени.

**Дифференциальный диагноз.** Заболевания дифференцируют с функциональным гиперинсулинизмом, то есть с иными причинами гипогликемии, возникающих от внепанкреатических причин, а также с такими синдромосходными заболеваниями, как органические поражения головного мозга, эпилепсия, гипопаратироз и феохромоцитома.

При органических поражениях центральной нервной системы отсутствует зависимость приступов от голодания, уровни глюкозы, инсулина и С-пептида в крови — нормальные.

Больные инсулиномой часто безуспешно лечатся от мнимой эпилепсии, их могут принимать за алкоголиков, наркоманов или токсикоманов, неврастеников. При инсулиноме судороги обычно длительные (иногда часами), сопровождаются гиперкинезами, хореоподобными подергиваниями, обилием вегетативных симптомов, не купируются обычными противосудорожными средствами, но всегда устраняются внутривенным введением глюкозы. При истинной эпилепсии уровень глюкозы в крови не снижается.

В дифференциальной диагностике инсулиномы с гипопаратирозом в момент приступа важно определение уровней общего и ионизированного кальция, которые при гипопаратирозе всегда снижены, а в межприступных периодах выражены пробы на повышенную нервно-мышечную возбудимость.



В начальной стадии *инсулиннезависимого сахарного диабета 2-го типа*, часто сочетающегося с ожирением, могут быть гипогликемии, но при этом, несмотря на высокие уровни С-пептида и инсулина, наблюдаются эпизоды гипергликемии, важен семейный диабетический анамнез.

При *ятрогенном гиперинсулизме* симптомы гипогликемии нарастают быстро, уровень глюкозы падает до 2 мМ/л и ниже, в крови — высокий уровень инсулина при низком С-пептиде, можно выявить следы инъекции инсулина на коже.

При *гиперинсулизме* бывают эпизоды *артериальной гипертензии*, что в сочетании с вегетативными расстройствами очень напоминает *феохромоцитому*, однако при *феохромоцитоме* повышение давления крови более значительное, а в крови всегда гипергликемия.

При *почечном диабете* может быть гипогликемия с головными болями, слабостью, но при этом всегда — глюкозурия, не бывающая при инсулиноме.

Гипогликемию могут вызывать *различные опухоли и их метастазы* (более 1-2 кг весом), которые ассимилируют для своего роста много глюкозы.

*Функциональный гиперинсулизм* бывает при *хронических гепатитах* и *циррозах печени*, при *беременности* и *лактации*, при повышенной врожденной чувствительности к *L-лейцину* и *изолейцину* (*синдром Мак-Куори*).

Некоторые опухоли (*рак бронха*, разные *анудомы*) могут продуцировать *инсулин*. Случайно выявленная опухоль поджелудочной железы во время УЗИ может оказаться *гастроинмой*, которая вызывает язвенную болезнь с выраженным болевым и диспепсическим симптомами, но без спонтанных гипогликемий (*синдром Золлингер-Эллисона*).

**Исходы заболевания и прогноз.** При ранней диагностике и своевременной успешной операции прогноз инсулиномы благоприятный, но при удалении аденомы может быть летальный исход, достигающий 5-6 %. Без операции прогноз во всех случаях плохой не только из-за гипогликемии со структурными изменениями мозга (чаще — после третьей комы и последующих), но и при малигнизации инсулиномы с метастазированием. При удачной операции возможны полная обратимость церебральных расстройств и нормализация ЭЭГ. Рецидивы опухоли после операции крайне редки. Изредка после нее возникают расстройства психики, желудочно-кишечные кровотечения, вторичный (панкреатический) сахарный диабет.

Повторяющиеся гипогликемические коматозные состояния со временем приводят к энцефалопатии с изменением личности.

**Лечение.** При инсулиноме назначают белково-жировую диету с дробным питанием, исключая богатые лейцином продукты (яйца, рыбу, молочные продукты, макаронные изделия, рис, горох, орехи). *Запрещаются сладости.*

Радикальное лечение инсулиномы — хирургическое, которое должен проводить опытный хирург-эндокринолог.

При отказе больных подростков и их родителей от операции, а также при тяжелой сопутствующей патологии необходима постоянная консервативная терапия, смысл которой — предупреждать или купировать приступы гипогликемии.

Гипогликемию с потерей сознания лучше всего купировать *глюкагоном*. *Глюкагон* нужно вводить с 5 % глюкозой каждые 2 часа по 1-2 мл внутривенно или внутримышечно, что через 5-20 минут проясняет сознание подростка.

В отсутствие *глюкагона* при гипогликемическом приступе *внутривенно вводят 40 % раствор глюкозы (40-100 мл)*, не более, во избежание осмотических нарушений. При отсутствии эффекта *повторно вводят 50 мл той же глюкозы*. Если сознание не проясняется, то переходят на *внутривенное капельное введение 5 % раствора глюкозы*. Повышает эффект одновременное введение *глюкокортикоидов (преднизолон, гидрокортизон)* из расчета 1 мг на 1 кг массы тела 3-4 раза в сутки.

Для профилактики отека мозга внутривенно вводят *25 % раствор сульфата магния* или *15-20 % раствор маннитола (0,5-1 г на 1 кг массы тела)*. По показаниям вводят *сердечные средства, кокарбоксилазу, аскорбиновую кислоту*.

Введение *нор адреналина, глюкагона* или *глюкокортикоидов* в межприступном периоде не используют из-за возможных осложнений.

Из лекарств наиболее эффективен препарат из группы бензотиазидов — *гиперстат (диазоксид, прогликем)* по 50-100 мг 3-4 раза в сутки, который *тормозит секрецию инсулина*. Его можно применять годами, периодически назначая салуретики, так как *гиперстат* задерживает натрий и воду.

Иногда при гиперинсулизме помогает *дифенин* (по 400 мг в сутки), стабилизирующий гликемию.

При малигнизации инсулиномы и ее метастазах хороший эффект дает *стрептозотоцин*.

**Профилактика.** Профилактика инсулином, как и всех опухолей, проблематична. Гиперфункцию В-клеток островков Лангерганса можно в известной степени предупредить запретом на злоупотребление сладостями.

**Диспансеризация.** Диспансерная группа — Д-3.

Подростки даже после удаления инсулиномы *должны постоянно наблюдаться эндокринологом* (не реже 1 раза в квартал) с исследованием уровней глюкозы, *инсулина* или *C-пептида* в крови, а также с УЗИ органов брюшной полости. По показаниям подростки наблюдаются психоневрологом. При успешной операции через 2 года показано снятие таких подростков с диспансерного учета.

Больных подростков нужно научить распознаванию надвигающихся приступов гипогликемии и методам их профилактики. Они постоянно должны носить с собой некоторый запас углеводов (конфеты, кусочки сахара, печенье).

**Вопросы экспертизы.** Группа здоровья — 5.

Как провокаторы гипогликемии запрещаются физкультура и спорт. Школьники с инсулиномой освобождаются от переводных и выпускных экзаменов, которые могут спровоцировать гипогликемию.

Вопрос о профпригодности таких подростков решается индивидуально в зависимости от частоты приступов и наличия неврологической патологии.

Учитывая склонность подростков с инсулиномой к злоупотреблению углеводами, их профессия не должна быть связана с доступом к сладостям (кондитерские фабрики, бакалейные магазины, предприятия общественного питания и пр.).

Юноши с инсулиномой не подлежат службе в армии и не годны к приему в военные учебные заведения. После операции им дается отсрочка от призыва на 6 месяцев с дальнейшим переосвидетельствованием.

## ГЛЮКАГОНОМА

**Определение.** Глюкагонома — опухоль (апудома) островков Лангерганса или эктопической локализации, секретирующая избыточное количество *глюкагона* с развитием синдрома, включающего нарушение толерантности к углеводам вплоть до явного сахарного диабета, дерматит, малокровие, диарею и похудание.

**Синонимы:** глюкагонома-синдром.

**Распространенность.** Глюкагонома встречается очень редко, чаще у женщин. Описано около 200 случаев заболевания. Самый молодой возраст больной был 18 лет, в возрасте до 30 лет описано 4 больных. 85 % лиц с глюкагономой — старше 50 лет (**Антонов А.В.**, 1996).

**Этиология и патогенез.** Впервые гистоморфологически доказанный случай глюкагономы был описан лишь в 1966 году (**МакГаврен М.Г.** с соавт.), хотя первое упоминание о заболевании появилось в 1942 году и принадлежит **В.С. Бекеру** с соавт.

Этиология заболевания неизвестна. Играть роль мутагены, вызывающие соматические мутации и кло-

нальный неопластический процесс А-клеток островков Лангерганса. Опухоль может быть частью MEN-синдрома I типа. Описана наследственная семейная неопухолевая глюкагономия.

В типичных случаях глюкагонома — заболевание, обусловленное повышенной продукцией *глюкагона* аденомой поджелудочной железы.

Глюкагонома относится к ортоэндокринным опухолям поджелудочной железы. Первичная опухоль, как правило, — одиночная, солидная и достаточно крупная апудома. Формы может быть сферической и неправильной. Достигает размеров от 4 до 20 см в диаметре и может захватывать всю поджелудочную железу. Размер А-клеток в опухоли обычно больше, чем в нормальной железе. Вес — до 50–100 г. Располагается чаще в хвосте поджелудочной железы, но могут быть и эктопические ее локализации. Растет глюкагонома медленно.

Продукция *глюкагона* значительно нарастает во время стресса. Его секреция стимулируется *катехоламинами*, *СТГ*, *АКТГ* и *кортизолом*. Секреция *глюкагона* стимулируется некоторыми аминокислотами, в частности, аргинином, аланином, а также норадреналином. Свободные жирные кислоты продукцию *глюкагона* ингибируют. В фармакологических дозах он демонстрирует инотропный эффект на сердце, усиливает желудочную и дуоденальную перистальтику, расслабляет сфинктер Одди. В норме *глюкагон* выступает двояко — как антагонист и как стимулятор секреции *инсулина*. Поэтому часто одновременно с *гиперглюкагономией* обнаруживаются *гиперинсулинемия* и *гипергастринемия*.

У здоровых лиц нормальный уровень *глюкагона* в сыворотке не должен превышать 0,05–0,2 нг/мл, при семейной наследственной неопухолевой гиперглюкагономии он умеренно повышен, но только при глюкагономе может в десятки и сотни раз (до 96 нг/мл!) превышать норму. Проявляется патологическое воздействие гиперглюкагономии на гомеостаз глюкозы, на секрецию *инсулина*, усиливаются липолитические процессы, гликогенолитическое воздействие (в печени, но не в мышцах!), влияние на пищевое поведение.

В результате у подавляющего большинства больных обнаруживается *симптоматический вторичный сахарный диабет* или *нарушения толерантности к глюкозе*, выявляемые лишь при глюкозо-толерантном тесте. Сахарный диабет при глюкагономе протекает чаще легко, не дает диабетических микроангиопатий сетчатки глаз и почек, возможно, благодаря стимулированному глюкагоном гиперинсулинизму. По-видимому, последнее является и причиной того, что у больных с глюкагономой практически никогда не бывает кето-

ацидоза. Но и гипогликемии у них также не бывает. Кроме этого, *глюкагон* мобилизует липолиз и повышает содержание жирных кислот. Поэтому только около 25% больных глюкагономой нуждаются в инсулине.

Постоянно повышенный уровень *глюкагона* в крови приводит в организме к усилению катаболических процессов и к ускорению распада белков и аминокислот, в результате чего наблюдается диспротеинемия (гипоальбуминемия) и гипоаминоацидемия. Вследствие выраженных катаболических процессов из-за гиперглюкагонемии возникает нарушение аминокислотного и белкового обмена также в соматическом секторе, включая тканевые структуры кожи. Итогом этого является *глюкагонемический дерматит (эритема)*, напоминающий псориаз. Особенность глюкагонного дерматита - полиморфизм. Гистологически выявляются некроз и лизис с пузырьчатым отслоением эпидермиса. Дерма практически не изменяется или незначительно отекает и инфильтрируется гистио-моноцитарными элементами. Эритема имеет тенденцию к распространению. Это послужило поводом именовать ее *некротической мигрирующей эритемой*. Фокусы могут сливаться в обширные зоны поражения.

Более чем у половины больных с глюкагономой возникает поражение слизистых оболочек — *глоссит, стоматит, гингивит*.

Характерно для глюкагономы постепенное развитие *нормохромной анемии* с падением гематокрита при незначительном снижении железа в сыворотке. При этом витамин B<sub>12</sub> и фолиевая кислота сохраняются на нормальном уровне, усвоению которых способствует, по-видимому, достаточная под воздействием избытка Gastrin продукция желудочного сока и фактора Касла.

Иногда возникают *диспепсические явления в виде поносов (стеаторея)*.

У 9-10 % больных с глюкагономой возникают эпизоды *тромбозов и тромбоэмболии*, патомеханизм которых не вполне ясен. Возможно, они являются следствием малигнизации глюкагономы, так как злокачественным новообразованиям вообще свойственна гиперкоагуляция крови.

**Клиника.** Больные с глюкагономой могут жаловаться на общую слабость, похудание. Потеря веса может достигать 20-25 кг за полгода. Снижение массы тела происходит в среднем на 20-25 % от ее исходной величины.

Возникают жалобы на головокружение, одышку, боли в животе, тошноту и рвоту, неустойчивый стул (до изнуряющих поносов). Анорексии не бывает. Иногда больных беспокоят жажда, сухость во рту и полиурия, зуд половых органов. Могут возникать вульвовагинит, баланит или баланопостит. Больных могут беспокоить

расстройства координации (атаксия) и двигательные нарушения. Иногда нарушается речь в виде дизартрии. Могут быть нарушения зрения.

Но ведущими остаются жалобы на кожные высыпания. Некоторые больные с глюкагономой годами (до 20 лет!) безуспешно лечатся у дерматолога.

Кожа чаще анемичная, бледная, так как падают сывороточное железо, гемоглобин и гематокрит. На коже возникает характерный дерматит в виде пятнистой эритемы, чаще — на нижних конечностях, в паховых областях, в промежности, вокруг ануса, в нижней части живота, но эритема может быть и другой локализации. Обычно эритема начинается с пятна или с группы пятен. Затем на этих местах появляются папулы, а после - везикулы. Везикулы вскрываются, образуя корки изъязвления. Далее в центральной части эритемы наступает затихание процесса и гиперпигментация, что придает коже пятнистость. Очаги могут иметь вид кольца. Весь цикл длится от одной до двух недель. Чаще поражаются места повышенного давления и трения одеждой. Кожные проявления могут иметь цикличность течения. Нередко на кожные проявления наслаивается инфекция в виде стафило- или стрептодермии, кандидоза. Наблюдаются истончение волос и изменение ногтей.

В области губ и углов рта почти всегда обнаруживается хейлит. Язык обычно большой, сочный, болезненный, иногда липкий, сосочки его сглажены — лакированный язык (глоссит). Имеются непостоянные признаки гингивита и стоматита. При обследовании могут выявляться гастродуоденит или язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (из-за избытка *Gastrin*).

Сосудистых поражений обычно не бывает. Но периодически могут возникать тромбозы и эмболии.

В связи с нарушением толерантности к глюкозе нередко развивается восходящая инфекция мочевых путей.

Иногда наблюдаются нервно-психические расстройства вплоть до легкой деменции. Может наблюдаться повышение сухожильных рефлексов. До выраженной энцефалопатии дело обычно не доходит.

**Осложнения.** Самое грозное осложнение глюкагономы — ее *малигнизация с метастазированием*. При этом может развиваться выраженное истощение при хорошем аппетите. Вообще похудание обычно преследует до 80 % больных глюкагономой.

Более чем у половины больных развивается выраженная *нормохромная анемия* с характерным снижением гемоглобина (до 60 г/л) и гематокрита (до 26 %).

Возникает *явная или скрытая гипергликемия*. Легкое нарушение толерантности к углеводам может прогрессировать и перерасти в потребность в экзогенном инсулине. Появляется склонность к инфекциям.

*Некротическая эритема* может осложняться присоединяющимися инфекционными поражениями кожи.

Возможно развитие *дуоденальной язвы* с типичными осложнениями (кровотечение).

Иногда возникают *неврологические расстройства* в виде нарушений статики, атрофии зрительного нерва. **Классификация.** Глюкагонома бывает доброкачественной и злокачественной (малигнизированной). Локализация глюкагономы может быть типичной (поджелудочная железа) и экстрапеченочной.

**Диагностика.** Основное в диагностике глюкагономы — радиоиммунологическое или иммуноферментное определение в плазме крови уровня глюкагона, который может значительно (в десятки раз) превышать нормальные показатели. При глюкагономе обычно выявляются *гипохолестеринемия, гипоаминоацидемия* (в сыворотке крови особенно снижается содержание аланина и глутамина), гипопроотеинемия с гипоальбуминемией. Важным признаком глюкагономы у больного подростка является *мигрирующая некротическая эритема*.

Другие важный признак — *прогрессирующая нормохромная анемия* при некотором снижении уровня сывороточного железа и при нормальных концентрациях фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub>.

*Похудание* является важным симптомом при подозрении на глюкагоному. Вообще на практике похудание является банальным поводом для исключения онкопатологии, что в свою очередь нередко помогает случайному выявлению глюкагономы.

Топическая диагностика глюкагономы проводится с помощью *УЗИ, тепловидения, КТ, МРТ, радионуклидного сканирования поджелудочной железы и других органов брюшной полости*. При необходимости проводят *артериографию системы чревного ствола, чрезкожную транспеченочную портальную венографию, пункционную биопсию опухоли*, а по показаниям — *диагностическую лапароскопию*. *Сахарный диабет* при глюкагономе иногда протекает бессимптомно и выявляется только при пробе на толерантность к глюкозе. В некоторых случаях содержание *инсулина* может даже повышаться.

**Критерии диагноза.** *Сахарный диабет, похудание и некротическая мигрирующая эритема и повышенная продукция глюкагона* являются достоверными диагностическими признаками глюкагономы (МакДермотт М.Т., 2001). Особое диагностическое значение имеет *гипоаминоацидемия*.

Обнаружение с помощью *УЗИ, тепловидения (термографии), КТ, МРТ, артериографии и радионуклидно-*

го сканирования объемного образования в поджелудочной железе подтверждает диагноз глюкагономы.

Однако прижизненно глюкагонома до сих пор диагностируется весьма редко. Возможно, это связано с недостаточным знакомством с ней практических врачей и с редкостью этого заболевания. Принято считать, что *увеличение содержания глюкагона в плазме крови выше 500 пг/мл* весьма подозрительно на глюкагоному.

В этом отношении заслуживает внимания следующее наше наблюдение.

*Больная Б-я Л., 43 лет (и/б 24110), поступила в приемный покой Мариинской больницы Санкт-Петербурга с диагнозом: «Бронхиальная астма, инфекционно-аллергическая, гормонозависимая, в стадии обострения, астматический статус». Жаловалась на большую общую слабость, кашель с трудно отделяемой мокротой, сердцебиение, чувство страха, многолетнюю крупную сыпь на лице и туловище. Из астматического статуса выведена внутривенным введением 90 мг преднизолона. Учитывая тяжесть состояния, госпитализирована.*

В анамнезе с детства — *астматический бронхит с периодическими обострениями, хронический пиелонефрит, необычный аллергический дерматит, который еще в юности неоднократно вызывал подозрение на системную красную волчанку (СКВ), но диагноз ни разу не подтвердился. С появлением УЗИ выявлен пролапс митрального клапана. Со временем развилась настоящая бронхиальная астма с систематической терапией преднизолоном. Несмотря на постоянный его прием, дерматит продолжал прогрессировать. Примерно с 30-летнего возраста на коже лица и туловища возникла необычного вида, постоянно перемещающаяся, крупная, кругло-пятнистого характера, красно-лиловая сыпь. Периодически — умеренные повышения уровня гликемии. Стала заметно худеть. Падает гемоглобин. Часто госпитализировалась с обострениями бронхиальной астмы.*

*Клин. ан. крови: эр. —  $3,5 \times 10^{12}/л$ , гем. —  $107 г/л$ , Ц.П. —  $0,91$ , гематокрит —  $0,315$ , лейкоц. —  $13,4 \times 10^9/л$ , П. —  $6$ , С —  $75$ , эоз. —  $3$ , лимф. —  $15$ , М. —  $1\%$ , СОЭ —  $4 мм/ч$ . Ан. мочи — следы белка, в остальном без патологии. В мокроте — ед. эозинофилы. Клетки LE в крови трижды не обнаружены. Общий белок крови —  $8,48 г/дл$ , альб. —  $60$ , глоб. —  $40 (a_1 — 4,0, a_2 — 8,2, (3 — 12,1, \gamma — 15,7) \%)$ ; триглицериды —  $1,49 мм/л$ , холестерин —  $6 мм/л$ ; креатинин —  $84 мкм/л$ ; сыв. Fe —  $15,3 мм/л$ . ГТТ — нат. —  $3,88 мМ/л$ , через 30 мин —  $6,39$ , через 60 мин —  $6,66$ , через 90 мин —  $4,99$ ,*

через 120 мин — 4,72, через 150 мин — 4,16 мМ/л. R W-отрицательная.

Консультация врача КВД Центрального района Санкт-Петербурга **Е.А. Чащиной**: Многолетний дерматологический процесс с периодическими обострениями, в летнее время — некоторое ухудшение. Со слов больной, дерматит распространенным никогда не был, и других кожных явлений не наблюдалось. Субъективных ощущений дерматит не вызывает. Высыпания на коже лица, частично — на груди однотипные: геморрагического вида гладкие пятна, не шелушащиеся, различной величины, без компонентов острого воспаления. Учитывая давность процесса, монотонность высыпаний, можно думать о системном заболевании.

Консультация эндокринолога-терапевта (доцент **Ю.И. Строев**): Наличие с детства аллергического дерматита, до сих пор безуспешно трактовавшегося как СКВ, склонность к аллергозам, гормонозависимая бронхиальная астма, преходящая гипергликемия, дерматит лица и верхней половины тела в виде полиморфных красных пятен, анемизация, похудение, несмотря на лечение преднизолоном, требуют исключения опухоли поджелудочной железы — глюкагономы. Необходимо исследовать уровень глюкагона в крови, провести КТ и УЗИ брюшной полости.

При КТ живота (№ 6380) печень немного увеличена без очаговых образований в паренхиме, плотность ее диффузно равномерно снижена, внутрипеченочные желчные протоки не расширены, желчный пузырь и селезенка не изменены. Поджелудочная железа обычных размеров и расположения, но имеет дольчатое строение. Почки обычных размеров. Увеличенных лимфоузлов и свободной жидкости не определяется.

При УЗИ органов брюшной полости явной патологии не выявлено, при УЗИ сердца подтвержден пролапс передней створки митрального клапана.

Термографическое исследование (врач-термографист **Г.В. Гладкова**): При термоскопии грудной клетки спереди и сзади тепловой рисунок — пятнистого типа. Отмечается неоднородное усиление инфракрасного излучения в области корня и нижней доли левого легкого до +0,8-1,1 °С. При термоскопии живота выявляются гипотермия в зоне желудка и очаговая гипертермия (до +1,8°С) — в зоне двенадцатиперстной кишки. Область печени и кишечника — без патологической гипертермии. **В зоне тела и хвоста поджелудочной железы выявляется диффузная гипертермия до +0,7°С с одним очагом патологической гипертермии в зоне хвоста поджелудочной железы до +1,8°С.**

Исследование глюкагона в плазме крови больной было предпринято в США (Long Beach Medical Center, SmithKline Beecham Clinical Laboratories, New-York 11561-2300, спонсор — доктор медицины **Р. Дордон-Березовски**). Двукратное контролируемое исследование выявило у больной значительное повышение уровня глюкагона — до **560 пг/мл**, что значительно превышало цифры нормы (50-200 пг/мл).

Данные анамнеза, клиники, результатов термографии поджелудочной железы и патологически высокого уровня глюкагона в плазме крови дают веские основания для диагноза — глюкагонома. Больной были предложены МРТ-исследование органов живота и диагностическая лапароскопия, от которой она предпочла воздержаться. Повторных госпитализаций больше не было.

**Пример диагноза.** Опухоль хвоста поджелудочной железы (глюкагонома). Некролитическая миграционная эритема. Легкий сахарный диабет. Нормохромная анемия I ст. Бронхиальная астма, гормонозависимая. Трофологическая недостаточность II степени.

**Дифференциальный диагноз.** Повышенные показатели глюкагона в плазме крови могут наблюдаться при сахарном диабете, при длительной терапии глюкокортикоидами, при феохромоцитоме, циррозе печени, хронической почечной недостаточности, квашиоркоре, спру, глютенной болезни, кандидамикозах, семейной гиперглюкагонемии.

Однако при перечисленных заболеваниях уровень глюкагона в плазме крови никогда не достигает таких значений, как при глюкагономе — в 10-100 раз выше нормы, и типично только для глюкагоносекретирующих опухолей поджелудочной железы (**Хиггис Г.А.** с соавт., 1979).

Дифференциальная диагностика проводится также с кожными и венерическими заболеваниями — псориазом, немфигусом, токсическим эпидермальным некрозом, энтеропатическим акродермитом, кожными проявлениями сифилиса. В этих случаях необходима консультация опытного дерматолога-венеролога.

**Исходы заболевания и прогноз.** Прогноз после операции — аденомэктомии — сомнительный. У подавляющего числа больных глюкагонома со временем озлокачивается. Злокачественная глюкагонома склонна к метастазированию. К моменту распознавания болезни большинство больных (до 85 %) уже имеет метастазы глюкагономы во внутренние органы, чаще — в печень.

После успешной операции — удаления глюкагономы — обычно наступает нормализация биохимических показателей крови. В некоторых случаях сахарный диабет остается и после оперативного удаления опухоли (**Бергер В.** с соавт., 1980). После удаления опу-

коли через несколько дней может наступить полная ремиссия дерматита.

Стойкий лечебный эффект наступает после комплексного (хирургического и консервативного) лечения у 2,0 % больных.

**Лечение.** Развивающийся при глюкагономе вторичный сахарный диабет в большинстве случаев компенсируется одной диетой (№ 9), которой бывает вполне достаточно для нормализации уровня гликемии. Потребность в *инсулине* у больных глюкагономой возникает редко. При лечении *инсулином* назначают диету № 9а, а подбор доз *инсулина* осуществляется по общепринятым принципам компенсации сахарного диабета. При симптомах язвенной болезни подросткам с глюкагономой и инсулинозависимостью назначается стол № 9б. Учитывая, что аминокислота аргинин стимулирует продукцию *глюкагона*, больным с глюкагономой, по нашему мнению, нежелательно употребление в пищу больших количеств продуктов, богатых аргинином (орехи—грецкие, фундук, арахис, миндаль) а также лакомств, получаемых в процессе производства орехового масла (ореховая халва).

Лечение при локализованной глюкагономе включает *операцию (аденомэктомию)*, подавление продукции *глюкагона октреотидом (Блюминг А., 1999)* и *химиотерапию антиметаболитами — стрептозотоцином, дакарбазином, доксорубицином, фторурацилом (фторурацилом)* — в случае подозрения на малигнизацию глюкагономы и метастазирование. Антиметаболиты вводят внутриаириально. Возможна сочетанная полихимиотерапия (*различные комбинации фторурацила, стрептозотоцина, доксорубицина и дакарбазина*).

С помощью операции удается излечить примерно 1/3 больных. Нередко операция показана и предпринимается даже при озлокачествленной глюкагономе с метастазами. В этих случаях операцию все равно предпринимают, так как уменьшение объема функционирующей аденокарциномы и ее метастазов улучшает самочувствие больных.

Угнетают секрецию глюкагона и оказывают лечебный эффект *соматостатин* и его аналоги. Лечение *соматостатином* можно сочетать с *антиметаболитами*. Ремиссию заболевания можно получить и от переживания специальной смеси аминокислот.

Некротическая мигрирующая эритема у большинства больных резистентна к любой терапии, даже к глюкокортикоидам, что является ее особенностью. Поэтому наиболее эффективный способ ее лечения — снижение продукции *глюкагона*. Лечение малокровия витаминами и железом неэффективно, что наводит на мысль об апластическом или биокдефицитном патогенезе такой анемии.

При повышении свертываемости крови с явлениями тромбоза назначают *ацетилсалициловую кислоту (аспирин)*, *дипиридабол*.

**Профилактика.** Профилактика глюкагономы как панкреатической опухоли проблематична. Однако в предупреждении ее возникновения у подростков определенное значение имеет *своевременное лечение желчевыводящих путей*, патология которых играет важную роль в возникновении *хронического панкреатита*. Поэтому подросткам необходимо *всячески избегать хронических интоксикаций, в первую очередь злоупотребления алкоголем*. Они нуждаются в обеспечении рациональным питанием, а после эпизода острого панкреатита и при переходе его в хронический подросткам необходимо обеспечить диспансерное наблюдение гастроэнтеролога.

Подросткам с глюкагономой нежелательно злоупотребление продуктами, богатыми аргинином (орехи).

**Диспансеризация.** Диспансерная группа — Д-3.

Подростки с глюкагономой (даже после успешных аденомэктомии или аденокарциномэктомии) ввиду возможных рецидивов опухоли нуждаются в *пожизненном наблюдении эндокринологом и онкологом*.

Так как после удаления глюкагономы признаки диабета могут сохраняться в течение всей последующей жизни, подростки должны регулярно (не реже 1 раза в год) проходить комплексное обследование в эндокринологическом отделении с определением уровня *глюкагона* в крови.

**Вопросы экспертизы.** В зависимости от исхода операции — удаления глюкагономы — группа здоровья 5 или 4.

Как и при других опухолевых заболеваниях, подросткам с глюкагономой как при консервативном лечении, так и после операции противопоказаны все профессии, связанные с воздействием на организм любых излучений и профессиональных вредностей. Подростки с глюкагономой нуждаются в направлении на МСЭК для определения группы инвалидности.

Вопрос об освобождении подростков от школьных переводных и выпускных экзаменов решается индивидуально. Прием оперированных подростков в высшие учебные заведения с учетом будущей профессии ограничен.

Призыву в армию они не подлежат. В военные учебные заведения не принимаются.

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

**Определение.** *Идиопатический (спонтанный) сахарный диабет* — это хроническое мультигормональное расстройство инсулиновой регуляции всех видов метаболизма с нарастающей гипергликемией, глюкозурией, развитием осложнений, в основе которых лежат повреждения сосудов, а также нейропатия.

*Синонимы:* гипергликемический синдром, сахарная болезнь.

**Распространенность.** Сахарный диабет (СД) — частое эндокринное заболевание у подростков. В России не менее 3-5 % населения больны диабетом. В 1991 г. подростки 15-17 лет среди всех больных диабетом России составили 0,36 %, среди больных с абсолютным дефицитом эндогенного инсулина — 2,2 %. Явных различий в частоте диабета среди городских и сельских жителей нет. Во всех странах мира в диабетической популяции 6-8 % составляют дети в возрасте до 14 лет. Ежегодный прирост числа детей больных ИЗСД — до 6 %. До 13 % больных диабетом детей — дети младше 5 лет.

Лидируют по заболеваемости ювенильным диабетом страны Скандинавии. За последние 30 лет заболеваемость инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) в Финляндии и Норвегии удвоилась. В Финляндии его частота в разных популяциях — 30-60:100000. За последние 50 лет в США частота диабета выросла в 20 раз и составляет для возраста до 16 лет 12-14:100 000. Наименьшая встречаемость заболевания в Южной Корее — около 0,5:100000.

В Санкт-Петербурге среди больных диабетом лица от 10 до 19 лет составляют около 2 %. Первый пик его развития падает на 6 лет, второй — на препубертатный и пубертатный периоды. После 14 лет повозрастная

заболеваемость снижается. Если среди подростков Санкт-Петербурга 15-17 лет заболеваемость ИЗСД в 1991 году составила 1,15:1000, в 1997 году — 1,21:1000 (Павлов Ю.В., Красильщиков И.А., 1999), то в 2001 году — уже 1,87:1000.

**Этиология и патогенез.** Этиология ИЗСД мультифакториальна. Ряд экзогенных факторов, включая вирусы и химические диabetогены, могут спровоцировать цитоллиз В-клеток островков, вызывая аутоаллергическую агрессию. Но такая провокация цитолиза возможна только у генетически предрасположенных индивидов с их особенностями регуляции иммунного ответа. Не все предрасположенные заболевают, так как играют роли экзогенные факторы. Такое взаимодействие генов и среды известно как мультифакториальное или аддитивно-полигенное наследование с пороговым эффектом) и провоцирующей ролью факторов среды (Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 1999, 2001).

**Характерная особенность ИЗСД** — то, что внешний провоцирующий фактор, как правило, имеет самое важное значение в раннем и сравнительно ограниченном периоде онтогенеза. Именно поэтому ИЗСД чаще заболевают в молодом и наиболее типично — в подростковом возрасте.

Своеобразие взаимодействия генов и среды при развитии ИЗСД позволило Д. Реймонду назвать его «мечтой эпидемиолога», но Р. Котран с соавт. (1989)

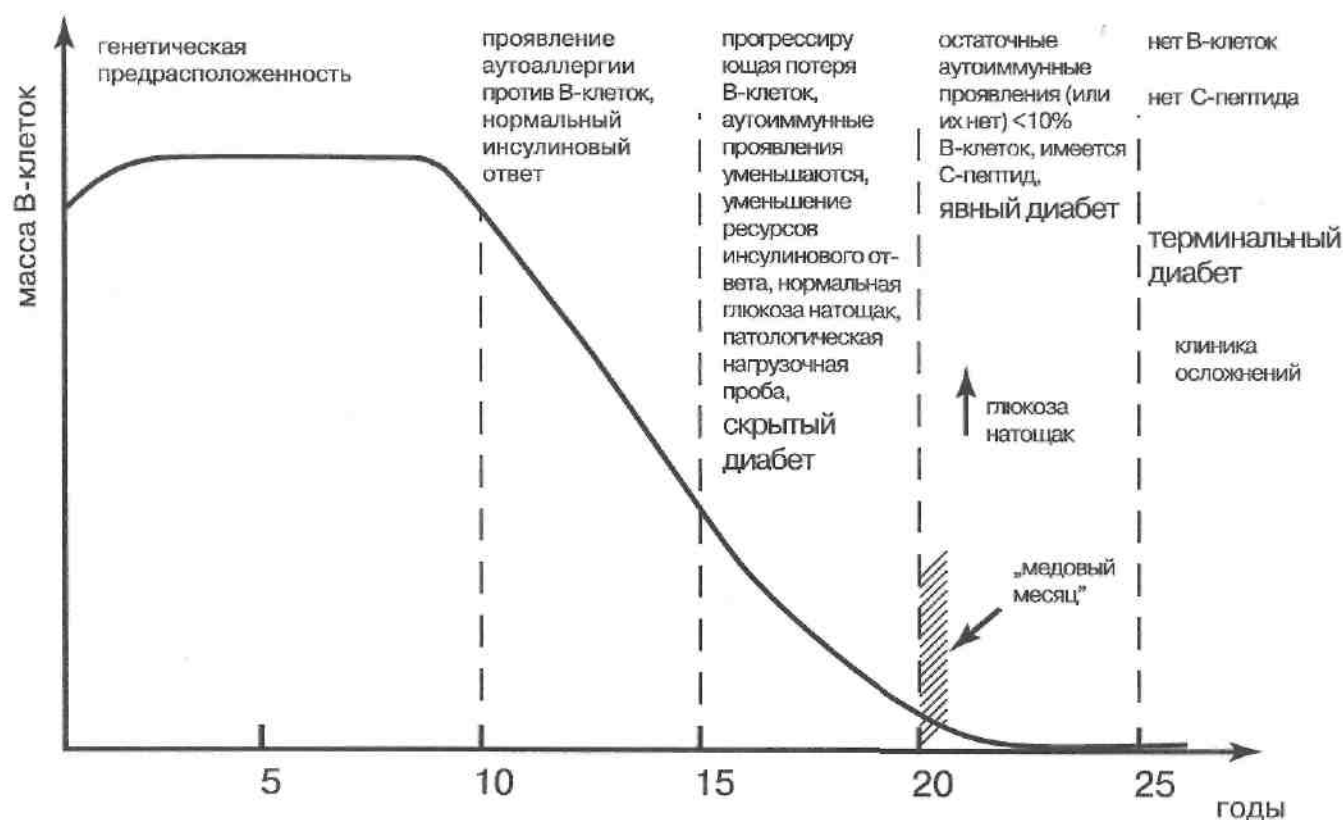


Рис. 82. ИЗСД 1-го типа как стадийный хронический аутоиммунный процесс (по Дж. Эйзенбарту, 1984)



награждают его не менее эмоциональным эпитетом — «кошмар генетика».

Усилиями Дж. Эйзенбарта во второй половине 80-х годов XX века создана концепция стадийности ИЗСД, основанная на его трактовке как хронического аутоиммунного заболевания. На рис. 82 отражены следующие стадии этого процесса: I. *Стадия генетической предрасположенности*. Наличие генетических маркеров повышенного риска ИЗСД.

Может продолжаться от нескольких месяцев до десятков лет (имеются случаи ИЗСД у грудных детей и у глубоких стариков). Пока отсутствуют как нарушения углеводного обмена (в покое и при ГТТ), так и иммунологические аномалии. У лиц с системной склонностью к органоспецифическим аутоиммунным заболеваниям может выявляться другая аутоиммунная патология. Индивиды не больны, но должны включаться в диспансерную группу высокого риска по ИЗСД. П. *Провоцирующее событие*.

Как правило, сравнительно кратковременная инфекция или воздействие химического диabetогена. Может протекать субклинически и выявляться только по данным серологических проб, секвенс-анализа латентного вирусного генома и при тщательном сборе анамнеза. Может происходить в пренатальном и раннем постнатальном онтогенезе.

### III. Стадия явных иммунологических аномалий.

Длится от 2-3 месяцев до 2-3 лет. Развитие смешанной аутоиммунной реакции против клеток островков, опосредованной как аутореактивными CD<sub>8</sub>-лимфоцитами, так и циркулирующими аутоантителами. Тесты на клеточный и гуморальный аутоиммунитет против антигенов клеток островков, в частности, *инсулина*, *глутаматдекарбоксилазы* и *карбоксипептидазы H* — положительные. Морфологически — прогрессирующий инсулит с лимфоцитарной инфильтрацией CD<sub>8</sub>/CD<sub>4</sub>-клетками, активацией макрофагов, иногда — эозинофильными инфильтратами. Ресурсы секреции *инсулина* еще достаточны не только для поддержания нормальной гликемии натощак, но и для непатологического ГТТ.

### IV. Стадия латентного диабета.

Характеризуется прогрессирующей гипосекретцией *инсулина* при нормальной гликемии натощак. По длительности соответствует III стадии и зависит от генетически детерминированного резерва В-клеток. Выявляется положительный ГТТ (инtolерантность к глюкозе): *через 120 мин после приема пациентом 75 г глюкозы ее уровень в венозной крови выше 11,1 мМ/л (200 мг/дл), а в любой из сроков — 60, 90, 120 мин — тоже выше 11,1 мМ/л (200 мг/дл), то есть отмечена двукратная фиксация гипергли-*

*кемии в течение 2 часов после нагрузки*. В то же время степень выраженности аутоиммунного процесса в этой стадии ИЗСД ослабевает. Клинико-лабораторных симптомов гипергликемии вне ГТТ нет.

### V. Явный диабет.

Регистрируется, когда к симптомам IV стадии присоединяется гипергликемия натощак (более 7,77 мМ/л или 140 мг/дл в венозной крови утром, до еды, зарегистрированные не менее двух раз в разные дни). Появляются яркие гипергликемические симптомы. С точки зрения пациента, латентный ИЗСД переходит в явный внезапно, иногда за одни сутки. Толчком служат стрессы, острые заболевания и иные события с увеличением потребности в *инсулине*. К этому моменту более чем у 1/2 больных исходные аномалии аутоиммунитета совсем сглаживаются. Вот почему многие годы природа ИЗСД как результата долгого аутоаллергического процесса медиками не осознавалась. Были ложные представления об «остром первичном инсулинопеническом диабете», а значению стресса (психотравмы) в генезе ИЗСД преувеличенно отводилась роль чуть ли не основной причины.

Повышение гликемии индуцирует последние резервы В-клеток, в связи с чем сразу после начала явного ИЗСД бывает «*медовый месяц*» — краткий период снижения потребности в *инсулине*. *C-пептид* у больных вначале присутствует, но на протяжении 2 лет его выработка падает. Секреция *инсулина* и *C-пептида* в ответ на глюкозу исчезает раньше, чем в ответ на неглюкозные стимулы.

### VI. Терминальный диабет.

Эта стадия — эквивалент полной гибели В-клеток с высокой потребностью в *инсулине* (не менее 60 МЕ в сутки), а также с первыми симптомами микроангиопатии, отрицательными или слабоположительными тестами на аутоиммунитет и полным исчезновением В-клеток с их способностью генерировать *C-пептид*. Но внепанкреатический и экзогенный иммунореактивный *инсулин* в крови может выявляться. Полное отсутствие В-клеток может наступить быстро — за 3,5 года. Правда, чаще это требует более длительных сроков. По мере инсулинотерапии иногда возникают признаки вторичной иммунозависимой инсулинорезистентности. Дозы *инсулина* нарастают до плато, а иногда потребность в нем колеблется в зависимости от эндогенных иммунологических причин, например, от состояния антиидиотипического иммунного ответа (*лабильный СД*).

Поскольку инсулинотерапия не исключает развития микроангиопатии, а пересаженные В-клетки из-за новой аутоиммунной атаки отторгаются, даже если они взяты от близнеца, перспективы лечения ИЗСД связа-



ны с иммуносупрессивной терапией, которая, однако, эффективна только в I-IV стадии болезни. При поздней иммунотерапии ее побочные эффекты далеко не уравновешиваются снижением потребности в *инсулине*. Поэтому самой актуальной стратегической задачей являются раннее выявление ИЗСД, групп риска и профилактическая терапия. ИЗСД более не может восприниматься как исключительно эндокринное заболевание. Вся система диспансеризации больных и профилактики СД должна строиться с учётом современных данных о его иммунопатологической природе.

К группе риска по ИЗСД должны быть отнесены, в первую очередь, носители определенных генетических маркеров, особенно контактировавшие с вирусными и химическими диабетогенами. Конкордантность монозиготных близнецов по ИЗСД не превышает 30-54%. В отличие от некоторых форм инсулиннезависимого (ИНСД) и диабета пожилых в юности, ИЗСД не менделирует. Сейчас насчитывают до 20 различных хромосомных участков, проявляющих признаки положительной сцепленности с ИЗСД. У детей ближайших кровных родственников больных ИЗСД частота заболевания составляет около 6 %.

По современным оценкам, исключительный вклад в мультифакториальную предрасположенность вносит регион генов ГКГС в коротком плече 6-й хромосомы между локусами DR и В<sub>г</sub>. При ИЗСД часто встречаются гены, кодирующие белки DR1, <sub>3 4</sub>, которые, видимо, прямо не определяют подверженности ИЗСД. Но гены DQ, наследуемые сцепленно с ними, эту подверженность диктуют. Полагают, что сцепление локусов белков ГКГС 2-го класса и предрасположенности к ИЗСД объясняется иммунологическими функциями белков ГКГС. Белки ГКГС 2-го класса служат для связывания пептидных фрагментов экзоцеллюлярных антигенов при их презентации в иммунном ответе. Среди европеоидов почти 95 % лиц с ИЗСД — носители антигенов ГКГС: DR<sub>3</sub>, DR<sub>4</sub> и/или их комбинациями (среднемировой популяционный уровень носителей этого гаплотипа не более 4%, в североевропейских регионах он поднимается до 45%). Считается, что вероятность заболеть ИЗСД при наличии гена DR<sub>3</sub> возрастает в 5, гена DR<sub>4</sub> — в 7, а у гетерозигот DR<sub>3</sub>/DR<sub>4</sub> она выше в 14,3 раза (Бэтчелор Дж., 1989).

Даже индивид, обладающий аллелями, сцепленными с высоким риском ИЗСД, может прожить долгую жизнь — и не заболеть сахарным диабетом. Предрасположенность создаёт лишь определенную высокую вероятность заболевания. Для реализации этой печальной возможности нужны события, которые для индивидуального онтогенеза случайны.

Диабетогенные факторы — это события, любое из которых с определенной долей вероятности может запустить развитие ИЗСД у носителей генетических особенностей. Ни один из факторов не порождает ИЗСД в 100 % случаев, и ни один из них не достаточен для его развития в организме, лишенном соответствующих особенностей реактивности. Выделяют диабетогены инфекционные и неинфекционные. Ведущее значение — за вирусными диабетогенами.

Энтеровирусная инфекция Коксаки В4 рассматривается многими как главный кандидат на роль фактора, повреждающего В-клетки. У этого серотипа вируса обнаружены общие полипептиды с ферментом глутаматдекарбоксилазой, которая служит одной из основных мишеней аутоаллергии при ИЗСД. Далее было показано, что и другие вирусы способны провоцировать повреждение В-клеток островков. Среди них возбудители краснухи, эпидемического паротита, кори и другие. В третьем триместре доказана связь между краснухой у беременных и ИЗСД у рождённых ими детей: до 40 % детей с врожденной краснухой в первые 30 лет жизни заболевают ИЗСД. Пик заболеваемости таких детей падает на 13 лет.

В анамнезе многих больных ИЗСД нет и намёка на какие-либо диабетогенные инфекции. В то же время существует обширный опыт моделирования СД (в том числе — инсулинозависимого) с помощью различных химических воздействий, например, аллоксана. Это привело к формированию представления о том, что существуют и химические диабетогены.

Стали привлекать внимание диабетогенные потенции белка коровьего молока — бычьего сывороточного альбумина (БСА). Пептиды из состава БСА могут запускать перекрестный иммунный ответ против антигенов В-клеток у генетически предрасположенных к аутоаллергии лиц. Доказана связь между высокой частотой ИЗСД и высоким потреблением коровьего молока. Примером такой популяции могут служить страны Скандинавии. Искусственное вскармливание в целом увеличивает риск СД не менее, чем в 1,5 раза, хотя это касается генетически предрасположенных индивидов с особенностями гаплотипа ГКГС. Среди аборигенов Австралии, японцев, полинезийцев и некоторых групп североамериканских индейцев, употребляющих очень мало коровьего молока и вскармливающих грудных детей исключительно естественным путём, ИЗСД представляет большую редкость.

Так как в норме молекулы БСА разрушаются в желудочно-кишечном тракте до такой степени, что сохранность конформационных и даже многих секвенциальных детерминант представляется проблематич-

ной, альбумин молока как фактор риска имеет важное значение в патологии грудных детей (особенно новорожденных), у которых крупные пептиды могут всасываться в кишечнике неповрежденными. Показано, что искусственное вскармливание значительно повышает риск возникновения ИЗСД, а естественное (по крайней мере, в первые 3–4 месяца жизни) предохраняет от его развития. В человеческом альбумине отсутствует эпитоп, ответственный за молекулярную мимикрию с островковыми антигенами (**Герстайн Г.**, 1994). Превентивный эффект естественного вскармливания можно частично связать и с наличием в грудном молоке IgA и лимфоцитов, повышающих противовирусный иммунитет ребенка. При наличии раннего контакта с БСА дети, имеющие генетические особенности (прежде всего антигены ГКГС  $D_3$  и  $D_4$ ), не могут, очевидно, адекватно разграничить ауто- и гетероантиген, что запускает перекрестный иммунный ответ с участием антиальбуминового хелпера и «анти-своего» эффектора. Возможно, что термическая денатурация альбумина коровьего молока способна повлиять на его антигенно-перекрестные свойства, и что на кипячении молока может быть основан способ предупреждения его диабетогенности.

Оказывают влияние на вероятность заболевания ИЗСД ряд других компонентов диеты. Так, в копченых продуктах содержатся нитрозамины, способные спровоцировать аутоаллергическую деструкцию В-клеток. Рост заболеваемости ИЗСД у детей Исландии связан с сезонным употреблением копченостей.

Существует связь между развитием ИЗСД и потреблением продуктов с пищевыми цианидами. Более 2000 растений могут обогатить диету цианидами. Среди них — абрикосовые косточки, миндаль, бамбук, тапиока и особенно кассава (маниока) в тропической Африке, клубни которой служат питанием для почти 400 млн людей. Клубни и листья кассавы содержат цианогенные гликозиды линамарин и лотавастралин, токсичные для ЦНС и небезопасные для островков Лангерганса. Описан связанный с однообразным питанием этими продуктами тропический СД. Существенному повышению уровня цианидов и тиоцианатов в крови способствует курение (**Реслинг Х., Лундквист П.**, 1992).

Итак, роль провоцирующего события при ИЗСД состоит в запуске аутоиммунного процесса в островках. При аутоиммунных полиэндокринопатиях внешняя провокация не является необходимой.

ИЗСД — заболевание с длительным иммунологическим продромом и еще более пролонгированным периодом полной метаболической компенсации. Максимальный интервал от начала аутоиммунного процесса

до начала интолерантности к глюкозе — 3–4 года, а наиболее длительный разрыв между первыми проявлениями гипопродукции инсулина и явной метаболической декомпенсацией — 11–12 лет. Заболеваемость ИЗСД наиболее резко растет в периоды от новорожденности до 3 лет и в раннем подростковом периоде — от 9 до 13 лет, а после 14 лет прогрессивно падает. Таким образом, провоцирующее событие должно произойти в раннем онтогенезе: в начале внеутробной жизни или даже до рождения. После определенного возрастного периода потенциальные возможности большинства экзогенных диабетогенов спровоцировать деструкцию В-клеток снижаются. Более того, спровоцированный диабетогенными факторами процесс не всегда «доходит» до уровня явного ИЗСД (рис. 82).

Ключевое звено патогенеза ИЗСД — прогрессирующая гибель В-клеток островков. Это изменяет гетероклеточные взаимоотношения в островках, и приводит к инсулинопении и к избытку контринсулярных островковых гормонов. Нарушается утилизация глюкозы. Возникают нарушения всех видов метаболизма. Хронические расстройства метаболизма порождают осложнения ИЗСД, главные из которых обусловлены диабетической микроангиопатией.

Основной механизм гибели В-клеток — аутоиммунная альтерация. Гибель В-клеток, экссудативные изменения, инфильтрация островков лимфоцитами, макрофагами, а при неонатальном начале ИЗСД и эозинофилами — все это обуславливает полное нарушение топографических взаимоотношений цитотипов внутри панкреатического островка, извращение нейроваскулярных взаимоотношений, повреждение межклеточных контактов. Островки представляют собой дезорганизованное скопление А- и D-клеток, когда доля А-клеток возрастает до 75 %, а доля D-клеток — до 25 %. Количество В-клеток к моменту формирования явного ИЗСД уменьшается в 10 раз. Бигормональное торможение А-клеток утрачивается. Поэтому для явного ИЗСД характерны повышенные уровни *глюкагона*, избыточные по отношению к гипергликемии. То есть тормозящее паракринное влияние *инсулина* на выработку глюкагона А-клетками снимается. В результате соотношение *глюкагон/инсулин* при ИЗСД по мере развития болезни «стремится к бесконечности» (**Фостер Дж.**, 1994).

При ИЗСД отмечаются многочисленные проявления клеточного и гуморального аутоиммунитета против антигенов В-клеток и иных элементов островков, а также против некоторых неостровковых антигенов. Аутоиммунная агрессия при ИЗСД предшествует какому бы то ни было нарушениям толерантности к глю-

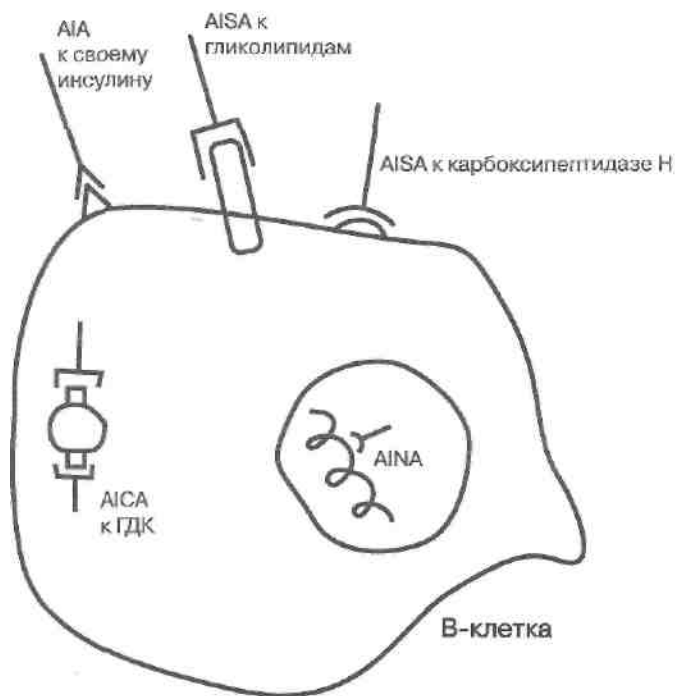


Рис. 83. Мишени аутоантител при ИЗСД 1-го типа. AIA — аутоантитела к собственному инсулину; AISA — аутоантитела против поверхностных антигенов островковых клеток; AICA — антитела к цитоплазме клеток островков; AINA — антиостровковые антиядерные антитела, ГДК — глутамат-декарбоксилаза

козе, причем опережение может составлять до 10 лет, хотя чаще бывает в сроки от 2 до 36 месяцев перед установлением гипергликемии.

Таким образом, *клеточный аутоиммунитет* при ИЗСД играет приоритетную роль в патогенезе. *Гуморальный иммунитет* также участвует в разрушении В-клеток и гетероклеточных зон при ИЗСД. Появление аутоантител при ИЗСД предшествует морфологической картине инсулита.

При ИЗСД регулярно обнаруживаются аутоантитела против целого ряда панкреатических и внепанкреатических антигенов (рис. 83).

*Особенности аутоиммунного поражения В-клеток состоят как в том, что их разрушение ускоряется вследствие их необычайно высокой чувствительности к иммунной атаке, так и в том, что сама иммунная атака оказывается более выраженной, длительной и менее избирательной, чем должно было бы быть при нормальном иммунном ответе.*

Для ИЗСД типично содержание *C-пептида* ниже 300 пМ/л и его прогрессивное падение в течение 2-3 лет болезни до нуля.

ИЗСД характеризуется умеренной гипергликемией, однако даже 4-кратное увеличение продукции *глюкагона* при нормальном уровне *инсулина* не отражается на толерантности к глюкозе. Поэтому опреде-

ление *глюкагона* у больных ИЗСД не является тестом для диагностики СД. При ИЗСД содержание *соматостатина* в крови стабильно растет по мере утраты функций В-клеток.

При этом *C-пептид* еще присутствует, а через 3-4 года ИЗСД становится терминальным с отсутствием продукции *C-пептида* и с формированием диабетических микроангиопатий, патогенез которых — также аутоиммунный.

Механизм формирования СД с относительной недостаточностью эндогенного инсулина (инсулиннезависимый СД) — иной, и состоит из трех звеньев: инсулинорезистентности, нарушения эндогенного образования печенью глюкозы и нарушения секреции и выхода *инсулина* из островков. Поскольку эта форма СД в подростковой практике не имеет столь существенного значения, как ИЗСД, ее этиология и патогенез здесь детально не рассматриваются.

Отметим только, что в ряде случаев решающее значение имеет так называемый *амилин-зависимый механизм*. Секреция и высвобождение *инсулина* регулируется пептидом *амилином*, который также вырабатывается в В-клетке и участвует в развитии тканевой инсулинорезистентности. Стимулирует его синтез гипергликемия, а сам *амилин* является предшественником амилоидоза островков (*APUD* — *амилоидоз*). Избыток *амилина* повышает продукцию амилоида, вытесняющего функционирующую ткань островков с развитием дисфункции В-клеток, утратой гетероклеточных зон и нормальной паракринной регуляции внутри островка и — гипергликемией. Возникает порочный круг, который вместе с инсулинорезистентностью весьма типичен для ИНСД.

*ИНСД — гетерогенная по этиологии и патогенезу группа заболеваний*, характеризующихся мультифакториальной наследственной предрасположенностью, *относительной инсулиновой недостаточностью* и *инсулинорезистентностью*. У большей части больных ИНСД сочетается с ожирением и коррелирует с пожилым возрастом, что предполагает особую роль длительного действия выявляющих его факторов или важное значение возрастной экспрессии предрасполагающих генов. Значительное количество больных ИНСД, кроме резистентности к инсулину и ожирения, имеет характерную комбинацию расстройств:

- гиперл ипопротеидемию 1V или V типов;
- ожирение андроида типа;
- стеатоз печени;
- артериальную гипертензию;
- ускоренный атеросклероз;
- гиперурикемию;

- нефропатию.

Частое их сочетание позволило некоторым авторам объединить их в единую патологию — *метаболический X-синдром* (Камю Ж., 1966; Алмазов В.А. с соавт., 1997; Дедов И.И. с соавт., 1998). В настоящее время достоверно не известно, вызваны ли все эти нарушения одними и теми же механизмами. Однако имеются косвенные данные, что при всех перечисленных расстройствах системно нарушена работа натрий-водородного обменного механизма клеточных мембран, известного в литературе как «Na/H-antiport» — протон-натриевый противотранспортер. Данная точка зрения включает по крайней мере часть случаев ИНСД в состав более широкого системного метаболического дефекта. В подростковом возрасте ранние проявления системных дефектов, в дальнейшем формирующих X-синдром, по нашему мнению, увязываются с гипоталамическим синдромом пубертатного периода и сходными с ним расстройствами.

По-видимому, при X-синдроме большую роль играет аддитивно-полигенный характер наследования перечисленных аномалий с пороговым эффектом по таким провоцирующим факторам внешней среды, как переедание. Не исключено, что предрасполагающие гены для данных расстройств частично являются общими. Так как конкордантность однояйцевых близнецов для ИНСД намного выше, чем для ИЗСД, то уместно предположить, что число генов, участвующих в мультифакториальном эффекте, меньше. Но роль провоцирующих факторов внешней среды в случае ИНСД может оказаться гораздо более сложной. Поэтому при ИНСД гораздо труднее решить вопрос о первичности или вторичности нарушений, входящих в X-синдром. Возможно, что с точки зрения кондициональной логики в случае ИНСД такой вопрос вообще неправомерен.

ИНСД может трактоваться как условное обозначение группы заболеваний с гетерогенной этиологией. Дело в том, что помимо X-синдрома известны и другие, четко установленные или предполагаемые причины инсулинорезистентности и относительной инсулиновой недостаточности:

- недостаточный ответ В-клеток на глюкозный сигнал без их деструкции;
- неправильный синтез проинсулина или нарушение его протеолиза;
- избыток циркулирующих антагонистов *инсулина*;
- аномалии инсулиновых рецепторов;
- блокада инсулиновых рецепторов;
- пострецепторные блоки разного уровня в клетках-мишенях.

Все эти дефекты, вероятно, генетически детерминированы и, по крайней мере, большинство из них — моногенны. Хотя каждый из подобных механизмов встречается редко, в сумме эта гетерогенная группа составляет существенную часть больных с диагнозом «инсулиннезависимый сахарный диабет — ИНСД».

Семейный риск при ИНСД очень значителен: до 40% сибсов и 1/3 потомства у больных имеет интолерантность к глюкозе (Фостер Дж., 1994). В отличие от ИЗСД, для ИНСД выявлены регионы, где проявляется эффект родоначальника и последствия инбридинга (остров Науру, где диабетом больны 83 % коренных жителей, и район расселения индейцев пима в Северной Америке, среди которых до 86 % коренных жителей его имеют). Несмотря на это, лишь для отдельных моногенных менделирующих разновидностей этого диабета установлен точный тип наследования. К ним относятся и *подростковый сахарный диабет при синдроме MODY* («масонский тип» СД) от англ. — *maturity-onset diabetes of the young*.

При характерном исключительно для подростков диабете взрослых в юности (MODY-диабет) имеется высокопенетрантное аутосомно-доминантное наследование дефекта глюкокиназы, ген которой находится в коротком плече 7-й хромосомы.

Глюкокиназа — фермент, обуславливающий чувствительность В-клеток и гепатоцитов к гликемии. Имеются основания полагать, что именно она представляет собой «глюкозный сенсор», определяющий чувствительность этих клеток к колебаниям гликемии. Как следствие данный дефект вызывает относительную неответственность В-клеток на глюкозный сигнал. У детей-носителей дефекта развивается умеренно тяжелый ранний ИНСД, однако данная аномалия у европеоидов не наблюдается при позднем ИНСД взрослых, хотя такая корреляция отмечена у негров США, японцев и креолов с острова Маврикий.

Аномалии молекулы *инсулина* могут возникать и в результате мутации его структурного гена, что обуславливает возникновение биологически дефектных молекул *инсулина* и соответствующие формы раннего ИНСД. Так, описан случай, когда юный больной диабетом имел гипергликемию ( $> 11$  ммоль/л) и гиперинсулинемию (около 100 мкЕД/мл) натошак, но проявлял нормальную чувствительность к экзогенно вводимому *инсулину*. Оказалось, что *инсулин* больного в биологически активном участке молекулы *инсулина* в позиции 24-р-цепи имел замещение лейцина на фенилаланин. Этот *мутантный инсулин* имел низкую биологическую активность и пониженную способ-

ность связывания с клетками-мишенями. Описаны также единичные случаи ИНСД при генетически обусловленном неполном превращении *проинсулина* в *инсулин*.

Таким образом, множественные, чаще всего пост-рецепторные дефекты при ИНСД могут вызывать первичную резистентность В-клеток островков к глюкозе, а клеток-мишеней *инсулина*—к этому гормону. При ИНСД экзогенным фактором, выявляющим генетические аномалии, служит переедание, повышающее нагрузку на систему инсулиновой регуляции метаболизма и формирующее ожирение с дополнительной инсулинорезистентностью.

В настоящее время представление о первичности инсулинорезистентности в патогенезе ИНСД поддерживается большинством ученых. Низкая эффективность действия *инсулина* теоретически могла бы быть компенсирована высокой чувствительностью и эффективностью работы В-клеток и гиперпродукцией гормона. Но при ИНСД, как правило, имеется их десенсибилизация к глюкозе, в основе которой могут лежать разнообразные и иногда не зависящие от инсулинорезистентности причины. Это ведет к характерной трехфазной картине течения ИНСД (Фостер Дж., 1994), включающей следующие периоды:

- стадия начальной инсулинорезистентности и компенсации ;
- стадия выраженной инсулинорезистентности и относительной инсулиновой недостаточности;
- интолерантность к глюкозе;
- стадия снижения инсулиновой секреции и явного диабета.

В первой стадии имеется инсулинорезистентность, вызывающая гиперфункцию В-клеток и их гиперплазию. Это повышает выработку *инсулина* и позволяет больному иметь нормогликемию. Во второй стадии инсулинорезистентность усиливается. Важным патогенетическим механизмом усиления инсулинорезистентности по мере развития компенсированного ИНСД служит формирующееся у больных ожирение. Известно, что тучность, особенно гипертрофический и андронидный типы ожирения, ведет к развитию инсулинорезистентности. Менее значителен эффект гиперпластического и бедренно-гиноидного типа тучности. Поскольку подавляющее большинство взрослых больных ИНЗД приобретают или имеют избыточный вес изначально, инсулинорезистентность, вызванная тучностью, существенно влияет на их гипергликемию.

Однако ожирение у больных ИНСД «не отвечает» за всю инсулинорезистентность, так как инсулинорезистентность у них сильнее, чем могло быть обусловле-

но только тучностью. Об этом ясно говорит сравнение эффективности *инсулина* при действии на клетки-мишени тучных испытуемых, страдающих диабетом и не имеющих этого заболевания. При равном относительном избытке массы тела в первом случае эффект *инсулина* меньше, чем во втором. Более того, многие нетучные больные ИНСД тоже инсулинорезистентны имеют пониженную киназную активность инсулиновых рецепторов. Справедливо и обратное: многие случаи инсулинорезистентности не сопровождаются тучностью и диабетом. Возможно, усиление инсулинорезистентности по ходу развития ИНСД наступает из-за адаптивного снижения экспрессии инсулиновых рецепторов при «сытом» состоянии клеток и гиперинсулинемии.

Вторая стадия ИНСД по мере формирования будет проявляться пролонгированной гипергликемией после еды и может быть выявлена глюкозной нагрузкой.

В третьей стадии нет дальнейшего нарастания инсулинорезистентности, но снижаются секреторные возможности В-клеток. Это ведет к гипергликемии и явному диабету. Эта стадия может быть вызвана эндогенными токсическими влияниями на В-клетки или манифестацией под влиянием гипергликемии скрытых генетических дефектов В-клеток, ускоряющих их гибель или старение. Следует подчеркнуть, что проявления и развитие болезни существенно тормозятся при соблюдении диеты.

Вопрос о первичности инсулинорезистентности при ИНСД нельзя считать окончательно решенным. У. Уорд с соавт. (1985) выступили с оригинальной стройной концепцией патофизиологии ИНСД с позиций первичности функционального дефекта В-клеток. Согласно этой концепции недостаточный секреторный ответ В-клеток на глюкозу первичен при ИНСД. Однако развивающаяся вследствие этого гипергликемия в начальной стадии болезни компенсирует этот дефект, повышая стимуляцию В-клеток и уровень инсулиновой секреции до нормы.

Сама по себе первичная инсулинорезистентность без нарушений отвечаемости В-клеток на глюкозу не может вызвать ИНСД, так как секреторные резервы интактных В-клеток очень велики. Опыты с удалением островков показывают, что 10 % массы интактных В-клеток достаточно для поддержания нормогликемии без ограничений в диете экспериментальных животных или больных с резекцией поджелудочной железы. По этой причине, указывает У. Уорд с соавт. (1985), громадное большинство лиц, страдающих тучностью и периферической инсулинорезистентностью, имеют гиперинсулинемию, но не гипергликемию.

Если инсулинорезистентность развивается на фоне ограничения секреторной ответственности В-клеток, ее воздействие на судьбу процесса меняется и становится решающим. Уровень гликемии поднимается еще выше, чтобы скомпенсировать инсулинорезистентность с помощью гиперинсулинемии. Но гиперинсулинемия становится элементом порочного круга, усиливая периферическую инсулинорезистентность из-за влияния избытка гормона на жировой обмен и экспрессию инсулиновых рецепторов.

Возможно, адипоциты при гипергликемии ведут себя согласно программе «сытого состояния» и выделяют избыток *кахексина*, провоцирующего дополнительную инсулинорезистентность. Кроме того, для стимуляции дефектных В-клеток требуются уровни глюкозы, превосходящие почечный порог. Из-за глюкозурии гликемия не может расти бесконечно. Она достигает примерно 250 мг/дл, далее глюкоза теряется, а секреторные резервы В-клеток не могут быть мобилизованы, так как дальнейшая стимуляция дефектных клеток возможна только при больших уровнях глюкозы.

Таким образом, степень гипергликемии у больного ИНСД определяется взаимодействием сниженной чувствительности В-клеток к глюкозе и периферической инсулинорезистентности. Состояние патологического равновесия достигается при больших или меньших концентрациях инсулина (в зависимости от преобладания инсулинорезистентности или дефекта В-клеток), но *инсулина* всегда недостаточно по отношению к имеющемуся избытку глюкозы в крови. Уровню декомпенсации соответствует концентрация глюкозы, при которой присутствует глюкозурия. Итак, с точки зрения концепции **У. Уорда**, *инсулинорезистентность приобретает при ИНСД ключевое значение только в контексте имеющегося латентного дефекта В-клеток*.

Особенности метаболизма у больных обеими формами диабета имеют много общего, так как в основном они обусловлены недостаточным действием *инсулина* на клетки-мишени (абсолютный дефицит *инсулина* при ИЗСД или относительный дефицит *инсулина* на почве инсулинорезистентности на фоне избытка *глюкагона* и других контринсулярных регуляторов). Поэтому метаболизм при СД характеризуется рядом общих черт, которые приведены во многих современных руководствах по патофизиологии и диабетологии (**Балаболкин М.И.**, 1998; **Зайчик А.Ш.**, **Чурилов Л.П.**, 2000 и др.). Крайняя степень метаболических нарушений при диабете приводит к коме.

*Кома* (от греческого «глубокий сон») — патологический процесс, характеризующийся крайней степенью торможения центральной нервной системы с отсутствием

рефлекторных реакций, включая и нарушение жизненно важных висцеральных рефлексов. Патохимической основой всякой комы (в том числе, всех рассмотренных в данной книге эндокринно-метаболических ком) служит глубокая тканевая гипоксия мозга, приводящая к деполаризации нейронов и угнетению их возбудимости. Поскольку к тканевой гипоксии мозга могут привести различные механизмы, по патогенезу выделяют различные виды ком. Некоторые из них встречаются как острые осложнения сахарного диабета.

### **Диабетическая (кетоацидотическая) кома Кулсмауля**

Для нелеченного ИЗСД подростков типичен *кетоацидоз*. Так, 14-31 % детей, госпитализируемых в США по поводу сахарного диабета, имеют кетоацидоз. Для подростков и молодых взрослых с СД кетоацидоз — основная причина их гибели (даже в наше время смертность при кетоацидозе составляет от 0,5 до 15,4%). Но пока имеются В-клетки и образуется *С-пептид*, тяжелый кетоацидоз бывает редко, так как для предотвращения быстрого липолиза в адипоцитах достаточно минимальных количеств *инсулина*. Таким образом, выраженный кетоацидоз — характеристика терминального декомпенсированного СД.

При диабетическом кетоацидозе накопление кетоновых тел связано как с ускорением их образования, так и с нарушением их утилизации. Дефицит *инсулина* нарушает процесс анаэробного гликолиза, синтеза гликогена, пентозный цикл, за счет которого получают энергию и обеспечивают биосинтез липидов мозг, печень, почки, железы и другие органы, усиливает распад гликогена. Это приводит к гипергликемии. Дефицит *инсулина* также нарушает синтез жирных кислот (важные источники энергии, например, для мышцы сердца), и это приводит к образованию избытка кетоновых тел — ацетона, в-оксимасляной и ацетоуксусной кислот. Последнее и приводит к эндогенной интоксикации — *диабетическому кетоацидозу и коме*.

При диабете все пути использования избытка ацетил-КоА оказываются неэффективными или заблокированными, за исключением тех, которые ведут к кетозу или образованию холестерина. Так как кетоновые тела — умеренно сильные органические кислоты, им свойственно связывать значительные количества катионов натрия. Развивающийся из-за этого эффект анионной ловушки приводит к метаболическому ацидозу и способствует потере воды и электролитов. Как следствие нарастает внеклеточная дегидратация, которая, с одной стороны, ведет к внутриклеточной дегидратации, а с другой — к гемоконцентрации и недостаточно-

сти периферического кровообращения вплоть до артериальной гипотензии, способной, в свою очередь, привести к шокоподобному снижению почечного кровотока и даже к развитию анурии. Выведение в мочу ионов натрия, фосфора, хлора, калия, магния способно вызывать аритмию и усугубить недостаточность кровообращения.

*Кетоацидоз* — главная причина метаболического ацидоза при диабетической коме. Но имеются и другие механизмы нарушения кислотно-основного баланса. Так, в обмен на натрий, теряемый с мочой, из клеток в межклеточную жидкость выводятся катионы водорода, усугубляя ацидоз. Декомпенсированный ацидоз вызывает *дыхание Куссмауля* — одышку с редким, шумным и глубоким дыханием, формирующуюся под водительством гаспинг-центра, замещающего при глубокой гипоксии мозга функции пневмотаксического центра.

При *дыхании Куссмауля* теряется углекислота, и наступает гипобикарбонатемия, а следовательно, ацидоз усугубляется. При гипоксии в мозге накапливается избыток лактата, из-за чего ацидоз нарастает еще больше. По типу порочного круга он вызывает появление или усугубление инсулинорезистентности, так как *инсулин* в ацидозе имеет пониженное сродство к своему рецептору.

Без адекватной инсулинотерапии кетоацидоз не может быть купирован никакими ощелачивающими воздействиями.

Следует помнить, что в детском и подростковом возрасте диабетическая кома возникает чаще и быстрее. Резкий кетоз на фоне дегидратации ведет к угнетению ферментных систем мозга, происходит снижение утилизации глюкозы нейронами, что усугубляет развитие гипоксии в нейронах.

*Клинические аспекты* диабетической комы характеризуются следующим. Кома развивается постепенно (от 12-24 часов до нескольких суток). В развитии комы выделяют четыре стадии.

I стадия — легкое кетоацидотическое состояние;

II стадия — выраженное кетоацидотическое состояние;

III стадия — тяжелое кетоацидотическое состояние;

IV стадия — собственно кома:

а) поверхностная;

б) выраженная;

в) глубокая;

г) терминальная.

Каждая стадия процесса имеет типичные симптомы. Для / стадий или легкого кетоацидотического состояния характерны слабость, вялость, потеря аппети-

та, тошнота, рвота, головные боли, головокружения, желудочно-кишечные боли, которые могут имитировать острые заболевания брюшной полости. В этот период резко усиливаются полидипсия и полиурия. Уровень сахара превышает 15,4 мм/л. Значительно возрастает глюкозурия. Появляется ацетонурия. Если легкие не справляются с окислением кетонов, появляется запах ацетона в выдыхаемом воздухе.

Во II стадии при выраженном кетоацидотическом состоянии отмечаются прогрессирующая сонливость и оглушение с притуплением восприятия (обнубиляция).

III стадия — это тяжелое кетоацидотическое состояние. Характеризуется сопором — глубоким патологическим сном, при котором, однако, ещё сохранены болевая чувствительность, глотательный, зрачковый и роговичный рефлексы. Сухожильные рефлексы еще высокие. Разбудить больного при сопоре можно, но лишь при помощи сильных раздражителей.

4 стадия или собственно кома. Она характеризуется:

- полной потерей сознания;
- дыханием Куссмауля (шумное, глубокое, редкое, с удлиненным вдохом и коротким выдохом; каждому вдоху предшествует продолжительная пауза);
- запахом ацетона в выдыхаемом воздухе (запах прелых яблок или фруктов); присутствие этого симптома связывается с обязательным существованием сопутствующих или вторичных легочных нарушений, например, синдрома дыхательных расстройств, нередко сопровождающего тяжелый кетоацидоз, так как здоровые легкие полностью окисляют кетоновые тела.

При классической кетоацидотической коме кожа больного сухая, холодная; тонус глазных яблок резко снижен; зрачки сужены; мускулатура вялая и расслабленная; температура тела снижена; пульс малый, частый; имеется артериальная гипотензия; возникает олигурия вплоть до анурии; присутствуют атония кишечника и синдром переполнения атоничного желудка. На ЭКГ — признаки гипокалиемии: снижение интервала S-T и зубца T, удлинение интервала Q-T, появление высоких и заостренных зубцов P и патологического зубца U.

В зависимости от преобладания тех или иных симптомов выделяют следующие варианты кетоацидотического состояния, нередко имитирующие другие виды патологии:

- сердечно-сосудистый (преобладание сердечной или сосудистой недостаточности, коллапс);

- желудочно-кишечный (клиническая картина ложного аппендицита или перитонита, псевдохолеры, аддисонова криза);
- почечный (картина острой почечной недостаточности, на первом плане—дизурия, гиперазотемия, протеинурия, цилиндрурия, но ацетонурия и глюкозурия отсутствуют вследствие резкого снижения клубочковой фильтрации);
- энцефалопатический (картина острого нарушения мозгового кровообращения).

Картина крови при диабетическом кетоацидозе следующая:

- нейтрофильный лейкоцитоз,
- повышенная СОЭ;
- увеличение количества эритроцитов и гемоглобина.

Лабораторные клиничко-биохимические показатели при тяжелом диабетическом кетоацидозе очень характерны.

- Содержание глюкозы в крови таких пациентов обычно бывает выше 18 мМ/л, может достигать и 100мМ/л.
- Осмоляльность крови повышена (осмоляльность плазмы в норме — 280-310 мОсм/кг Н<sub>2</sub>О); осмоляльность крови рассчитывается по формуле:

$$2x(K^{+} + Na^{+}) \text{ мМ/л} + \text{гликемия мМ/л}$$

- Присутствует крайне выраженная кетонемия — до 17 мМ/л и более.
- Повышено содержание: незэстерифицированных жирных кислот, триглицеридов, креатинина, остаточного азота, мочевины, холестерина, билирубина.
- Снижен уровень:

резервной щелочности до 5 об. % (при норме —

55-75 об. %); стандартного бикарбоната плазмы (норма —

20-27 мМ/л); рН—до 7,2-6,8. Ряд

патологических характеристик имеет моча:

Кетонурию.

Высокую относительную плотность.

Кислую реакцию. Резкую

глюкозурию.

Протеинурию, цилиндрурию, микрогематурию. При леченном кетоацидозе нередко наблюдается такое типичное осложнение, как отек мозга. Отек мозга — не вполне точный термин, так как патофизиоло-

гически отмечается внутриклеточная гипергидратация (набухание) клеток мозга. Считается, что гипергидратация возникает как следствие лечения кетоацидоза на фоне начавшегося улучшения биохимических параметров крови. Механизмы этого осложнения, обуславливающего до 1/3 смертельных исходов кетоацидоза, особенно в педиатрической и подростковой практике, связаны с неумеренным применением в лечении гипотонических растворов и стремительным падением осмоляльности внеклеточной жидкости при быстром действии инсулина, вводимого с лечебной целью в больших дозах.

*Гипергликемия* — повышение содержания глюкозы в крови натошак выше 6,1 мМ/л (120 мг/дл). Этиология гипергликемии может быть различной и далеко не всегда—диабетической. Для целей дифференциальной диагностики надо напомнить, что выделяют следующие виды гипергликемий.

1. *Алиментарная* — временное повышение уровня глюкозы в крови при быстром поступлении в организм избытка легкоусвояемых углеводов. У здоровых прием 75 г глюкозы через рот может вызвать подъем гликемии выше верхней границы нормы. Но при этом гликемия не превышает 200 мг/дл и нормализуется в пределах 3 часов. Через 2-2,5 часа может наступить даже гипогликемическая фаза в результате физиологического ответа *инсулина*.

2. *Стрессорная* — отражает действие *катехоламинов, глюкагона, глюкокортикоидов* и *вазопрессина* и наступает при действии различных стрессоров в том числе — психоэмоциональных. Ранее отдельные виды стрессорной гипергликемии характеризовались, как «эмоциональная», «наркозная» и т.д.

3. *Судорожная* — наступает при конвульсиях мышц вследствие усиления в них гликогенолиза. Примером гипергликемии при судорожных состояниях служит гипергликемия при эпилептических припадках и столбняке.

4. *Эндокринные* — развиваются при гиперпродукции контринсулярных гормонов. Гипергликемией сопровождаются синдром и болезнь *Иценко-Кушинга* и другие формы *гиперкортицизма, гипертироэоз, гиперпаратироз, глюкагонома, феохромоцитомы, акромегалия* и *гипофизарный гигантизм*. Так, *глюкагон, катехоламины и тиреоидные гормоны* способствуют гликогенолизу, СТГ тормозит синтез гликогена, стимулирует распад *инсулина* и секрецию *глюкагона, глюкокортикоиды* повышают интенсивность глюконеогенеза.

5. *При абсолютной и относительной инсулиновой недостаточности* — данная гипергликемия со-



провождает явный СД любого типа и рассматривается подробно в этом разделе.

Гипергликемия при повышении содержания глюкозы выше 8 мМ/л приводит к глюкозурии. При этом теряются ценные энергетические эквиваленты. Повышая осмотическую активность плазмы и мочи, гипергликемия ведет к полиурии, жажде и полидипсии. Хроническая гипергликемия стимулирует неэнзиматическое гликирование внеклеточных белков и усиливает синтез полиоловых соединений в клетках. Это вызывает тяжёлые осложнения. Однако лишь очень высокая гипергликемия вызывает опасное острое нарушение водно-солевого метаболизма и гипергликемическую кому.

### **Гипергликемическая (гиперосмолярная) кома**

*Гипергликемическая (гиперосмолярная) кома* встречается реже, чем диабетическая (кетоацидотическая). В большинстве случаев она возникает у больных с ИНСД старше пятидесяти лет и относительно редко бывает в детском и юношеском возрасте. В 50% случаев она развивается у лиц с нераспознанным до этого или плохо леченным диабетом, часто в связи со стрессом, травмой, болезнью, резкой дегидратацией организма (рвота, понос, ожоги, обморожения, кровопотеря, обильное мочеотделение при применении диуретиков).

Данное осложнение может провоцироваться инфузией белковых и углеводных растворов, лечением иммунодепрессантами и дилантином (фенитоином), диализом. Наиболее частая клиническая ситуация, приводящая к гиперосмолярной коме, — декомпенсированный ИНСД у пожилых, которые не могут себя обслужить и лишены надлежащего ухода.

В условиях кетоацидоза тошнота, рвота, одышка и другие острые симптомы приводят больного к врачу раньше, чем разовьется крайняя степень гипергликемии. При ИНСД кетоацидоз отсутствует, и гипергликемия может нарастать до высоких уровней без обращения к врачу. Пожилые одинокие больные ИНСД, находящиеся дома, в случае инфекции, травмы или иного состояния, обуславливающих повышение потребности в инсулине, могут оказываться в ситуации крайне высокой гипергликемии (до 200 мМ/л) и относительной беспомощности. Здесь больные не могут поддерживать осмоляльность организма достаточно частым и обильным питьём. Это и усугубляет водно-солевые нарушения. Развивается *некетогенная гиперосмолярная гипергликемическая кома*. Она — не менее опасное осложнение СД, чем кетоацидоз, дающее без неотложного лечения почти

50 % летальности. Ключевое звено ее патогенеза — гиперосмоляльность. Показатель осмоляльности внеклеточной жидкости увеличивается до 500 мОсм/кг H<sub>2</sub>O при норме 285-295 мОсм/кг H<sub>2</sub>O. Это результат глюкозурического осмотического диуреза без достаточной компенсации потерь воды.

Патогенез гиперосмолярной комы зависит от следующих факторов:

1. *Гипергликемия.* К гиперосмолярной коме приводит лишь быстро нарастающий и достигающий очень высокого уровня избыток глюкозы в крови: 55-200 мМ/л (1000-3600 мг%).
2. *Гипернатриемия.* Уменьшение выделения натрия с мочой обусловлено повышением секреции альдостерона (в ответ на дегидратационную гиповолемию), а также снижением почечного кровотока.
3. *Гиперхлоремия.*
4. *Высокое содержание остаточного азота,* в том числе мочевины (из-за ограничения диуреза), повышение содержания общего белка сыворотки — тоже вносят вклад в гиперосмолярность.

Гиперосмолярность приводит к резко выраженной внутриклеточной дегидратации: несмотря на то, что глюкоза продолжает входить в клетки мозга, и её содержание в них несколько повышается, концентрация этого осмотически активного вещества в межклеточной жидкости и плазме крови остаётся намного большей, чем в интрацеллюлярном отсеке. Нарушение водного и электролитного равновесия в клетках мозга влечет выраженную неврологическую симптоматику и тканевую гипоксию мозга с потерей сознания. Дегидратация ведет к сгущению крови (нарастают гематокрит, концентрация гемоглобина, ложный лейкоцитоз, факторы свертывания). В связи с этим для *гиперосмолярной комы* характерно возникновение множественных тромбозов и тромбоэмболии сосудов. У многих больных формируется тромбо-геморрагический синдром, следует закупорка клубочков почек, и прогрессирует острая почечная недостаточность. Развиваются все более выраженная олигурия и даже анурия.

Течение *гиперосмолярной комы* характеризуется тем, что осложнение развивается в течение нескольких дней, реже — в более короткие сроки. Вначале отмечается полиурия, вслед за которой быстро возникают другие симптомы:

1. Поверхностное частое дыхание типа тахипноэ без запаха ацетона.
2. Двусторонний спонтанный нистагм и мышечный гипертонус, снижение сухожильных рефлексов.

3. Затемнение сознания вплоть до сопора и комы.

Ключевую роль в лечении этой комы играет инфузия *гипотонических растворов*. Малые дозы *инсулина* применяются для снижения гипергликемии. Это дополняется антиацидотической терапией и коррекцией калиевого баланса.

Итак, при СД сама гипергликемия вызывает расстройства микроциркуляции, периферическую гипоксию, водно-солевые и реологические нарушения. Но при хроническом воздействии она способна порождать еще более опасные последствия: дисфункцию базальных мембран капилляров, пролиферацию и гипертрофию сосудистого эндотелия с окклюзией артериол, венул и капилляров. Гипергликемия приводит к образованию гликозилированных гемоглобина, липопротеидов и других белков как факторов нарушения клиренса иммунных комплексов и функций мембран клеток, давая толчок к развитию аутоиммунных и иммунокомплексных процессов в сосудах. Развивается *генерализованная диабетическая микроангиопатия*, которую считают не просто осложнением, а гистологическим симптомом хронического СД.

Она гораздо чаще имеется при ИЗСД и сочетается с наличием у таких больных антигенов DR<sub>4</sub>, повышением уровня коллагена IV типа с уменьшением его анта-

гонистов и нарушением соотношения фибронектина и энтактина.

В клинике наиболее опасна микроангиопатия глаз (самая частая причина слепоты во всем мире) и почек, которая приводит к диабетическому гломерулосклерозу с артериальной гипертензией, протеинурией, отеками (синдром Киммелстиля-Уилсона) и к смерти вследствие прогрессирующей хронической почечной недостаточности.

Главные хронические осложнения диабета связаны с диабетическими ангиопатиями. Считается, что они — основная причина инвалидизации и смертности больных диабетом.

Диабетические ангиопатии — это понятие, включающее:

- микроангиопатии (поражение капилляров, венул, артериол, затрагивающее прежде всего их базальные мембраны);
- макроангиопатии (поражение крупных артерий, то есть атеросклероз).

*В течении сахарного диабета любого типа, как правило, имеет место комбинированная ангиопатия с преобладанием микроангиопатии в молодом возрасте и макроангиопатии — после 30-40 лет.*

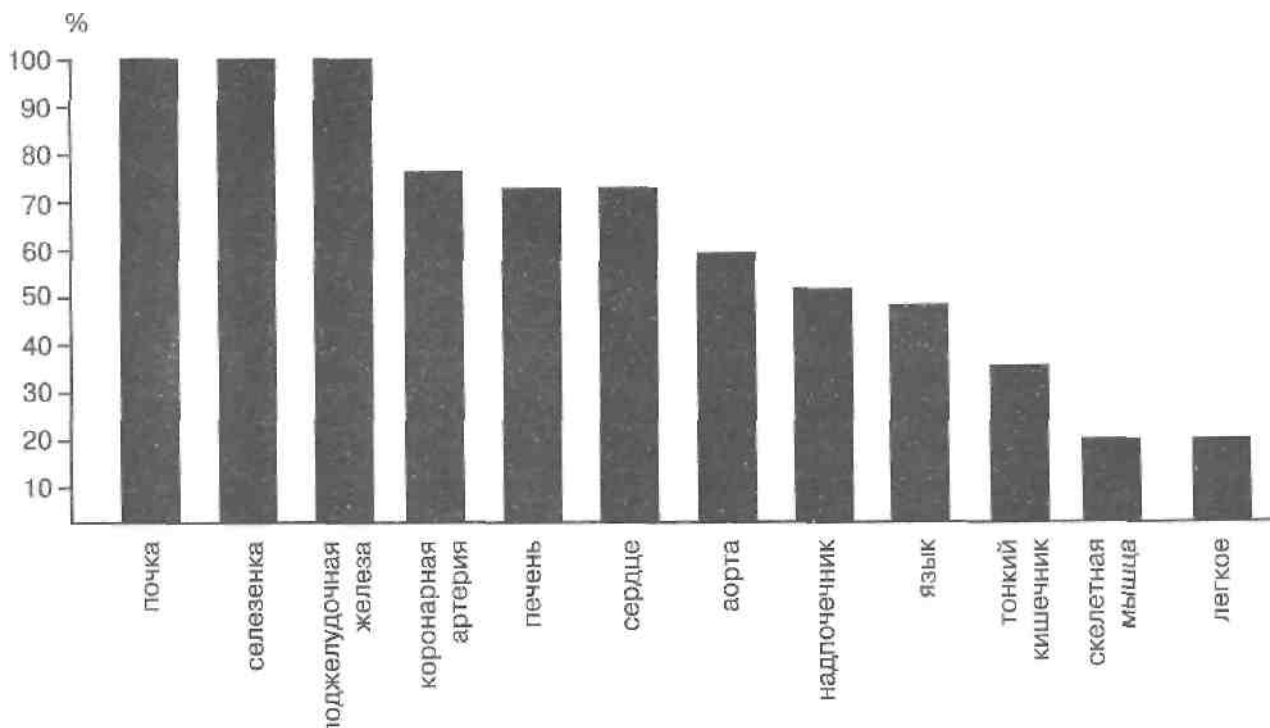


Рис. 84. Частота распространения диабетической микроангиопатии (диабетического артериологиалиноза) во внутренних органах по данным посмертных гистохимических исследований (собств. набл.)

Главное осложнение ИЗСД — системная диабетическая микроангиопатия (рис. 84). Основные изменения происходят в базальной мембране капилляров. В процесс вовлекаются все капилляры, имеющие базальную мембрану (универсальная капилляропатия).

Поражение сосудов микроциркуляторного русла заключается в отложении белков плазмы крови вдоль базальных мембран микрососудов, утолщении и гиалинизации базальных мембран с накоплением материала, дающего положительную PAS (ШИК-реакцию, гистохимическую реакцию с реактивом Шиффа для выявления гликопротеидов и нейтральных гликозаминогликанов) — рис. 85 (цв. вклейка).

Общим для микроангиопатий всех локализаций являются:

- аневризматические изменения капилляров;
- утолщение стенки артериол, капилляров и венул за счет накопления в базальной мембране сосудов PAS (ШИК-положительных веществ); отложения вдоль базальных мембран могут быть однородными или слоистыми (стоит подчеркнуть, что, несмотря на утолщение базальных мембран, микрососуды у больных ИЗСД *более проницаемы* для плазменных белков);
- пролиферация эндотелия и перителлия; десквамация эндотелия в просвет сосудов (пролиферация и десквамация могут привести к облитерации просвета сосудов);
- тучноклеточная реакция в периваскулярной ткани.

Капилляры и артериолы поражаются чаще всего в особо предрасположенных местах, к которым относятся:

- почечные клубочки;
- сетчатка глаз;
- дистальные отделы нижних конечностей;
- кожа и скелетные мышцы.

Базальные мембраны могут поражаться и в несудистых структурах (капсула Боумена-Шумлянско-го, каналы почек, периферические нервы вследствие поражения *vasa nervorum*, плацента).

Клинически микроангиопатия проявляет себя через нефропатию и ретинопатию, а также, в какой-то степени, — и через нейропатию.

«*Диабетическая нефропатия*» — первично хронический процесс, собирательный термин, включающий по сути диабетический гломерулосклероз и хронический пиелонефрит. Вначале имеет место гипертрофия и гиперfiltrация нефронов, затем — микроальбуминурия на фоне нормальной фильтрации, и, наконец, — прогресси-

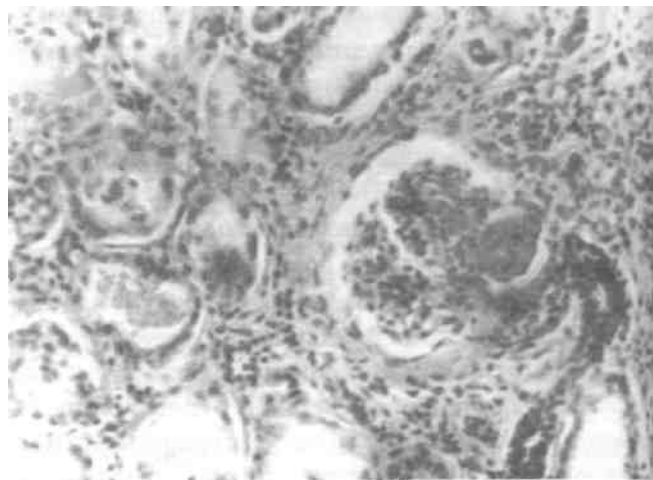


Рис. 86. Диабетическая микроангиопатия почки. Накопление гиалиновых масс (узловая форма диабетического гломерулосклероза) в клубочке почки; гематоксилин-эозин, х120 (собств. набл.) J

рующий гломерулосклероз с постепенным развитием хронической почечной недостаточности по гломерулярному типу. Процесс может сопровождаться нефротическим синдромом или его элементами — макропротеинурическая стадия.

Сочетание сахарного диабета, ретинопатии, протеинурии, артериальной гипертензии и диабетического очагового гломерулосклероза описано в 1936 г. как *синдром Киммельстиля-Уилсона*.

При диабетическом поражении почек обнаруживаются:

- вовлечение клубочков (по типу диффузного или, в случае синдрома Киммельстиля-Уилсона, очагового гломерулосклероза с отложением компактных узлов PAS-положительного материала по периферии клубочков, а также экссудативными поражениями). Характерные изменения клубочка почек при диабетической микроангиопатии представлены на рис. 86;
- гиалиновый артериолосклероз (отложения гиалиновых масс в стенках почечных артериол, сужающих их просвет), обычно сопровождаемый артериальной гипертензией;
- пиелонефрит и даже изредка встречающийся некротический папиллит (как результат восходящей инфекции мочевых путей, которая нередко развивается при диабетическом иммунодефиците).

*Диабетическая ретинопатия* — поражение сосудов сетчатки с появлением на глазном дне микроаневризм, а в дальнейшем — при выделении ретиной ангиогенного фактора — новообразованных неполноценных сосудов, проникающих в стекловидное тело.

При развитии пролиферативного ретинита типично появление кровоизлияний, что может обусловить отслойку сетчатки и слепоту, особенно если вовлекается желтое пятно.

ИЗСД—главная причина слепоты и одна из ведущих системных причин хронической почечной недостаточности.

*Диабетическая нейропатия* может проявляться как мононейропатия с невритом отдельных спинномозговых и черепномозговых нервов, или автономная нейропатия с проявлениями нарушений нервной регуляции вегетативных функций, в частности, тазовых органов и в особенности желудочно-кишечного тракта. Наиболее часто встречается симметричная периферическая нейропатия с поражением двигательной и чувствительной иннервации нижних конечностей. Поражается и центральная нервная система (спинной и головной мозг, особенно — промежуточный). Диабетическая нейропатия характеризуется повреждением шванновских клеток, дегенерацией миелина и аксонов. Возможные механизмы нейропатии связаны с микроангиопатией *vasa nervorum* и сосудов портальной системы гипоталамуса—гипофиза. При мононейропатиях наиболее вероятным представляется ишемический механизм неврита.

Автономная нейропатия протекает фактически на фоне дисэнцефальных и вегетативных нарушений, обусловленных ишемией гипоталамо-гипофизарной области мозга. Это провоцирует комплекс таких симптомов, как импотенция, дисменорея, снижение основного обмена, артериальная гипотензия, дисгидроз, атония мочевого пузыря, расстройство аппетита, терморегуляции, сна, перистальтики желудочно-кишечного тракта.

Но микроангиопатические механизмы, безусловно, не единственные факторы, формирующие диабетические нейропатии. Важную роль играет и их метаболический механизм, связанный с усилением сорбитологенеза. Многоатомный спирт *сорбитол* обладает прямой токсичностью для шванновских клеток, нарушая работу их ионных насосов. Лекарства-ингибиторы альдоредуктазы, снижая образование сорбитола и фруктозы, тормозят диабетическую нейропатию и отчасти ретинопатию. Определенное значение имеет нарушение действия на нервную ткань инсулиноподобных факторов роста, контролирующих миелинизацию. Нельзя исключить, что центральные проявления нейропатии у больных ИЗСД связаны с патогенностью артериальной гипертензии, гипогликемии и последствиями микроинсультов и кровоизлияний в мозг.

Автономная нейропатия с выраженными гастроинтестинальными расстройствами может быть связана

с дефицитом вазоактивного интестинального полипептида. Нарушения эрекции у мужчин с СД объясняют снижением продукции окиси азота в микрососудах, а также атеросклерозом артерий, приносящих кровь к половым органам.

На фоне снижения регенерации и иммунитета микроангиопатии и периферическая нейропатия в сочетании с ускоренным атеросклерозом артерий нижних конечностей (особенно у пожилых лиц с ИНСД) комбинируются в крайне неблагоприятную «патогенную констелляцию», приводящую к незаживлению и инфицированию микроповреждений нижних конечностей. При диабете очень легко могут образовываться персистирующие язвы нижних конечностей. Одна из важных профилактических мер при диабете — избегать микротравм ног.

Микроангиопатии развиваются на протяжении не менее 2 лет, но было показано, что при достаточно чувствительных методах диагностики начальные признаки микроангиопатии можно обнаружить почти у 58 % больных ИЗСД детей. Доказано, что развитие микроангиопатии напрямую зависит от длительности и степени гипергликемии. Диабетический гломерулосклероз развивается у всех лиц со «стажем» сахарного диабета более 25 лет (Белл И., 1953). Интенсивная инсулинотерапия, удерживая гликемию в нормальных пределах, позволяет резко затормозить развитие и/или прогрессирование микрососудистых осложнений диабета. Однако патологические изменения продолжают некоторое время и после нормализации уровня глюкозы в крови («гипергликемическая память»), что, возможно, связано с медленным метаболизмом продуктов неферментативного гликирования белков или с иммунопатологическими процессами, вовлекающими эти продукты.

Согласно *иммунопатологической теории патогенеза микроангиопатии*, в ее патогенезе участвует иммунокомплексный механизм. Иммунные комплексы, включающие *инсулин* и другие белки, обнаружены в стенках микрососудов. Установлена положительная корреляция между уровнем циркулирующих иммунных комплексов и клиникой микроангиопатии. Найдена связь между антиинсулиновыми аутоантителами и диабетическим гломерулосклерозом.

Наряду с *иммунопатологической* многими аргументами подкрепляется и *метаболическая теория патогенеза микроангиопатии*. *Метаболическая* теория связывает развитие поражения сосудов с нарушением обмена гликозаминогликанов сосудистой стенки и появлением в ней избытка продуктов неподдаваемого дефицитом *инсулина* пути обмена глю-

козы—сорбитолового (полиолового) цикла, соединений типа сорбитола. По этой теории, пусковым моментом патогенеза микроангиопатии являются нарушения углеводного метаболизма. Реакции цикла полиолов катализируют ферменты альдоредуктазы и сорбитолдегидрогеназы. В цикле полиолов происходит образование:

- сорбита из глюкозы (фермент-катализатор — *альдоредуктаза*);
- фруктозы из сорбита (фермент-катализатор — *сорбитолдегидрогеназа*).

Сорбитоловый путь резко активизируется при гипергликемии в тех клетках и тканях, которые способны поглощать глюкозу вне зависимости от действия инсулина (нервная ткань, ткани глаза, почки). Возникает внутриклеточное накопление глюкозы и сорбитола, а затем и фруктозы. Накопление этих метаболитов повышает в клетках и в таких структурах, как хрусталик, осмотическое давление. Снижается содержание миоинозитола, диацилглицерола, скорость кругооборота инозитфосфатидов. Из-за этого падает активность зависящей от них протеинкиназы C. Как следствие снижается и активность калий-натриевой АТФ-азы. Внутриклеточная гипергидратация обуславливает гибель клеток (таков патогенез набухания и помутнения хрусталика при диабетической катаракте). Миоинозитол и ингибиторы альдоредуктазы замедляют развитие как нейропатии, так и катаракты при СД. Согласно метаболической теории, полиоловые соединения могут вызывать и ангиопатию. Установлена митогенность сорбитола для гладкомышечных клеток сосудов. Однако нельзя забывать, что клетки сосудистой стенки не относятся к тем элементам, в которых преобладает неинсулинозависимый транспорт глюкозы. Поэтому механическое перенесение на сосуды патогенных механизмов полиоловой нейропатии вряд ли возможно.

Неферментативное гликозилирование (по современной терминологии — *гликирование*) как метаболическая основа диабетической микроангиопатии может связать между собой основные положения иммунопатологической и метаболической теорий. Конечные продукты необратимого глубокого гликозилирования оказывают разнообразные патогенные эффекты на соединительную ткань и на сосуды:

- вызывают сшивку между коллагеном базальных мембран микрососудов и белками плазмы крови, особенно в условиях интенсивной фильтрации в гломерулах почек. Именно такие изменения типичны для микроангиопатии;

- «пришивают» липопротеиды атерогенных классов к коллагену крупных сосудов, препятствуя работе дренажных механизмов и ускоряя атерогенез;
- делают белки депозитов резистентными к протеолизу;
- препятствуют взаимодействию коллагена базальных мембран с ламинином и протеогликанами, сшивая молекулы коллагена между собой. Базальные мембраны при этом теряют протеогликаны и повышают свою проницаемость;
- стимулируют выделение тканями эндотелина-1, цитокинов и других факторов, усиливающих свертывание, тромбообразование и способствующих спазму сосудов;
- наконец, эти продукты могут менять антигенные свойства белков и провоцировать иммунокомплексный процесс.

Важность роли неферментативного гликирования белков в патогенезе микроангиопатии подчеркивает хороший эффект применения ингибиторов необратимого гликирования (например, аминогуанидина) у больных с осложнениями диабета и на животных — моделях ИЗСД.

Наилучшим интегральным показателем кратковременного баланса гликемии служит определение уровня фруктозамина плазмы (по **Шатонефу-Тауберу**, 1987). Чем больше фруктозамина — тем хуже уровень компенсации диабета за последнюю неделю. Аналогичный тест, дающий представление о долговременной метаболической компенсации — за период порядка 3 месяцев — уровень гликированного гемоглобина. Оба показателя зависят от скорости прямого гликирования белков и коррелируют с темпами развития ретино-и нефропатии.

*Гликированный гемоглобин* обладает повышенным сродством к кислороду и имеет остатки глюкозы, соединенные с N-концевым валином В-цепи гемоглобина А. Он условно обозначается Hb A1c. У здоровых его содержание составляет 4-6 %, а у больных диабетом он повышен в 2-3 раза. Из-за этого в капиллярах затрудняется отщепление кислорода от гемоглобина и его переход в ткани, и развивается гипоксия. Гипоксия сопровождается расширением венозного отдела капилляров, возрастанием их проницаемости. Изменяется тонус сосудов, возникают мешотчатые расширения стенок капилляров и микроаневризмы, составляющие элементы морфологической картины диабетической микроангиопатии.

Традиционный тест ранней диагностики диабетической микроангиопатии — выявление *микроальбумину-*

ии. Степень этого нарушения коррелирует с артериальной гипертензией, содержанием гликозилированного гемоглобина и антиинсулиновых аутоантител, диабетической ретино- и нефропатией, длительностью ИЗСД. Диагностически значимым является повышение экскреции альбумина выше 30 мкг/мин. Альбумин может определяться в моче радиоиммунологически.

Традиционным тестом на выявление диабетической ретинопатии является и исследование глазного дна, для чего применяется также флюоресцентная ангиография. Нарушение функций периферических нервов у больных ИЗСД может оцениваться по порогу восприятия вибрации.

Радиоиммунологическая и иммуноферментная оценка маркеров и ранних проявлений осложнений ИЗСД может содействовать раннему началу профилактической терапии и по своей прогностической значимости превосходит традиционные методы. Показана высокая чувствительность тепловидения в качестве метода раннего выявления и контроля степени развития микро- и макроангиопатии сосудов конечностей (**Строев Ю.И.** с соавт., 1980-1999).

На патогенезе макроангиопатии (атеросклероза) в данном руководстве мы подробно не останавливаемся, так как она типична для взрослых и пожилых пациентов с СД. Читатель, интересующийся этой проблемой, может почерпнуть соответствующие сведения в других монографиях и учебниках (**Балаболкин М.И.**, 1998; **Зайчик А.Ш.**, **Чурилов Л.П.**, 2000, 2001).

**Первичный сахарный диабет** — идиопатическое расстройство механизмов инсулиновой регуляции метаболизма. Это заболевание может быть вызвано либо деструкцией В-клеток островков и *абсолютной инсулиновой недостаточностью*, либо комбинацией

первичной резистентности тканей-мишеней к инсулину, а В-клеток — к глюкозе, порождающей *относительную недостаточность инсулина*. Поэтому первичный СД, составляющий около 95 % всех случаев СД, делится на 2 типа и несколько подтипов, помеченных ниже (по **Р. Вольпе**, 1981): • **Первичный сахарный диабет I типа** (синонимы:

инсулинзависимый, гипоинсулинемический, юношеский, ювенильный, ИЗСД) составляет 20 % от общего числа случаев первичного СД и делится на такие подтипы: 1a — обусловленный комбинацией генетического и

средового воздействия; 1b — генетически обусловленный, со спонтанным аутоиммунным процессом, без явных признаков экзогенной провокации;

1c — с первичным поражением В-клеток экзогенными диабетогенами (химическими, вирусными).

Каждый из этих вариантов вначале (пока количество инсулина достаточно, чтобы предотвратить кетоацидоз, но уже не достаточно, чтобы поддерживать уровень глюкозы) может условно расцениваться как «инсулиннезависимый», что не меняет его патогенетической сути и принадлежности к I типу.

- **Первичный сахарный диабет II типа** (синонимы: инсулиннезависимый, гиперинсулинемический, диабет взрослых, пожилого возраста, тучных, ИНЗД) составляет почти 80 % от общего числа случаев первичного СД.

Данный тип включает несколько особых подтипов:

1 1a — ИНЗД у нетучных больных;

1 1b — ИНЗД у тучных больных;

1 1c — *ИНЗД в юношеском возрасте («диабет взрослых в юности» или в англоязычной литературе — «maturity onset diabetes of the young» — MODY-диабет).*

- **Вторичный сахарный диабет** или диабетические (гипергликемические) синдромы могут возникать как следствие по отношению к болезням, поражающим поджелудочную железу или систему регуляции углеводного метаболизма. К этой группе относятся:

(а) Вторичный диабет, вызванный *неаутоиммунной деструкцией панкреатических островков* при поражении поджелудочной железы (*хронический панкреатит, рак, гемохроматоз, кистозный фиброз, панкреатэктомия, травма поджелудочной железы, синдром Рефсума*),

(б) Вторичный *ятрогенный диабет при применении медикаментов* (кортикостероиды, АКТГ, оральные контрацептивы, пропранолол, антидепрессанты, фенотиазины, некоторые мочегонные).

(с) Вторичный диабет при *генетически обусловленных синдромах* (*липодистрофии, гликогеноз I типа, миотоническая дистрофия и атаксия-телеангиэктазия, синдром Вернера, эльфизм, синдром Рэбсона-Менденхолла, наследственные гипоталамические формы вторичного ожирения, хромосомные аномалии Дауна, Шерешевского-Тернера и Клайнфельтера, семейная атаксия Фридрейха и др.*).

- **Сахарный диабет**, вызванный *эндокринными расстройствами* с гиперпродукцией контринсулярных гормонов (*синдром Кушинга, акромегалия, феохромоцитома, глюкагонома, гиперти-*

*роидизм, гиперплазия эпифиза, множественная неопластическая полиэндокринопатия MEN-1)* в отечественной клинической традиции принято называть *симптоматическим*.

Термин «1-й тип» часто используют как синоним для ИЗСД, а термин «2-й тип» — относят к любому ИНСД. Однако эти градации совпадают не полностью, поскольку некоторые больные СД 2 типа могут быть полностью инсулинозависимыми и склонными к кетоацидозу. Подгруппа 2а больных ИНСД — нетучные субъекты, экспрессирующие антигены ГКГС, predisposing к аутоиммунному инсулиту, имеют и признаки иммунного ответа на островковоклеточные антигены, и вместе с тем — первичную инсулинорезистентность.

Следует представлять, что термины «ИЗСД» и «ИНСД» описывают лишь клиническое течение конкретного случая (склонность к кетоацидозу и резистентность по отношению к нему), тогда как термины «1-й тип» и «2-й тип» относятся к патогенетическим механизмам болезни (результат доминирования аутоиммунного механизма, или результат реализации иных механизмов патогенеза).

Ниже следует табл. 13, обрисовывающая основные дифференциально-диагностические и патогенетические различия двух типов первичного СД.

Таблица 13

Критерии инсулинзависимого и инсулиннезависимого сахарного диабета

ИЗСД	ИНСД
Абсолютная инсулиновая недостаточность	Относительная инсулиновая недостаточность
Аутоиммунный процесс против (3-клеток панкреатических островков	Отсутствие аутоиммунного процесса против Р-клеток панкреатических островков
Отсутствие первичной инсулинорезистентности	Первичная инсулинорезистентность
Высокий риск кетоацидоза	Низкий риск кетоацидоза
Нет связи с тучностью	Связь с тучностью
Конкордантность однояйцевых близнецов 30-50%	Конкордантность однояйцевых близнецов 90-100%

Несмотря на разную этиологию и отличия в ключевом звене патогенеза, оба типа СД при длительном хроническом течении вызывают нарушения метаболизма, приводящие к вторичной ангиопатии и связанным с ней осложнениям. Кроме того, имеются данные (Лесли Р., Эллиотт Р., 1994) о том, что ежегодно более 1 % больных ИНСД становятся типичными носителями ИЗСД с характерными иммунологическими и метаболическими особенностями, что скорее всего свидетельствует об отсутствии жесткой альтернативности двух ти-

пов заболевания, а вероятный механизм развития этого явления — наложение иммунопатологического процесса на инсулинорезистентность. В связи с этим любопытны данные о том, что экспрессия одного из основных аутоантигенов В-клеток у больных с ИЗСД — глутаматдекарбоксилазы — усиливается гипергликемией (Россини А., 1993).

Существование ИНСД, сопровождаемого и не сопровождаемого ожирением, учитывая последние данные о продукции адипоцитами контринсулярного цитокина ФНОα (Хотамизлиджил А. с соавт. 1994), представляется весьма существенным. Также имеются основания полагать, что значительная часть нетучных больных с ИНСД — это лица, находящиеся в ранних стадиях эволюции ИЗСД и все еще имеющие достаточно инсулина, чтобы предотвратить возникновение кетоацидоза.

Итак, инсулинзависимый и инсулиннезависимый СД имеют немало общих патогенетических звеньев, и в настоящее время нельзя отрицать существования смешанных и переходных форм между этими двумя вариантами первичного СД. *ИЗСД составляет в целом от 10 до 20 % всех случаев СД и особенно значим в детской и подростковой медицине.*

Некоторые авторы (Фелиг Ф., 1985) отдельно выделяют СД беременных, именуя его «*прегнодиабет*»). Причина прегнодиабета — возрастание при беременности продукции контринсулярных гормонов. Классификация ВОЗ подразумевает под *диабетом беременных* впервые выявленную или начавшуюся только во время беременности пониженную толерантность к глюкозе. При этом подчеркивается, что в данную группу не входят забеременевшие, но уже больные СД женщины. После родов у женщин с прегнодиабетом явный диабет может не возникнуть, но может и развиваться диабет 1-го либо 2-го типов. Это свидетельствует о том, что этиологически прегнодиабет не является самостоятельной формой.

*Клиника.* Картина СД у подростков отличается бурным дебютом и напоминает катастрофу. Это обусловлено с самого начала болезни резким дефицитом инсулина. Нередко СД у подростков впервые диагностируется в стадии кульминации кетоацидоза.

Возникают жажда, полиурия, доходящая нередко до ночного энуреза, нередко анорексия, реже — волчий аппетит, тошнота, похудание, несмотря на достаточное или даже избыточное потребление пищи. Провоцирует СД у подростков чаще инфекция, после которой их начинают кормить, как правило, вкусными, содержащими избыток углеводов продуктами (конфеты, соки, даже назначают инъекции глюкозы как «общеукрепля-

ющее» средство), что ускоряет развитие кетоацидоза и диабетической комы. Этому способствует собственная подросткам гиперпродукция контринсулярных гормонов. В пубертате возрастает анаболизм, что требует много *инсулина*, которого при СД не хватает. Интересно, что после пубертата СД обычно течет спокойнее и стабильнее.

У подростков прогрессирует сухость кожи и слизистых, появляется зуд кожи (у девушек — в области промежности), у юношей бывают баланопоститы, у девушек — вульвиты и вульвовагиниты. Язык обычно липкий или сухой, обложен белым налетом. Может быть кровоточивость десен, часты заеды, гингивиты, стоматиты, парадонтозы, экхимозы, кариес. Ногти ломкие. Шелушение кожи и расчесы способствуют развитию пиодермии, микозов. Нередко выявляется особый диабетический румянец щек, лба, надбровных дуг, подбородка. Изредка на коже бывают ксантомы и липоидный некроз (чаще — на голенях).

СД у подростков может начаться с болей в животе, тошноты, рвоты, диареи. Жажда неуклонно нарастает, сухость кожи и слизистых усиливается, изо рта появляется кисловатый запах ацетона (его обычно сравнивают с запахом прелых яблок или фруктов). Если срочно не начато лечение *инсулином*, то может быстро развиваться *диабетическая кома Кулсмауля*, в основе которой лежит интоксикация центральной нервной системы.

При длительном течении СД явная задержка полового развития наблюдается у трети юношей и у половины девушек с нарушением месячных в 15-20 % случаев. Могут наблюдаться явный нанизм, субнанизм и гипогенитализм, так как у подростков с СД замедляются темпы общего развития, пубертатный ростовой скачок растягивается во времени и может быть вообще не выраженным. Это особенно проявляется при развитии СД с раннего детства, если его продолжительность — 10 лет и более. В таких случаях может нарушаться последовательность развития вторичных половых признаков. Одновременно с задержкой полового развития может наступить общее истощение (*синдром Нобекура*).

У детей и подростков с тяжелым течением СД может развиваться *синдром Мориака* (задержка роста и полового развития, гепатомегалия, матронизм с отложением жира на груди, животе и в области VII шейного позвонка иногда — со стриями, задержка костного возраста с остеопорозом, лабильное течение СД со склонностью к гипогликемии).

У подростков с СД нередко развивается полиневрит, обусловленный демиелинизацией осевых цилиндров

столбов спинного мозга, а также микроангиопатией нервных стволов. Бывает энцефалопатия с неадекватным поведением.

**Осложнения.** СД у подростков чаще всего осложняется кетоацидотической (диабетической) комой, чему способствует их неорганизованность, несоблюдение диеты и режима инсулинотерапии, отказ от самоконтроля и от посещений эндокринологического диспансера, стрессорные ситуации (инфекции, травмы, интоксикации, в частности, алкогольные, обострения хронических заболеваний), лабильное течение СД.

У подростков чаще наблюдается диабетическая кома I—II степеней. При коме I степени может быть рефлекторный ответ на раздражение слизистой носа, зрачковые рефлексы сохранены или снижены, корнеальные — живые, глотание затруднено, снижен мышечный тонус при повышенных сухожильных рефлексах, иногда определяются шейные тонические рефлексы. При коме II степени растормаживаются стволовые и спинальные центры, падает давление крови, пульс становится слабым, возникают цианоз и коллапс.

При лабильном течении СД (см. выше), при *синдроме Мориака*, при *передозировке инсулина* или при несоответствии необходимой его дозы диете могут возникать гипогликемии и даже комы, прогноз которых всегда серьезен и непредсказуем, особенно в отношении будущего психоэмоциональной сферы подростка и его интеллекта.

Особенно опасна у подростков гиперосмолярная кома с острой почечной недостаточностью. Гиперлактацидемической комы у подростков не бывает, так как ее вызывает обычно монотерапия бигуанидами, которые при ИЗСД у подростков не используются.

Частое осложнение СД у подростков — поражение суставов, особенно межфаланговых сочленений IV и V пальцев кистей, шейного отдела позвоночника. Может развиваться нейропатическая диабетическая стопа, когда утрачиваются болевые ощущения, и подростки не замечают ее микротравм, но присоединение инфекции может привести к абсцессу, флегмоне и даже гангрене стопы. Изредка возникает контрактура Дюпюитрена кистей и стоп, а также асептический некроз концевых фаланг пальцев стоп.

У 15-30% подростков с ИЗСД развивается «синдром диабетической руки» с ограничением подвижности суставов (диабетическая хейроартропатия).

При раннем тяжелом течении диабета в подростковом периоде могут проявляться первые признаки диабетического гломерулосклероза с артериальной гипертензией и нейроретинопатией (*синдром Киммельстиля-Уилсона*), который к 25-35 годам может



привести к уремии. Нередко СД у подростков осложняется хроническим пиелонефритом. Довольно часто наблюдаются пиодермии, грибковые поражения кожи. Диабетические нейровегетопатии могут вызвать стойкую тахикардию и диарею.

Всех больных СД подростков необходимо обследовать у фтизиатра.

Лечение *инсулином* может привести к образованию липоатрофий на местах его введения (живот, бедра, плечи). Тяжелое течение СД часто сопровождается жировой дистрофией печени (гепатостеатоз), на этом фоне развиваются хронические бактериальные и лямблиозные холециститы, а также возникает склонность к холелитиазу. При течении СД с детства возникают нарушения физического и полового развития с последующими частыми отклонениями в репродуктивной функции.

**Классификация.** В соответствии с классификацией ВОЗ (1996 г.) выделяют следующие формы сахарного диабета:

#### **А. Клинические классы.**

Сахарный диабет.

1. Инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД):
  - а) аутоиммунного генеза;
  - б) вирусной природы.
2. Инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНСД):
  - а) у лиц с нормальной массой тела;
  - б) у лиц с ожирением.
3. Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания (СДНП).
4. Другие типы СД, связанные с определенными состояниями и синдромами:
  - 1) заболевания поджелудочной железы;
  - 2) болезни гормональной этиологии;
  - 3) состояния, вызванные приемом лекарственных средств или воздействием химических веществ;
  - 4) аномалии инсулина или его рецепторов;
  - 5) генетические синдромы;
  - 6) смешанные состояния.
5. Нарушенная толерантность к глюкозе:
  - а) у лиц с нормальной массой тела;
  - б) у лиц с ожирением;
6. Сахарный диабет беременных (СДБ).

**Б. Классы статистического риска** (лица с нормальной толерантностью к глюкозе, но со значительно увеличенным риском развития СД):

- 1) предшествовавшие нарушения толерантности к глюкозе;
- 2) потенциальные нарушения толерантности к глюкозе.

Подавляющее число случаев СД — это так называемый спонтанный СД (ИЗСД, ИНСД, СДНП). Другие типы СД составляют всего 6-8 % от общего числа больных СД. В России принято традиционно выделять три степени тяжести СД (легкая, средней тяжести, тяжелая), три вида состояния компенсации обменных расстройств (компенсация — с нормогликемией и аглюкозурией; субкомпенсация — гипергликемия, глюкозурия, но без кетоацидоза; декомпенсация — гипергликемия с кетоацидозом), острые осложнения СД — комы (кетоацидотическая или диабетическая кома Кулсмауля, гипергликемическая гиперосмолярная кома, гипогликемическая кома, гиперлактацидемическая кома), выделяют поздние осложнения СД (микроангиопатии, макроангиопатии — атеросклероз разной локализации, нейропатии), а также поражения других органов и систем (энтеропатия, остеоартропатия, диабетическая стопа, гепатопатия, катаракта, липоидный некроз и др.).

**Диагностика.** Основной лабораторный признак СД — гипергликемия натощак. Если она при повторных исследованиях глюкозооксидазным методом выше 6,0 мм/л, а после еды — 10,0 мм/л, то у большинства лиц возникает глюкозурия.

При декомпенсации СД в крови и соответственное моче появляются кетоновые тела (в моче обычно легко определяется ацетон) и высокая глюкозурия.

При терминальной стадии диабетического гломерулосклероза из-за спонтанного снижения уровня гликемии и уменьшения потребности в экзогенном инсулине вплоть до его полной отмены (*синдром Зуброды-Даш*) возникает аглюкозурия, и не бывает ацетона в моче.

У подростков с СД часто выявляется умеренная анемия, а при диабетическом гломерулосклерозе она может быть выраженной из-за гипопродукции *эритропоэтина* в почках. В протеинограмме при СД повышаются  $\alpha_2$ -глобулины, что отражает высокий уровень белково-углеводных комплексов, а при развернутой клинике диабетического гломерулосклероза из-за массивной протеинурии падает уровень общего белка плазмы и еще выше нарастает  $\alpha_2$ -фракция глобулинов (напоминает протеинограмму при амилоидозе).

Для подростков с самого начала СД характерны атерогенные изменения сыворотки крови, что при ИЗСД связывают с наличием фракций модифицированных атерогенных липопротеидов низкой плотности и гликозилированных липопротеидов. Это коррелирует с фазой, тяжестью и длительностью СД. Так, в крови выявляются умеренная гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, нарастает уровень свободных жирных кислот, особенно при сочетании СД с ожире-

нием, а также при наследственном СД. В соответствии с диспротеинемией, выраженностью анемии и наличием инфекционных осложнений повышается СОЭ.

В моче часто выявляются признаки хронического пиелонефрита. При субкомпенсации и декомпенсации СД плотность мочи обычно высокая (до 1,030-1,040), но при диабетическом гломерулосклерозе она падает до гипостенурических значений, при этом в осадке мочи обнаруживается незначительное количество лейкоцитов, эритроцитов и различных цилиндров при нередко высокой протеинурии (до 30-40 г/л). Развитие почечной недостаточности сопровождается вначале компенсаторным усилением почечного кровотока и клубочковой фильтрации, которые потом прогрессивно снижаются, и наступает уремия с резко патологической *пробой Реберга*, высоким уровнем креатинина крови, гиперкалиемией и гиперфосфатемией (Ларионова В. Н., 1978).

ЭКГ у подростков с СД изменяется незначительно, так как при ИЗСД в молодом возрасте атеросклероз развивается крайне редко, но часто наблюдаются призна-миокардиодистрофии, обусловленной электролитными изменениями, протекающими с нарушениями ритма. Тахикардия обычно связана с нейровегетопатией. При

тахеоциллографическом исследовании кровяного давления часто выявляется повышение среднего кровяного давления, особенно при велоэргометрической нагрузке или при холодной пробе. (Строев Ю.И., 2001).

ЭЭГ у подростков с СД никогда не бывает нормальной: наблюдаются ее изменения от умеренных явлений корковой ирритации до грубого вовлечения подкорковых стволовых структур мозга, что нарастает по мере накопления сосудистой патологии в виде микроангиопатий (Строев Ю.И., 1995).

Микроангиопатии доступны для диагностики при офтальмоскопии, при этом выявляются изменения сосудов глазного дна от легкой ангиопатии до тяжелой необратимой нейроретинопатии с Рубцовыми изменениями сетчатки, кровоизлияниями. Характерно наличие сосудистых микроаневризм, что принято считать патогномоничным офтальмологическим признаком СД. При СД чаще возникает повышение внутриглазного давления из-за микроангиопатии шлеммова канала, а также умеренная гиперметропия. Микроангиопатии хорошо выявляются при телевизионной капилляроскопии ногтевого ложа пальцев рук и ног, конъюнктивы — в виде патологически структурных изменений капилляров с микроаневризмами, стазами, нарушениями кровотока (Строев Ю.И. с соавт., 1985-1999). Ранние наруше-

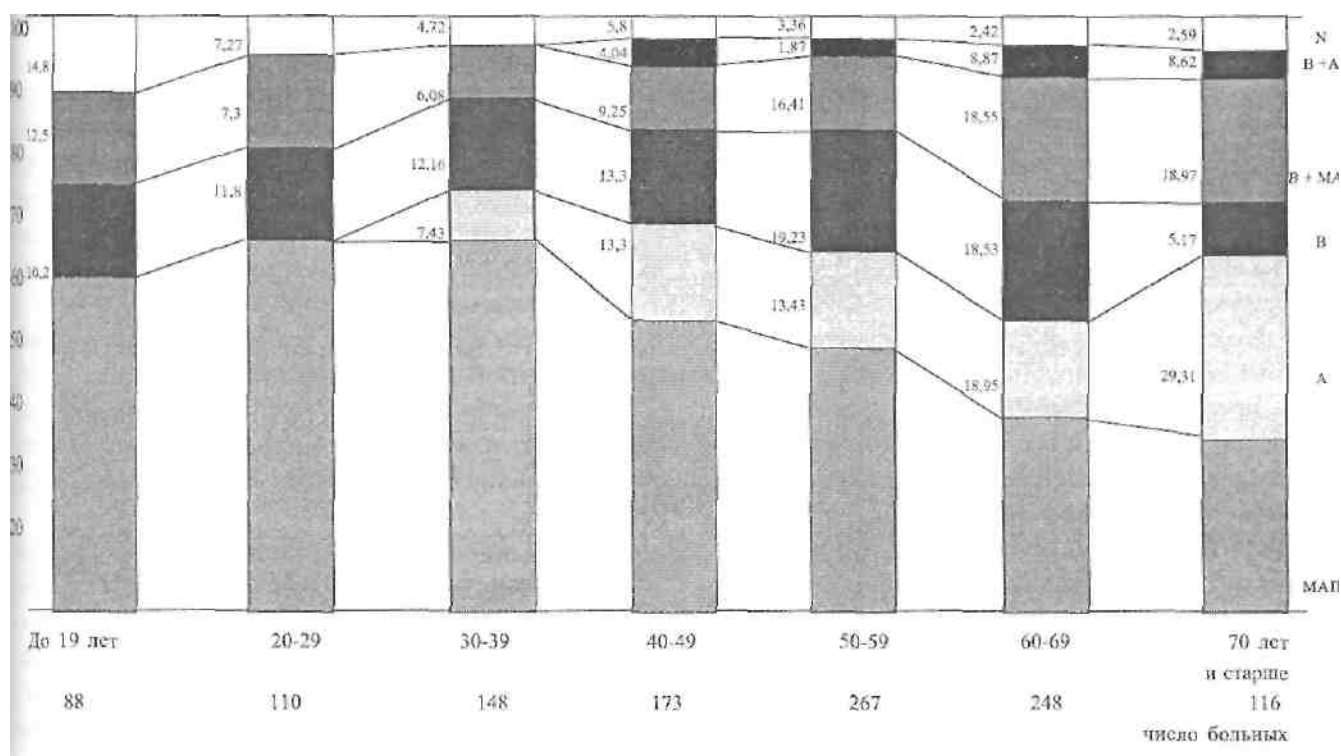


Рис. 87. Возрастная структура сосудистой патологии нижних конечностей у 1150 больных сахарным диабетом (по данным дистанционной термографии). А — атеросклероз, МАП — микроангиопатия, В — венозная недостаточность, N — норма (собств. набл.)

ния микроциркуляции выявляет тепловизионное исследование нижних конечностей в виде симметричного обрыва инфракрасного свечения в дистальных отделах конечностей. Сосуды нижних конечностей у подростков поражаются раньше и чаще, чем других областей (рис. 87). Признаки периферического атеросклероза при СД у подростков практически не выявляются (**Стровев Ю.И.**, 2000).

О СД у подростков следует думать при значительном похудении или, напротив, чрезмерной полноте, особенно при неблагоприятной наследственности по СД (даже у дальних родственников). Наличие жажды, сухости во рту, полиурии вплоть до ночного недержания мочи, высокая плотность мочи, наличие гипергликемии натощак, глюкозурии, а тем более ацетонурии верифицируют диагноз.

Сложнее диагностика нарушенной толерантности к глюкозе (скрытого, латентного СД). При этом уровень гликемии натощак нормальный, а после еды — не более 10 мМ/л. Для этого исследуют гликемию натощак, а затем обследуемый выпивает 250 мл раствора глюкозы (можно добавить сок лимона для улучшения вкуса). Глюкоза дается из расчета 50 г на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела пациента (определяется с учетом роста и веса по специальной номограмме — см. Приложение 9). У детей и в препубертате иногда для пробы дают глюкозу из расчета 1,75 г на 1 кг массы тела. Пробу проводят на привычном пищевом режиме. После приема глюкозы каждые полчаса в течение 2,5 часов исследуют уровень гликемии в капиллярной крови пальца. Получают «гликемическую или сахарную кривую». При массовых обследованиях можно ограничиться исследованием уровня гликемии через 2 часа после приема глюкозы. После этого желательно исследовать мочу на сахар и ацетон.

При нарушенной толерантности к глюкозе гликемия через 2 часа после нагрузки должна колебаться от 7,8 до 11,1 мМ/л (140-200 мг/дл); при явном СД гликемия натощак превышает 6,7 мМ/л, через 2 часа она более 11,1 мМ/л, в моче почти всегда появляется глюкоза. Если проба сомнительна, то чувствительность ГТТ можно повысить пробой Конна (за 8 и за 2 часа до нагрузки глюкозой дают по 15 мг преднизолона). При этом показатели гликемии более демонстративны в отношении нарушения толерантности к углеводам (**Инклбаргер Дж.**, 1996). Во время пробы нельзя ходить, курить, пить и есть, так как это отражается на уровне гликемии. ГТТ проводится только в случаях отсутствия симптомов диабета, в противном случае высокая доза выпитой глюкозы может вызвать у подростка бурную декомпенсацию СД и кетоацидоз.

В сомнительных случаях верифицировать диагноз ИЗСД у подростков помогает исследование противoinsулиновых антител, антител к островкам Лангерганса, уровня *C-пептида*, который при ИЗСД всегда ниже 300 нмоль/л или вообще отсутствует, а также гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>), который при СД повышается до 12 % и более.

**Пример диагноза.** Инсулинзависимый сахарный диабет аутоиммунной природы, тяжелое течение, декомпенсированный. Диабетическая кома. Диабетическая микроангиопатия сетчатки глаз. Правосторонняя нежнедолевая бронхопневмония. Гепатостеатоз. Парадонтоз. Полигиповитаминоз.

**Дифференциальный диагноз.** Дифференциальный диагноз СД не сложен. Жажда и полиурия вызывают подозрение на *несахарный диабет*, но при нем уровень глюкозы крови нормальный, а моча постоянно имеет низкую плотность (не более 1,005).

У некоторых лиц бывает глюкозурия даже при нормальном ГТТ. У детей и подростков это может быть результатом переедания сладостей (более 150-200 г конфет за один присест).

Иногда глюкозурия наблюдается даже при обычной диете, но при этом уровень глюкозы в крови не повышается даже после нагрузки глюкозой. Это объясняется низким порогом проницаемости почек для глюкозы (*почечный диабет*). Такие лица из-за низкого уровня глюкозы крови часто страдают головными болями, легко утомляются.

Иногда почечный диабет является предвестником СД, поэтому таких лиц следует взять под наблюдение. Во всяком случае жажда и полиурия требуют исследования показателей гликемии для исключения истинного СД. При *тяжелом гипопаратирозе* тоже бывают жажда и полиурия, но при этом наблюдаются нормогликемия и гиперкальциемия.

У больных СД часто возникают сложности в дифференциальной диагностике коматозных состояний, особенно диабетической и гипогликемической ком. Ниже приводятся основные дифференциально-диагностические признаки коматозных состояний при СД (табл. 14).

**Исходы заболевания и прогноз.** При своевременном выявлении и адекватном лечении прогноз СД относительно благоприятный, так как в большинстве случаев летальные исходы потенциально предотвращаемы. Однако поведенческие особенности подростков, их неорганизованность, нарушения диеты и режима инсулинотерапии, частый травматизм могут явиться причиной частых декомпенсаций диабета, что способствует прогрессированию микроангиопа-

тии с потерей зрения, с развитием хронической почечной недостаточности, тяжелыми полиневритами и т. п. (Строев Ю. И., Бондаренко Н. М., 1994).

Прогностически неблагоприятно свойственное подросткам лабильное течение СД, когда в течение нескольких часов гипергликемия с кетоацидозом может перейти в тяжелое гипогликемическое состояние, последствия которого всегда серьезны и трудно предсказуемы.

В настоящее время СД как причина смерти занимает третье место в мире после сердечно-сосудистой и онкологической патологии.

80 % больных, заболевших СД в раннем детстве, обычно погибают через 20-30 лет от начала заболевания. В Москве в настоящее время среди детей и подростков в возрасте до 15 лет летальность от диабетической комы при впервые выявленном СД составляет около 1 %, что выше, чем в других развитых странах мира (Дедов И. И. с соавт., 1997). В целом причинами летальных исходов СД среди детей и подростков Москвы были: диабетические комы (75 %), прочие заболевания (7 %). Более благоприятен прогноз ИНСД, но последний у подростков редок.

**Лечение.** Лечение СД должно преследовать следующие цели (**ВОЗ**): сохранить жизнь больного и облегчить симптомы заболевания, обеспечить ему воз-

можность вести нормальную жизнь, установить и поддерживать удовлетворительный контроль показателей обмена веществ и, наконец, предотвратить развитие осложнений.

Лечение ИЗСД основывается на патогенетической замещающей терапии *инсулином*. В настоящее время после публикации данных специального исследования сравнительной эффективности разных методов инсулинотерапии (так называемая программа DCCT, 1993) доминирует точка зрения, согласно которой для профилактики осложнений ИЗСД очень важно интенсивное лечение препаратами *человеческого рекомбинантного инсулина* с целью возможно более полного предупреждения эпизодов гипергликемии (tight control doctrine). В то же время, признается, что такое лечение не исключает полностью возможности возникновения гипергликемии, увеличивает примерно в 3 раза, по сравнению с менее строгими схемами, риск гипогликемии и способствует нарастанию веса пациентов, в том числе — до уровня выше оптимального. Наряду с инсулинотерапией применяют специальные средства профилактики нейропатии и микроангиопатии — например, *аминогуанидин*.

В настоящее время во всем мире при лечении СД соблюдается *принцип строгой диетотерапии* с ис-

Таблица 14

#### Дифференциальный диагноз коматозных состояний у подростков, больных сахарным диабетом (СД)

Критерий	Диабетическая кетоацидотическая кома Кулсмауля	Гипогликемическая кома	Гиперосмолярная гипергликемическая кома	Уремическая, азотемическая кома при диабетическом гломерулосклерозе
Анамнез	Диагноз СД известен или впервые установлен	Диагноз СД известен, получает инсулин	Диагноз СД известен или впервые установлен	Болен СД с раннего детства
Развитие	Постепенное, дни или часы	Быстрое, минуты	Постепенное, дни или часы	Медленное, дни
Поведение	Заторможенность	Возбуждение	Вялость, сознание долго сохранено	Заторможенность, безразличие
Предшествующие жалобы	Общая слабость, жажда, полиурия, тошнота, боли в животе, рвота	Головная боль, дрожание рук, сильная потливость, головокружение	Общая слабость, вялость, судороги	Общая слабость, головная боль, отеки
Температура тела	Нормальная или повышена в связи с сопутствующей инфекцией	Нормальная	Повышенная	Нормальная или пониженная
Кожа	Сухая, шершавая	Мокрая, особенно кожа лба	Сухая	Сухая
Тургор кожи	Пониженный	Достаточный	Пониженный	Кожа отечная
Язык	Сухой, красный	Нормальный	Сухой, красный	Нормальный
Мышцы	Тонус ослаблен	Тонус хороший, судороги	Тонус ослаблен	Мышечные подергивания
Глазные яблоки	Мягкие	Нормальный тонус	Мягкие	Нормальные
Артериальное давление	Понижено	Нормальное или пониженное	Пониженное	Чаще высокое
Глюкоза в крови	Высокая	Пониженная	Очень высокая	Нормальная
Сахар в моче	Присутствует	Может быть, если долго не мочился	Присутствует	Чаще отсутствует
Ацетонурия	Всегда	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Креатинин крови	Норма или слегка повышен	Нормальный	Повышен	Очень высокий

пользованием диеты, содержащей 15-20 % белков, 25-30 % жиров и 50-60 % углеводов от общей суточной калорийности. У подростков расчет энергетической ценности суточного рациона производится на основании учета возраста, пола, массы тела, энергетических трат. При этом исключаются из диеты легкоусвояемые рафинированные углеводы и соблюдается строгий режим распределения энергетической ценности суточного рациона и сахаристой ценности пищи по числу и часам ее приема.

Подростки обычно к диете относятся отрицательно. В этом отношении важное значение приобретает актуальная проблема — обучить подростка самоконтролю. Он должен не только овладеть запасом сведений о СД, но и так изменить свое поведение и мышление, чтобы взять на себя ответственность за самоконтроль. Он должен научиться «дружить» с СД.

У подростков должен соблюдаться принцип полноценного питания, чтобы обеспечить им нормальное физическое и половое развитие, т. е. питание должно по калориям не уступать здоровым подросткам. До сих пор не решен вопрос о сахаре в рационе больных СД подростков, отсутствие которого угнетает их. Поэтому подросткам разрешают применять сахар не более 20 г в сутки, что страхует их от опасных гипогликемии. Однако применение сахара разрешается исключительно при стойкой компенсации СД. Компенсировать потребности подростков в сладостях могут сахарозаменители, из которых наиболее безвредны сорбит, ксилит, сахарин, фруктоза, аспартам, сластилин, малтит. Все сахарозаменители уменьшают развитие кариеса. При приеме сорбита и ксилита следует учитывать их калорийную ценность, равную глюкозе. Однако и перечисленные вещества могут вызывать нежелательные эффекты. Так, сахарин противопоказан при заболеваниях печени, почек, при беременности и кормлении; сорбит и ксилит могут неблагоприятно влиять на липидный спектр крови и функцию печени, способствовать ангиопатии; фруктоза подавляет желудочную секрецию и повышает липидемию; аспартам можно принимать даже при беременности, но он вызывает головные боли, тошноту, плохое настроение, боли в животе (Касаткина Э. П., 1990).

Частый прием сахарозаменителей вызывает у подростков тягу к сладкому, поэтому содержание их в кондитерских изделиях следует уменьшать. Сахарозаменители особенно показаны при сочетании СД с ожирением. Разрешается мороженое с сахарозаменителями, можно использовать жевательные резинки с сахарозаменителями при тяге к сладкому. Вопрос об использовании пчелиного меда также не решен окон-

чательно. Подростки с СД могут применять его не более 3 чайных ложек в день при условии полной компенсации СД, так как мед уменьшает частоту спонтанных гипогликемии и размеры печени.

В целях уменьшения всасывания глюкозы из пищи может использоваться олигосахарид микробного происхождения — акарбоза (глюкобай), который производится в ФРГ. Он показан при сочетании СД с ожирением и особенно при ИНСД. Он уменьшает потребность в инсулине при ИЗСД, но может вызывать диарею, метеоризм (Балаболкин М. Н., 1998).

В настоящее время при СД имеется повышенный интерес к использованию так называемых пищевых волокон, которые содержатся в капусте, моркови, свекле, фасоли, горохе, малине, смородине, фруктах, орехах, отрубях. Они снижают уровень гликемии и глюкозурии, содержание липидов в крови, массу тела, потребность в инсулине, повышают насыщающую способность пищи. Однако они могут нарушать всасывание белков, микроэлементов, жирорастворимых витаминов. Доза пищевых волокнистых веществ у подростков должна составлять 18-25 г в сутки.

В последнее время подросткам разрешено включать в диету рис и макаронные изделия, что помогает им легче адаптироваться к СД. Также считают, что обычное мороженое в меню подростков с СД должно быть в разумных пределах легализовано. Резкое ограничение углеводов может приводить к развитию кетоацидоза за счет усиления липолиза при синтезе необходимой для организма глюкозы. При ИЗСД в случаях гиперлипидемии жир ограничивается до 30-40 г в сутки, ограничиваются продукты, богатые холестерином. При наклонности к кетоацидозу количество углеводов должно быть не ниже 250-450 г в сутки.

Все подростки с впервые выявленным СД должны быть немедленно госпитализированы в стационар, по возможности в эндокринологический. Если у подростка имеется кетоацидоз, лечение должно начинаться с отделения интенсивной терапии под постоянным наблюдением врача, сестры и дежурного лаборанта. При *диабетической коме лечение проводится только препаратами инсулина короткого действия*. Лечение направлено на устранение дегидратации, гипергликемии, ацидоза и электролитных расстройств (Потемкин В. В., Касаткина Э. П., 1990).

При выборе методики лечения диабетической комы руководствуются уровнями гликемии. При гипергликемии не более 35 мМ/л проводится терапия по методу «малых доз» *инсулина*. Лечение начинают сразу же при поступлении подростка в стационар с вве-

дения физиологического раствора по 1-1,5 л в час в целях регидратации. Далее внутривенно капельно вводят *инсулин* по 6-10 МЕ в 1 час в виде раствора, состоящего из 500 мл физраствора, к которому добавляют 50 МЕ *простого инсулина*. Вначале раствор вводят в/в со скоростью 20-30 капель/мин до тех пор, пока уровень гликемии не снизится до 12-13 мМ/л, тогда дозу *инсулина* уменьшают в 2 раза (3-5 МЕ в час — 10-15 капель в мин). *Затем переходят на подкожные введения инсулина*, учитывая не только уровень гликемии, но рН крови и кетонемии: если на фоне удовлетворительного снижения гликемии рН крови остается ниже 7,3, а реакция на кетоновые тела положительная, то инфузионную терапию следует продолжить вместе с капельным введением 5 % раствора глюкозы. При этом наготове должен быть шприц с 20-40 % раствором глюкозы из-за опасности развития гипогликемии при внутривенном введении *инсулина*.

При невозможности организовать методику «малых доз» *инсулина* необходимо воспользоваться методикой «больших доз». Для этого 50-100 МЕ *простого инсулина* (в зависимости от возраста и массы тела) вводят шприцем внутривенно и такую же дозу одновременно — подкожно. Затем каждые 2 часа вводят половину первой дозы внутривенно или подкожно до появления сознания больного. Если он не приходит в сознание, то через 4 часа вводят повторно внутривенно еще 50-100 МЕ *инсулина*. При улучшении состояния больного и снижении гликемии дозы *инсулина* резко сокращают из-за опасности передозировки и развития гипогликемической комы. Также наготове должен быть шприц с 20-40 мл 40 % раствора глюкозы. Когда больной приходит в сознание, то *инсулин* начинают вводить подкожно каждые 2 часа под контролем гликемии.

Регидратационная терапия достигается введением физраствора, но если осмоляльность крови повышена (в норме — 285-295 мОсм/кг H<sub>2</sub>O), то следует вводить 0,45 % раствор хлорида натрия в тех же количествах. Для предотвращения развития гипокалиемии внутривенно вводят раствор *хлорида калия* вместе с *инсулином*, если его уровень в крови менее 5 мМ/л (6 мл 10 % раствора хлорида калия). *Введения калия при коме обязательно, так как он теряется с мочой, а гипокалиемия отрицательно сказывается на деятельности сердца* (Балаболкин М. И., 1998).

Для борьбы с кетоацидозом внутривенно вводят 2,5 % раствор *бикарбоната натрия* (320-350 мл), если рН крови менее 7,1. Можно вводить и другие ощелачивающие средства (*ТРИС* — *трисамин*). Обычно общее количество жидкости для выведения больного из

диабетической комы — 2-5 литров. Исход ее благоприятен, если потеря сознания продолжалась не более 6 часов. С увеличением времени коматозного состояния учащаются смертельные исходы. При появлении признаков острой сердечно-сосудистой недостаточности вводят в/в капельно *норадреналин* или *мезатон*, *сердечные гликозиды* (*коргликон*, *дигоксин*, малые дозы *строфантина*). При развитии анурии вводят *лазикс* (*фуросемид*), а при их неэффективности показан *гемодиализ*. Если нет уверенности, в какой коме находится больной (диабетической или гипогликемической), то при невозможности определить уровень гликемии на догоспитальном этапе *лучше вводить внутривенно 20-40 % глюкозу, а не инсулин, так как введение инсулина при гипогликемической коме приведет к катастрофе, в то время как введение глюкозы при диабетической коме — менее опасно*. После выведения больного из диабетической комы продолжают терапию вначале *инсулинами* короткого действия, а затем переходят на лечение *пролонгированными инсулинами*.

При *гипергликемической гиперосмолярной коме* начинают вводить *гипотонический* (0,45 %) *раствор хлорида натрия*: в первые 2 часа — 2-3 л, а затем переходят на *физиологический раствор* (8-12 л). Передозировка гипотонического раствора может привести к отеку мозга (экламписии) и к гемолизу. Регидратацию проводят до восстановления сознания. Что касается *инсулина*, то его вводят такими же методами, как и при диабетической коме. *Так как при гипергликемической гиперосмолярной коме не бывает выраженной инсулинорезистентности, то вводить инсулин по методу «больших доз» больше 25 МЕ внутривенно — нецелесообразно*. При развитии острой почечной недостаточности используют такие диуретики, как *декстран-полиглюкин*, *гемодез*, *поливинилпирролидон*.

При развитии у больного СД гипогликемической комы применяют такие же методы терапии, как при любом гиперинсулинизме (см. Инсулинома).

Купирование гипогликемических состояний достигается применением *препаратов глюкагона*. При гипогликемии больным сахарным диабетом показан новый «человеческий» рекомбинантный глюкагон фирмы «Ново Нордиск А/С» — *ГлюкаГенГипокит*.

Самую высокую летальность (80-90 %) дает гиперлактацидемическая кома, которая у подростков встречается очень редко. Ведущее лечение при этом — *борьба с ацидозом вплоть до использования гемодиализа со специальным безлактатным диализатом*. Внутривенно капельно вводят 1 % раствор *мети-*

леновой сыворотки (50-100 мл). При нормо- и гипергликемии внутривенно вводят *малые дозы инсулина капельно*. Показано введение *гидрокортизона* по 250-300 мг, *плазмозамещающих растворов, цельной крови, антиагрегантов (курантил)*. Проводят *оксигенотерапию (гипербарическая оксигенация)*.

Самая трудная задача в терапии СД подростков — *постоянное лечение инсулином*, что требует большого терпения больного и врача. СД требует от подростка массу ограничений, меняет весь привычный уклад его жизни. Нужно научить его *преодолевать страх перед инсулином*. Самое оптимальное — это участие подростков в специальных циклах занятий в «Школах больных СД» или «Университетах здоровья для больных СД», которые должны периодически повторяться. Обучение больных должны вести опытные эндокринологи-диabetологи, лаборанты. Специальные исследования установили, что почти 95 % подростков не имеют достаточного представления о диете при СД, не умеют изменять дозы *инсулина* при перемене питания, при физических нагрузках, которые снижают уровень гликемии.

В прошлом при лечении СД предпочтение отдавали *свиному инсулину*, который отличается от человеческого лишь одной аминокислотой. Однако сама природа ИЗСД такова, что для больных *нередко иммуногенен даже их собственный инсулин* (см. выше), не говоря уже о чужеродном — животном. Поэтому с появлением *генно-инженерного (рекомбинантного) инсулина*, полученного путем введения гена человеческого инсулина в бактериальные клетки, *использование инсулинов животных в практике лечения больных СД превращается в архаизм*. К тому же *доказана более высокая иммуногенность свиного инсулина по сравнению с человеческим*. Имеются *прямые свидетельства о предпочтительных результатах применения генно-инженерного человеческого инсулина по сравнению с животными, в том числе — у детей и подростков (Файнберг А. и соавт., 1982)*. В странах с высоким уровнем жизни доля использования *препаратов человеческого инсулина* в лечении ИЗСД превышает 99%. К сожалению, в России и в развивающихся странах *инсулины животного происхождения* еще нередко применяются — примерно в четверти случаев (*Уильямс Р. с соавт., 2000*). Но следует помнить, что Международное общество по борьбе с диабетом у детей и подростков (ISPAD) *рекомендовало применять именно человеческий рекомбинантный инсулин как средство выбора при терапии ИЗСД*. *Рекомбинантный инсулин* не только обладает наименьшей сенсibili-

зирующей активностью, но и гарантированно свободен от вирусов животных.

*Все виды инсулинов делятся на инсулины короткого и пролонгированного (прологированного) действия*. Эффективность от инсулинотерапии обычно достигается при *комбинации инсулинов короткого и пролонгированного действия*. В качестве пролонгированных выбираются *инсулины с ровным (без пиков) действием*, а на их фоне вводят *короткодействующие инсулины* за 30-60 минут до очередного приема пищи, имитируя естественную продукцию *инсулина* в ответ на прием пищи. *Подколки инсулинов короткого действия* можно делать многократно с помощью специального инсулинового шприца, но лучше с помощью полуавтоматических шприцев-ручек типа «Новопен», которые имеют тонкие атравматические иглы (например, НовоФайн® 30G 8 мм) и заправляются специальными инсулиновыми патронами-картриджами типа «Пенфилл®». Набор дозы *инсулина* для подколки осуществляется нажатием особой кнопки на колпачке шприца-ручки (при одном нажатии набирается 2 МЕ *инсулина*). Это особенно удобно для больных СД с ослабленным зрением. В последнее время разработаны удобные в использовании системы для самовведения *инсулина*, имеющие шаг дозатора в 1 МЕ *инсулина* и снабженные таймерами для контроля последней введенной дозы и времени с момента укола, Примером служит устройство «Инново®» датской фирмы Ново Нор диск А/С.

Многочисленные подколки *инсулина* напоминают *физиологическую посталиментарную секрецию инсулина*. Обычно подбирают минимальную дозу *инсулина* для достижения максимального эффекта. Необходимо учитывать уровень гликемии в ночные и ранние утренние часы, так как у большинства больных СД наиболее низкая гликемия наблюдается в 3-4 часа ночи, а самая высокая — в 5-8 часов утра, что обусловлено высокой продукцией в эти часы *контринсулярных гормонов (кортизола и др.)*. Поэтому эффективны *подколки инсулина в 6 часов утра или введение вечерней дозы пролонгированного инсулина в более позднее время, перед самым сном (Бергер М. с соавт., 1994)*.

Разработаны специальные препараты аналогов *инсулина* короткого действия с более быстрым достижением пика эффективности и более короткой продолжительностью эффекта, например, *НовоРapid®*. Цель применения таких препаратов — улучшение контроля за уровнем глюкозы после еды и уменьшение количества гипогликемических эпизодов, особенно — в ночные часы. Сравнительные исследования показали, что использование подобных препаратов в качестве короткодействующего звена инсулинотерапии позволяет

улучшить контроль за уровнем глюкозы с уменьшением частоты гипогликемии (Хеллер С. и соавт., 2003).

В настоящее время появилось много приборов для экспресс-определения уровня глюкозы крови самим пациентом, что облегчает ему контролировать дозы инсулина. Следует рекомендовать больным подросткам приобретение таких глюкометров или специальных тест-полосок для исследования хотя бы уровня глюкозурии и наличия ацетона в моче. Нужно научить подростка и его родителей или близких самим исследовать содержание глюкозы в крови и в моче и ацетонурии, а также регулировать дозу *инсулина* в пределах 10 % от его суточной дозы.

Наилучший эффект в лечении СД получают при помощи 1-2 введений в сутки *продолжительного инсулина* и 3-4 *подколов инсулина короткого действия*, при этом дозу *инсулина* определяют режимом питания, но не наоборот. При трехкратном введении *инсулина* его приурочивают к завтраку, обеду и ужину, при четырехкратном — делают четвертую подколку на ночь или в 6 часов утра. Конечно, многократные инъекции связывают свободу, но лечебный эффект получается выше. Организованный подросток легко научится сам регулировать подколки *инсулина*. Следует знать, что *при лечении только продолжительным инсулином категорически запрещено изменять предписанные врачом часы приема пищи* (Касаткина Э.П., 1990).

При появлении частых гипогликемий подростки начинают злоупотреблять углеводами, что требует наращивания доз *инсулина*, а это при переедании приводит к ожирению, которое повышает резистентность к *инсулину* с увеличением его доз и к учащению гипогликемий (*синдром или феномен Сомоджи* — см. выше). Этот синдром порождает лабильное течение СД, невозможность отрегулировать показатели гликемии, что вызывает плохое настроение, снижение интеллектуальных способностей.

При появлении в местах введения *инсулина* липоатрофий можно попытаться *вводить вместе с инсулином* малые дозы раствора *новокаина* или *гидрокортизона*; бывает достаточно перед набором в шприц *инсулина* набрать и выпустить назад *гидрокортизон* или *новокаин* (Талантов В. В., 1989).

В последние годы получение *высокоочищенных препаратов инсулина* (*инсулины, содержащие до 0,5 % примесей называются монопиковыми, а полностью очищенные — монокомпонентными*) резко снизило частоту инсулинорезистентности, липоатрофий и аллергических реакций на инсулин (Бергер М. с соавт., 1994).

В настоящее время интенсивно разрабатываются методики получения пероральных препаратов *инсули-*

*на* в липосомальной форме, но они пока изучаются в эксперименте.

Пероральное лечение СД у подростков с помощью сахароснижающих *сульфаниламидов* или *бигуанидов* (*сиофор, метформин*) применяется крайне редко, так как у подростков редко встречаются формы ИНСД; эти препараты для подростков имеют много противопоказаний, и отношение к ним весьма сдержанное. *СД у подростка следует лечить инсулином*, и лишь при сопутствующем ожирении можно осторожно использовать *бигуаниды* или *акарбозу* (*глюкобай*).

Применение искусственной поджелудочной железы — *дозаторов инсулина типа «Биостатор»* — эффективно, но не получило распространения из-за дороговизны и неудобства при необходимости постоянного ношения. Трансплантация поджелудочной железы пока проблематична из-за тканевой несовместимости, а подсадка В-клеток или островков Лангерганса от животных или человека (из плодов 16-22 недель) очень трудоемка. Для этого требуется сотни поджелудочных желез только для одной подсадки. Эффект таких подсадок недолгий (несколько месяцев), так как ИЗСД — аутоиммунное заболевание, поэтому гистонесовместимые островки через определенное время после трансплантации закономерно подвергаются аутоиммунной атаке, что ведет к их недостаточности. Поэтому они используются только в случаях, когда не удастся компенсировать СД обычными методами. В нашей стране подсадки осуществляют в НИИ трансплантации органов и тканей (Москва). Большие надежды возлагаются на клеточную терапию с вживлением генетически модифицированных В-клеток или в ближайшем будущем — стволовых клеток, дифференцирующихся в В-клетки (Док А.М., Сервисен У., 2003).

Итак, *адекватного способа этиотропного лечения ИЗСД до сих пор нет*. Технические системы, имитирующие В-клетки, не замещают их многообразных функций. Возможность использования непанкреатических гибридных клеток с имплантированным геном человеческого *инсулина* только изучается. *Применение инсулина не предотвращает*, а при ксеногенности *инсулина* — возможно, и ускоряет развитие микроангиопатий, приводит к вторичной инсулинорезистентности, а иногда — к лабильности диабета, липоатрофиям, анафилаксии.

При адекватной инсулинотерапии до 60 % больных ИЗСД в течение многих лет могут сохранять удовлетворительную функцию почек, с минимальными гистологическими признаками диабетического гломерулосклероза и эпизодической микроальбуминурией. Продолжительность их жизни после установления диагноза может превысить 40 лет. В то же время у боль-



шого контингента больных (до 40 %) развивается прогрессирующий диабетический гломерулосклероз, который за 15-25 лет ведет к терминальной хронической почечной недостаточности. У этой группы пациентов эффективная антигипертензивная терапия может продлить данный срок до 30-35 лет. Но эти результаты не могут расцениваться, как радикальный прогресс в борьбе с сахарным диабетом. Поэтому существует потребность в разработке новых методов этиотропной и патогенетической терапии ИЗСД, учитывающих новые данные, касающиеся его этиологии и патогенеза.

Интерес представляют перспективы лечения ИЗСД как аутоаллергического заболевания — *иммунодепрессантами*. Большие надежды возлагаются на иммунотерапию СД издавна. Более полувека назад в исследованиях школы **А.А. Богомольца** была впервые продемонстрирована эффективность серотерапии СД цитотоксическими сыворотками (**Сахаров Г.П., Российский Д.М.**, 1937, 1942). Очевидно, играла роль антилимфоцитарная составляющая действия цитотоксических сывороток. Ныне как на животных моделях, так и в клинике у людей *показана высокая эффективность иммунодепрессантной терапии* при условии, что она назначается в I-III стадиях болезни, то есть не позже возникновения первых клинических симптомов гипергликемии. Даже в IV-V стадиях, если еще имеется продукция *С-пептида*, *иммунодепрессантная терапия позволяет существенно уменьшить дозы инсулина*, увеличить продукцию *С-пептида* и *добиться ремиссии*.

Более эффективными оказались средства, действующие на клеточный иммунитет и формирование аутоиммунного ответа. *Антилимфоцитарная сыворотка* позволяет уменьшить дозу *инсулина*, но дает гематологические осложнения. *Иммуносупрессия*, направленная против эффекторов ГНТ (*плазмаферез, обменные гемотрансфузии, антиидиотипические антитела против антител к панкреатическим антигенам*), оказалась недостаточно эффективной (**Эйзенбарт Дж. С, Пауэре А.**, 1985). Традиционные иммунодепрессанты — *глюкокортикоиды* — в данном случае *нежелательны* вследствие их выраженного контринсулярного эффекта. Однако имеются сообщения об успешном применении «мягкой» разновидности кортикостероидной терапии препаратом «*прегностолон*» (**Бок Р.**, 1986).

Широко проводятся клинические испытания эффективности терапии ИЗСД *циклоспорином А* и его аналогами — *сандимуном, цимексоном, FK-506*. Дозы 5-10 мг на кг массы тела в день при 2-3-месячном цикле

циклоспоринотерапии обеспечивают протективный эффект во II-III стадиях ИЗСД и стойкую ремиссию у 33-50 % больных, которых начали лечить в начале IV стадии. При длительно текущем явном диабете — *конец IV и V стадия — эффект циклоспоринотерапии невелик: стойкая ремиссия следует не более, чем у 9 % больных. Циклоспорин А* действует преимущественно на функции Т-хелперов и поэтому не затрагивает течение уже установившегося аутоиммунного процесса. Он понижает интенсивность антипанкреатической ГЗТ и титр аутоантител к *инсулину*, но мало влияет на выработку аутоантител к другим поверхностным антигенам островковых клеток. Данный антибиотик нефротоксичен и гепатотоксичен, он понижает функциональные возможности гипоталамо-гипофизарной системы и вызывает вторичный гипогонадизм. Имеются сообщения о повышении частоты лимфом при терапии *циклоспорином*. *Циклоспорин* сам по себе цитотоксичен для В-клеток и ингибирует освобождение *инсулина*, особенно при определенном гаплотипе ГКГС. Вероятность побочных I эффектов должна учитываться. В связи с этим назначение *циклоспорина* безусловно оправдано только во II-III стадиях болезни, до начала явной клиники диабета. Однако как раз в эти периоды сложно предсказать вероятность прогрессирования ИЗСД. Циклоспоринотерапии должен предшествовать эффективный отбор соответствующей группы больных, а также определенная деонтологическая работа.

Делаются попытки модифицировать применение *циклоспоринотерапии* при ИЗСД, чтобы избежать негативных побочных эффектов. При сочетанном применении у больных ИЗСД *циклоспорина А* и *антител к рецептору ИЛ-2 (мАТ ART 18)* удается обойтись субтерапевтической дозой антибиотика. Перспективной представляется обработка лимфоцитов больных *циклоспорином А* и *антителами к ИЛ-2-рецептору in vitro* с последующей реинфузией клеток больным. При этом минимизируется побочное органотропное действие иммунодепрессанта.

Имеется опыт получения ремиссии от применения *азатиоприна* с *тимостимулином*, *антител к DR-белкам* и других иммуносупрессорных воздействий у больных с ИЗСД.

При циклоспоринотерапии обязательным является контроль содержания лекарства в крови. Во всех случаях при разнообразной иммунотерапии ИЗСД информативно определение ряда иммунологических показателей: продукции *ИЛ-2*, индуцированной фитогемагглютинином экспрессии рецепторов *ИЛ-2*, бласт-трансформации лимфоцитов. Если нет передозировки циклоспорина, показатели этих тестов не должны снижаться.

Существуют и другие новаторские подходы в терапии ИЗСД, основанные на раскрытии его иммунопатологической природы. Так, Дж. С. Эйзенбарт с соавт. (1989) рекомендуют применять *инсулинотерапию* в *предгипергликемическую* стадию процесса. *Человеческий инсулин* вводится нормогликемическим больным с эквивалентной дозой глюкозы в расчете на связывание *инсулином* антиинсулиновой иммунореактивности и десенсибилизирующий эффект, а не с целью использования гормонального действия *инсулина*. По мнению авторов, эффект подобного вмешательства не уступает циклоспоринотерапии.

Многие авторы отмечают, что цитолиз В-клеток вне зависимости от причины требует усиления поли-АДФ-рибозилирования в клеточных ядрах. Поэтому высокие (до 3 грамм в день) дозы *витамина РР*, являющегося ингибитором полиаденозиндифосфатрибозилирования, оказываются эффективным средством, тормозящим разрушение В-клеток. Применяется *никотинамид* с целью профилактики стеатоза печени, сочетаемый с *метилметионином*. Исследования более чем на 20 000 пациентов подтвердили эффективность *никотинамида* для профилактики ИЗСД в группах риска, но, к сожалению, данный метод не действует, если В-клетки уже погибли.

Исходя из имеющихся данных о роли липидных медиаторов и тромбоцитов в патогенезе ИЗСД и микроангиопатий, можно предположить, что ценным поддерживающим средством комплексной терапии больных ИЗСД окажутся *аспирин*, *антиагреганты* и *гепарин*. СД беременных — это СД, впервые выявленный во время беременности (см. выше). Беременность при СД протекает с осложнениями, часты токсикозы II половины беременности, невынашивание, многоводие. СД — показание для прерывания беременности до 12 недель, а при ангиопатиях — до 27 недель. В доинсулиновую эру беременели лишь 5 % больных СД женщин. При применении инсулина смертность матерей с СД минимизируется, но гибель плодов и новорожденных в неспециализированных условиях достигает 30 %. *Лечение беременных — только инсулином*, так как противодиабетические таблетки небезопасны для плода. Принципы компенсации обычные. Оптимальное родоразрешение — не менее 38 недель, но продлить беременность редко удается до этого срока. Кетоацидоз может вызвать гибель плода, что может потребовать острого родоразрешения. Часто используют кесарево сечение (до 55 %). Плод обычно рождается крупным, более 4-5 кг, но могут быть и маленькие плоды. *Чем легче СД у беременной, тем крупнее плод, который в будущем может заболеть СД {группа риска по СД}.*

Из неинсулиновых методов лечения СД используются *оксигенация, гемосорбция, плазмаферез, энтеросорбция, электроакупунктура, облучение крови УФО и лазером, фитотерапия* и пр. Однако все это носит вспомогательный характер и ни в коей мере не заменяет *инсулинотерапию*. Нетрадиционные методы лечения могут оказать эффект лишь при пониженной толерантности к глюкозе или в редких случаях ИНСД. Опыт показывает, что увлечение народными методами лечения ИЗСД часто заканчивается диабетической комой, смертью или инфекционными осложнениями вплоть до сепсиса. *Мы наблюдали случай уриноотерапии у девушки-подростка, едва не погибшей от септического эндокардита, вызванного зараженной грибами мочой.* При декомпенсации СД, особенно при диабетической коме, обязательно следует назначать противомикробные препараты (*антибиотики, а старшим подросткам — препараты типа ципрофлоксацина* и др.).

Самостоятельную серьезную и пока мало разрешимую проблему СД у подростков представляют диабетические микроангиопатии. В основном используют средства, улучшающие тканевой обмен — *трентал, компламин, агапури, теоникол; анаболики типа ретаболила, неробола; дезагреганты, кардиотрофики, кардиоэнергизаторы, витамины всех групп*. Эти препараты используют и как профилактические средства против развития микроангиопатии. Однако самым эффективным методом их профилактики и отсрочки является *тщательная компенсация СД инсулином в сочетании с диетой*.

При нормогликемии и агликозурии микроангиопатические осложнения развиваются значительно позже, чем при постоянно декомпенсированном СД. В лечении микроангиопатии, в частности, диабетического гломерулосклероза и сопутствующей артериальной гипертензии в настоящее время широко используются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, которые могут вызывать даже некоторый регресс диабетического гломерулосклероза (*каптоприл, капотен, эналаприл, энап, знам, ренитек* и др.). Хороший эффект при отсутствии противопоказаний дает лечение артериальной гипертензии при СД диуретиком *арифоном (индапом, индапамидом)*.

Благоприятно влияют на течение СД занятия ЛФК. Санаторно-курортное лечение подростков с СД проводится только в отсутствие кетоацидоза и выраженных сосудистых осложнений.

Огромное значение имеет комплексность лечения СД с целью обеспечить не только замещение *инсулина*, но и приемлемое соматическое и психологическое

качество жизни для подростка с СД. Здесь многое зависит от самого пациента, его родителей и от санпросветработы. В последнее время выпущено много ценных пособий для пациентов, помогающих им правильно и активно взаимодействовать с медиками в лечении СД (см., например, энциклопедию Американской диабетической ассоциации «Диабет от А до Я», 2003).

**Профилактика.** Сахарный диабет — медико-социальная проблема. Роль наследственности в развитии СД делает вопросы его профилактики проблематичными, однако предупреждение возникновения провоцирующих манифестацию СД факторов имеет важное значение: рациональное питание, разумное потребление сладостей, физическая культура, организация труда и отдыха, предупреждение стрессорных ситуаций. Ставится вопрос о типировании по генам ГКГС для уточнения степени риска ИЗСД.

Особое внимание нужно обращать на лиц, которые находятся в группе риска по СД (родившиеся с крупным весом, имеющие больных СД близких родственников, страдающие ожирением и артериальной гипертензией, с сомнительным глюкозо-толерантным тестом и др.). Необходимо диспансерное наблюдение за детьми из семей, где есть больные СД, за перенесшими энтеровирусную инфекцию и ранний паротит, за детьми матерей, болевших краснухой во второй половине беременности, за всеми носителями гаплотипа ГКГС D<sub>3</sub> и D<sub>4</sub>. Надо избегать пищевых и лекарственных диабетогенов.

Очень важно естественное вскармливание детей, как минимум до 4-5 месяцев. Имеет значение медико-генетическое консультирование для лиц с СД, которые желают вступить в брак. Генетическое консультирование особенно показано при так называемом малопрогрессирующем ИНСД подростков с аутосомно-доминантным наследованием (врожденный дефект секреции инсулина, неадекватной уровню гликемии).

Подростки должны особо заботиться о гигиене гениталий и стоп, носить удобную, просторную обувь, избегать потертостей, мозолей, ежедневно осматривать и мыть ноги, не пользоваться слишком горячими грелками при зябкости ног.

**Диспансеризация.** Диспансерная группа — Д-3. Принципиально важно подчеркнуть, что ИЗСД — иммунопатологическое заболевание, поэтому пациенты не должны диспансеризоваться как чисто эндокринные. Необходимо ставить их на учет как лиц с иммунопатологическими особенностями реактивности. Не все осознают, например, что при ИЗСД противопоказаны сенсibilизирующие вмешательства. Это — основание для медотвода от прививок, для ограничения введения парентерально любых антигенных препаратов.

Всех подростков с впервые выявленным СД, а также при его декомпенсации обязательно направляют в стационар. Кроме этого, необходимо стационарное обследование с коррекцией дозы инсулина не реже 1 раза в год.

Наблюдение эндокринологом поликлиники — не реже 1 раза в месяц. Постоянными консультантами эндокринолога должны являться офтальмолог, терапевт, невропатолог, а при необходимости — уролог, гинеколог, нефролог. Проводится регулярное исследование уровня гликемии, глюкозурии и ацетонурии, периодически исследуются липидный спектр крови и функциональное состояние почек. Проводится антропометрия, измеряется артериальное давление. Показана консультация фтизиатра, так как на СД нередко наслаивается туберкулез.

При пониженной толерантности к глюкозе — динамическое наблюдение (1 раз в 3 месяца), осмотр окулистом 1 раз в 3 месяца, ЭКГ — 1 раз в 6 месяцев. Если показатели гликемии в течение 3 лет нормальные — снятие с учета.

Больные с явными ИЗСД и ИНСД с диспансерного учета не снимаются пожизненно.

**Вопросы экспертизы.** Группа здоровья — 5. Физическая нагрузка при ИЗСД должна быть строго дозированной. Начинать ЛФК нужно с первых месяцев заболевания, до развития осложнений СД. Можно разрешить занятия всеми видами легкой атлетики, спортивными играми, теннисом, но исключить силовые виды спорта, тяжелую атлетику, особенно альпинизм и марафонский бег. Чрезмерные нагрузки чреваты кровоизлияниями в сетчатку, могут вызвать гипогликемическую кому. Пред занятием физкультурой нужно принять углеводы (яблоко, стакан сока или молока, бутерброд). При гликемии выше 15 ммоль/л и при кетоацидозе занятия физкультурой запрещаются.

Не показано обучение по гимназической программе с повышенной учебной нагрузкой. От экзаменов подростки с СД освобождаются.

Показан труд с минимальными физическими и психическими перегрузками, без дальних поездок и командировок. Запрещается работа в ночную смену, в горячих цехах, на транспорте, на высоте, с движущимися механизмами.

При тяжелом течении ИЗСД с осложнениями имеются показания для перевода подростка на инвалидность.

При ИЗСД с компенсацией инсулином до 60 МЕ в сутки, с течением средней тяжести и умеренным нарушением функций подростки ограниченно годны к службе в армии, при наличии тяжелого течения СД к службе в армии не годны. В военные учебные заведения не принимаются. Вопрос о прохождении военной службы по контракту решается индивидуально.

## Нарушения полового созревания

Пол—важнейший биосоциальный признак челове-

ка. Поэтому проблемы пола и психофизиологических основ поло-ролевого поведения всегда интересовали не только (и не столько) медиков, сколько широкую общественность. В этом контексте ныне часто обсуждаются проблемы равенства полов, свободы определения пола и т.д. Заметим, что хотя социально-правовое равенство полов является необходимым условием свободного развития общества, с медицинской точки зрения свободы от генов, детерминирующих развитие индивида, не бывает. Поэтому и биологического равенства полов, понимаемого как их одинаковость и эквипотентность, не может быть. Это убедительно показал еще на заре XX столетия классик психофизиологии **О. Вейнингер** в своём блестящем исследовании «Пол и характер» (1903).

Индивиды, у которых половая самоидентификация, паспортный пол и хромосомный пол не совпадают, воспринимаются медиками прежде всего как пациенты.

Пол человека детерминируется наследственно. Развитие и поддержание комплекса его признаков, как и функция размножения в целом, зависят от эндокринных регуляторов — *гонадотропных гормонов* и *гормонов гонад*. Формирование комплекса половых признаков бурно разворачивается и находит своё завершение в подростковом периоде. Было бы странно, если бы руководство по эндокринологии подростков, в свою очередь, не завершилось подробным рассмотрением физиологии и патологии половых желез в пубертате.

Эндокринные факторы не могут изменить хромосомный пол человека, который определяется в момент зачатия.

Но гонадный пол, развиваемый в ходе эмбриогенеза, а также эндокринные, анатомо-физиологические и психолого-поведенческие признаки пола, формируемые как до, так и после рождения, могут существенно видоизменяться под воздействием гормональных расстройств и воздействий. Это приводит индивида к диссоциации между хромосомным полом, с одной стороны, и полом эндокринным, психосоматическим, наконец, — полом паспортным, с другой.

### МЕХАНИЗМЫ ПОЛОВОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ

В этом руководстве речь пойдет только об эндокринопатиях, затрагивающих половую дифференцировку, созревание и функцию гонад как желез внутренней секреции. Для организма подростка гонады — основные дирижеры пубертата, то есть *их функция и состоит в данный период не в размножении инди-*

*вида, но в завершении его половой дифференцировки.*

До определённой стадии эмбриогенеза каждый индивид представляет собой соматического «андроги́на» с недифференцированным бипотентным гонадным зачатком (гонадным валиком), содержащим первичные половые хорды и мигрировавшие из стенки желточного мешка примордиальные половые клетки, способные к альтернативной дифференцировке.

Эта структура формируется на 4-й неделе внутриутробной жизни. Она содержит корковое и мозговое вещество. На 7-8-й неделе происходит дивергенция и зачатки дают либо мужскую, либо женскую гонаду. В мужском варианте преимущественное развитие получают мозговые, а в женском — корковые структуры половых валиков. При этом хорды превращаются либо в семенные каналы, либо в овариальные фолликулы; мезенхимные клетки формируют либо клетки Лейдига, либо текальные и стромальные элементы яичника, а примордиальные половые клетки превращаются в сперматогонии или овогонии, соответственно.

Каждый плод располагает вольфовым (мезонефральным) протоком, оформляющимся к 25-30-му дню беременности, и мюллеровым (парамезонефральным) протоком, формирующимся к 44-48-му дню (**Кнорре А.Г.**, 1959, **Улумбеков Э.Г.**, **Челышев Ю.А.**, 1997). Вольфов проток может дифференцироваться в эпидидимис, семявыносящий проток, семенные пузырьки и эякуляторные протоки. Мюллеров может дать фаллопиевы трубы, матку и верхнюю часть влагалища.

Наконец, имеются универсальные зачатки наружных гениталий—урогенитальный синус, мочеполовые бугорок, складки и валики. Эти структуры можно преобразовать либо в пенис и мошонку, либо в клитор и половые губы.

Напомним, что мужской пол развивается только при наличии Y-хромосомы, а еще точнее — её SRY-гена, если правильно реализуется определённая цепь эмбриогенетических событий. При отсутствии Y-хромосомы действует спонтанная тенденция к развитию всех бивалентных эмбриональных зачатков по женскому типу, которая не требует особых гормональных активаторов. При отсутствии гонад у плода вольфов проток регрессирует, а мюллеров дифференцируется по женскому типу. При кариотипе 45XO (синдром Шерешевского-Тернера) формируется яичник, хотя последующее развитие в нем фолликулов нарушено, и для его полноценности требуется кариотип 46XX.

Развитие мужского пола при кариотипе, лишенном Y хромосомы, зафиксировано только в редчайших эксквизитных случаях переноса SRY гена из Y хромо-

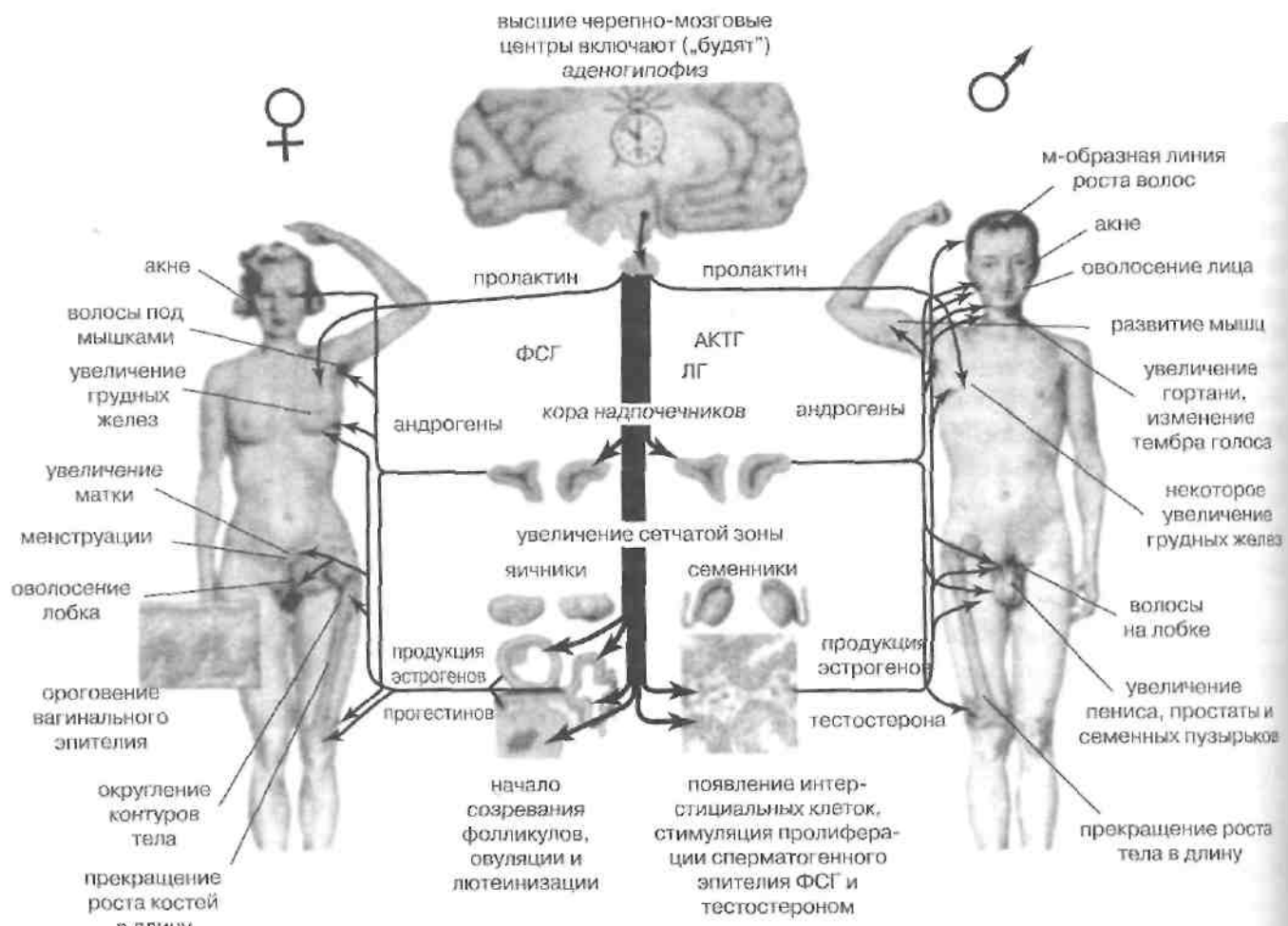


Рис. 88. Нормальная половая дифференцировка и половое созревание у человека (по Ф. Неттеру, США)

сомы — в X-хромосому из за неправильного кроссинговера при гаметогенезе. Таких наблюдений около 50. При этом кариотип 46XX, а фенотип мужской. Больные низкого роста, имеют нормальный пенис, маленькие плотные яички, в которых, однако, практически нет сперматозоидов. Уровень *гонадотропинов* повышен, *тестостерона* — снижен, *эстрогенов* — выше нормы.

Целостный ход процесса половой дифференцировки и пубертата у подростков отражен на рис. 88.

Критической в процессах развития первичных мужских половых признаков является 8-я неделя внутриутробного развития.

Чтобы произошла полная реализация программы маскулинизации, ген SRY из семейства ДНК-регуляторных генов Sox, находящийся в коротком плече Y хромосомы, близ центромера, вступает в действие на 6-7-й неделе эмбрионального развития, запуская ряд генов, локализованных в других хромосомах и обеспечивающих программу синтеза *тестостерона* у плода, выработку фермента Д4-5α-редуктазы, необходимой

для конверсии этого андрогена (рис. 56) в *дигидротестостерон* (эти гены находятся в аутосомах) и синтез пептида, ингибирующего развитие мюллерова протока и тканевых рецепторов *андрогенов* (эти гены присутствуют в X-хромосоме). Важное значение имеет ген SRA1 семейства Sox, локализованный в хромосоме 17, кодирующий дополнительные факторы, опосредующие часть эффектов гена SRY.

Белковые продукты, синтез которых запускается геном SRY, представляют собой «мужские антигены», используемые в иммунологическом тестировании истинного пола. Мужской антиген H-Y, он же — фактор, определяющий развитие тестикул (ФПТ), служит иммунологическим маркером мужского пола, отсутствует при отсутствии Y хромосомы и при делеции ее SRY-участка, в то же время при наличии более чем одной Y-хромосомы его концентрации в крови кратно повышаются.

При мутациях в 17-й хромосоме и отсутствии функций гена SRA1 действие ФПТ не полностью эффективно. Происходит развитие плодов с кариотипом 46XY по женскому типу (реверсия пола) или развивается врож-

дённая камптомелическая дисплазия, при которой большинство больных-мужчин имеет женский фенотип. Взаимоотношения этого гена с расположенным там же геном хорионического гонадотропина не уточнены. Процесс первичной мужской половой дифференцировки занимает 8-14-ю недели эмбриогенеза. До 50-го дня гонады индифферентны. Действие продуктов гена SRY (и, возможно, SRA1) ведет на 7-8-й неделе к дифференцировке первых клеток Лейдига и клеток Сертоли в зачатке гонады. Клетки Лейдига начинают продукцию *фетального тестостерона*, их деятельность стимулируется *плацентарным хорионическим гонадотропином*.

Фетальный *тестостерон* направляет развитие зародыша по мужскому варианту. Он способствует на 7-10-й неделе развития преобразованию вольфова протока в эпидидимис, семенные пузырьки, эякуляторные протоки и семявыносящий проток. В тканях, под воздействием экспрессируемой при наличии гена SRY A4-5a-редуктазы, *тестостерон* переходит в *дигидротестостерон*, необходимый для преобразования общего зачатка наружных гениталий по мужскому типу — в мошонку и пенис, а также для развития простаты.

Эти процессы завершаются к 14 неделям беременности, хотя нисхождение яичек в мошонку и рост пениса продолжают и в дальнейшем. В то же время, с начала восьмой недели первые клетки Сертоли вырабатывают локальный фетальный гормон—высокомолекулярный гликопротеид, известный под названием *мюллеров тормозный фактор* (*антимюллеров ингибирующий пептид*). Этот регулятор обеспечивает быструю инволюцию мюллерова протока, к началу 9-й недели беременности, но продолжает выделяться у плода мужского пола до момента родов и даже в раннем постнатальном периоде. Его гомолог выделяется яичками и в последующем (см. ниже).

Итак, продукция *тестостерона* и антимюллерова ингибирующего пептида в гонадах плода предопределяет на втором-третьем месяцах внутриутробного развития формирование внутренних половых органов по мужскому типу. Метаболит *андрогенов* *5a-дигидротестостерон*, не превращаемый в *эстрогены*, контролирует маскулинный тип формирования наружных гениталий на 3-4-м месяце фетогенеза соматический пол).

В то же время, значительная часть *тестостерона* у плода *любого пола* и в плаценте метаболизируется в *эстрогены*. При наличии Y-хромосомы и высокой продукции *тестостерона* обеспечивается достаточное содержание эстрогенных метаболитов, подавляющее ормирование обратной связи между продукцией лю-

*теинизирующего гормона (ЛГ)* и *эстрогенов* в развивающемся мозге. Это ведет к установлению мужского, нециклического типа гипоталамо-гипофизарной регуляции гонадотропных функций и обеспечивает на 4-6-м месяце фетогенеза мужской тип дифференцировки головного мозга и гипоталамо-гипофизарного нейросекреторного аппарата, что лежит в основе психофизиологической маскулинизации в последующей жизни.

Созревание центров секреции *гонадотропинов* идет под контролем эстрогенов, полученных из *тестостерона*, а центров, определяющих половое влечение — под совместным контролем *андрогенов* и их ароматических *эстрогенных производных*. Центры, ответственные за поддержание поведения, соответствующего избранной половой роли, у мужчин организуются под влиянием только *андрогенов*. Организация трех этих мозговых центров идет последовательно и частично перекрывается.

Циклический тип секреции *гонадотропинов* мозга и высокая чувствительность механизма обратной связи между концентрацией *эстрогенов* и продукцией *ЛГ* обнаружены у истинно гомосексуальных мужчин, но отсутствуют у гетеро- и бисексуалов. Таким образом, *истинный первичный гомосексуализм* не должен трактоваться как чисто психосоциальное явление, так как он является болезненным нарушением полового развития мозга (Г. Дёрнер и соавт., 1987), а психолого-поведенческие проявления носят по отношению к этому вторичный характер.

Значительную роль в опосредовании половой дифференцировки мозга под влиянием *андрогенов* играют норадренергические и серотонинергические механизмы. Установлено снижение скорости захвата *серотонина* постсинаптическими нервными окончаниями и тромбоцитами лиц с парафилиями и транссексуальными нарушениями поведения (Ткаченко А.А. с соавт., 1995). По данным И. Лехтинена с соавт. (1971), блокаторы синтеза серотонина феминизируют половое поведение самцов грызунов, а ингибиторы моноаминоксидазы, способствующие накоплению *катехоламинов* и *серотонина*, маскулинизируют поведение самок.

В постнатальном онтогенезе, в период полового созревания, активизация стероидогенной функции семенников, выходящих из-под ингибирующего действия эпифиза, ведет к приросту продукции *андрогенов* — *тестостерона* и *дигидротестостерона* — и к маскулинизации внешнего облика подростков, сопровождаемому развитием мужских вторичных половых признаков, гиперплазией тестикул и наружных гениталий, началом полноценного сперматогенеза, который про-

должается всю жизнь. По крайней мере, зафиксированы случаи рождения полноценных детей у глубочайших старцев, в том числе лиц более чем 100-летнего возраста. Хрестоматийный пример — рождение философа Конфуция, отцу которого к тому моменту перевалило далеко за 80.

В норме половое созревание начинается у мальчиков в 10-12 лет. Это происходит благодаря первичным изменениям в сервомеханизмах, определяющих взаимоотношения тестикул и гипоталамо-гипофизарного аппарата. Перед пубертатом гипоталамус и гипофиз очень чувствительны к ингибирующему влиянию *тестостерона* на продукцию *гонадолиберина* и *гонадотропинов*. Начало пубертата знаменуется понижением этой чувствительности. Появляются ночные всплески гонадолибериновой и лютропиновой секреции. Затем они распространяются и на дневное время. Наконец происходит переустановка гипоталамуса на новый уровень чувствительности к андрогенам. Секреция *гонадолиберина* и чувствительность *гонадотропов* к *гонадолиберину* возрастают. Это ведет к стимуляции ЛГ продукции *тестостерона* в яичках и к их гиперплазии. *Андрогены* обеспечивают формирование признаков возмужания, в основном — путём дифференцированной стимуляции ростовых и анаболических процессов. При этом *до четверти всей задержки азота, обусловленной андрогенами и связанной у подростков с активизацией синтеза нуклеиновых кислот и белков, приходится на пролиферативно-гипертрофические процессы в гонадах и гениталиях*.

Остальная задержка азота связана с ростом скелета и мышечной массы, ростом волос и гипертрофией сальных желез, ростом и изменением конфигурации горловины и, наконец — активизацией эритропоэза. Особенно чувствительны к андрогенам мышцы плечевого пояса и груди, в связи с чем маскулинизируются очертания фигуры. Весь процесс пубертата занимает около 5 лет, после чего дополнительная андрогенизация у молодых людей уже не усиливает выраженности половых признаков. Правда, отдельные проявления маскулинности — например, мышечная масса и степень оволосения груди, — могут нарастать на протяжении более длительного срока. В отсутствие гена SRY, все вышеописанные события не происходят и формируется соматический и психический женский пол, причём примордиальная гонада превращается в яичник.

В диапазоне между 50-м и 90-м днём беременности формируются и успевают достичь стадии ооцитов I порядка женские гаметы. Они обрывают своё развитие в профазе первого мейотического деления и приобретают оболочку из фолликулярных клеток, образуя

примордиальные фолликулы, которых к 7-му месяцу внутриутробной жизни насчитывается до 10 млн, а к рождению их число падает до 2 млн. Вольфов проток регрессирует к 10 неделям беременности, мюллеров дифференцируется во внутренние гениталии, а общий зачаток наружных гениталий после 11-й недели без влияния *фетальных андрогенов* даёт наружные женские половые органы. В дальнейшем развитии женских гамет следует период покоя. За его время число ооцитов сократится до 400 000.

*В постнатальной жизни единственным эндогенным источником андрогенов в организме здоровых женщин служит кора надпочечников.* В период пубертата активизация внутрисекреторной деятельности яичников, продуцирующих *женские половые стероиды (эстрогены и прогестерон)* осуществляемая под контролем гипоталамуса и гипофиза, в соответствии с заложенным в фетальный период циклическим паттерном, приводит к бурному развитию вторичных женских половых признаков и началу месячных. Период покоя в овогенезе заканчивается, на пике содержания ЛГ завершается первое мейотическое деление, образуются и циклически выходят в половые пути полноценные яйцеклетки. Только немногим более 400 из них будет использовано за всю предстоящую жизнь половозрелой женщины.

Таким образом, если мужчина, при делящемся много десятилетий процессе самообновления сперматогенного эпителия тестикул, имеет буквально миллиарды шансов стать отцом, даже у женщин идеального здоровья это число шансов ограничено всего лишь сотнями. Авторам кажется, что это — факт, полезный для эффективной санитарно-просветительной работы ювенгогинеколога (**Балахонов А.В., 1999, 2000**).

Следует отметить, что большое количество сперматозоидов уравнивается тем, что каждый из них намного более уязвим для неблагоприятных влияний, чем отдельно взятая яйцеклетка. Поэтому частота женского и мужского бесплодия практически одинакова, несмотря на разительные отличия в количественных результатах ово- и сперматогенеза.

Отметим также, что яичник, в отличие от яичка, очень плюрипотентная эндокринная железа. Помимо половых стероидов, различные клетки яичника являются источником еще более чем 30 белковых гормонов и паракринных регуляторов (**Окленд Дж. с соавт., 1992**). В минорных количествах все они обеспечивают нормальную регуляцию женских половых функций. Однако при патологии именно яичник может служить эктопическим источником избытка ряда гормонов.

Асинхрония рассмотренных выше процессов формирования половых признаков и их зависимость от таких метаболических факторов, как ароматизация *половых стероидов* и их рецепция тканями, создают почву для множества врождённых и приобретённых рассогласований и нарушений соответствия хромосомного, гонадного, нейроэндокринного, психического и соматического пола. В большинстве случаев эти нарушения проявляются именно у подростков. Наиболее важные из них рассмотрены ниже.

### ИСТИННЫЙ ГЕРМАФРОДИТИЗМ

*Определение.* Присутствие у индивида ткани как I яичек, так и яичников называется *истинным гермафродитизмом*.

*Распространенность.* Истинный гермафродитизм издавна вызывал пристальное внимание медиков, поскольку идея «промежуточного существа» глубоко укоренилась в культуре и философии. О гермафродитах мы можем прочесть в античных мифах, описывающих прототипа, давшего название этому синдрому — сына Гермеса и Афродиты, слившегося в единое существо с нимфой Сольмазией, а также в философских трудах В.С. Соловьёва, считавшего стремление к андрогинности направлением эволюции человека.

Один из интереснейших случаев истинного гермафродитизма, когда гермафродит имел нормальных детей в браке, описан выдающимся немецким поэтом доктором медицины И.В. Гёте.

Но наиболее экзотичное описание поистине уникального случая истинного гермафродитизма принадлежит Рудольфу Вирхову и соавторам. Ими был описан истинный гермафродит, при рождении названный Катарина Гоман и воспитанный как девочка. В 16 лет этот подросток посчитал себя мужчиной и начал половую жизнь с женщинами. В 20 лет у него появились менструации и гинекомастия. Психосоциологическая ориентация гермафродита изменилась, и он начал вести половую жизнь с мужчинами, как нормальная женщина, но детей не имел. В 42 года менструации прекратились. Тогда этот замечательный исторический персонаж еще раз изменил стереотип своего сексуального поведения и, переименовав себя Катарина на Карл Гоман, женился и имел в браке здорового сына. Обследовав Катарину-Карла, Р. Вирхов обнаружил живые сперматозоиды, а правильные менструации говорили о наличии функционального яичника. Со времён Вирхова подобных случаев больше не описано, хотя имеются свидетельства о более чем четырёх сотнях менее ярких наблюдений истинного гермафродитизма.

*Этиология и патогенез.* Нарушение является результатом мозаичных генетических транслокаций. Патогенез истинного гермафродитизма связан с судьбой гена SRY. Кариотип истинных гермафродитов — в 80% случаев 46XX, в большей части оставшихся наблюдений — мозаичный 46XX/XY и лишь изредка — 46XY. Большинство из больных имеют мозаицизм с переносом в части клеток SRY-гена на X-хромосому или на аутосому. У некоторых гермафродитов с мозаицизмом Н. Йоссо с соавт. (1965) обнаружили признаки, указывающие на двойное оплодотворение при их зачатии.

Клетки из овариальной части гонадной ткани больных при мозаицизме не имеют антигена H-Y, а из тестикулярной части — располагают этим маркером. Доза антигена понижена из-за инактивации несущих эктопический SRY-ген хромосом в части соматических клеток, по случайному принципу.

Есть точка зрения, что истинный гермафродитизм, как и синдром «кроссинговерных мужчин 46XX», являются промежуточным и крайним проявлениями одного и того же заболевания. По крайней мере, при семейных случаях истинного гермафродитизма описана родословная, где брат и дядя пробанда — истинного гермафродита имели этот синдром.

*Клиника.* У истинного гермафродита могут быть один яичник и один семенник или смешанная овотестикула и яичник (в более чем 60% наблюдений). Реже бывают двусторонние овотестикулы (более 20%), а самое редкое сочетание — овотестикула и яичко (10%). При этом обычно в разнополых гонадах или разнополых частях овотестикул имеются гаметы разных полов. Часть истинных гермафродитов формирует гаметы лишь одного пола. Не более половины из них имеют зрелые яйцеклетки, а достаточное для мужской фертильности количество полноценных сперматозоидов образуют лишь отдельные истинные гермафродиты.

Строение наружных половых органов у истинных гермафродитов промежуточное, около 7% имеют наружные гениталии женского типа, в 12% наблюдений присутствует пенис и уретра. Однако в 75% случаев истинные гермафродиты в детстве и юности воспитываются и осознают себя в социально-половом отношении как мужчины (**Император-Мак-ДжинлиДж.**, 1987).

При истинном гермафродитизме не описано случаев самооплодотворения, поскольку *к периоду полового созревания сохраняется формирование зрелых гамет лишь одного типа, почти всегда — яйцеклеток* (**Либерман Л.Л.**, 1966). В пубертатный период иногда происходит смешанная вирилизация-



феминизация. Чаще преобладает влияние *эстрогенов*. До 80 % истинных гермафродитов имеют гинекомастию, почти 50 % менструируют (при наличии уретры и гипоспадии — в форме периодической гематурии).

*Прогноз. Истинные гермафродиты могут иметь детей.* Зафиксировано много случаев беременности и успешных родов у истинных гермафродитов, ведущих половую жизнь как женщины, при условии удаления остатков тестикул и коррекции наружных гениталий. Отдельные истинные гермафродиты, ведущие половую жизнь, как мужчины, также являются фертильными.

Истинные гермафродиты имеют нормальный интеллект и физическое развитие, но рост их часто — ниже среднего. Продукция *гонадотропинов* не понижена, а часто — увеличена.

Истинный гермафродитизм предрасполагает к возникновению злокачественных опухолей из половых клеток — гонадобластом, которые поражают овотестикулу или яичко в 3% случаев.

### ЛОЖНЫЙ ГЕРМАФРОДИТИЗМ

*Определение. Ложный гермафродитизм* (синоним — *псевдогермафродитизм*) — синдром, при котором наличествуют гонады одного пола и половая принадлежность имеющихся гонад соответствует кариотипу (46XY — при мужском и 46XX — при женском псевдогермафродитизме). Однако формирование других половых органов и вторичных половых признаков характеризуется при данном синдроме интерсексуальностью.

*Мужской псевдогермафродитизм* — результат разнообразных нарушений в эмбриогенезе гонад, продукции, метаболизме и рецепции *андрогенов*. Он характеризуется наличием парных семенников и неполной маскулинизацией (могут быть гипоспадия, микрофаллия, плохо развитая мошонка).

*Женский псевдогермафродитизм* — наиболее часто является результатом появления эндогенных или экзогенных андрогенов в критический период от 8-й до 12-й недель киематогенеза, когда плод с кариотипом 46XX чувствителен к их морфогенетическому влиянию. У больных имеются яичники, но фенотип, как правило, мужской. Это вызывается врождённой гиперплазией коры надпочечников, арренобластомой во время беременности у матери или приемом матерью *андрогенов* и в первом триместре беременности.

Псевдогермафродитизм распространен намного шире, чем гермафродитизм истинный. Так как перемана психолого-поведенческих половых стереотипов

у детей после 2 лет происходит с трудом, важной задачей является диагностика истинного пола и выбор желаемого пола с коррекцией проявлений псевдогермафродитизма по возможности в раннем детском, а не в подростковом возрасте.

### МУЖСКОЙ ПСЕВДОГЕРМАФРОДИТИЗМ

Основные причины *мужского псевдогермафродитизма* сводятся к трём группам:

- нарушению дифференцировки и развития тестикул;
- дисфункции тестикул;
- нарушению рецепции андрогенов.

Нарушение дифференцировки и развития яичек может быть результатом различных аномалий Y-хромосомы. Полная делеция этой хромосомы во всех или в части клеток ведёт к кариотипу XO или XO/XY. Возможна также делеция короткого плеча этой хромосомы при сохранении самой Y-хромосомы — кариотип XY(p-) или XY/XY(p) — при мозаицизме. Если мутация носит ограниченный характер и затрагивает изолированно гены, контролирующие ключевые этапы в тестикулогенезе, то кариотип может быть XY, без хромосомных аномалий.

Клинически это проявляется в виде нескольких форм врождённой дисгенезии гонад — нарушения, при котором страдает дифференцировка как гормонообразующей, так и семяобразующей части тестикул.

При «чистой» *дисгенезии гонад* — кариотип 46XY, но фенотипический пол — женский, с первичной аменореей, высоким ростом, евнухоидными чертами телосложения и безволосыми подмышками и лобком. Яички не закладываются вообще, производные вольфова протока регрессируют, а мюллерова — сохраняются. Реже бывают рудиментарные остатки тестикулярной ткани, дающие минимальные признаки маскулинизации. Механизм нарушения основан на отсутствии эмбрионального фактора дифференцировки тестикул или его рецептора. Мужской антиген присутствует в части случаев и не выявляется у некоторых больных. Описаны семейные родословные с наследованием по X-сцепленному рецессивному и аутосомно-доминантному типам. Почти треть пациентов страдает от гонадобластом и дисгермином рудиментарных гонад.

*Смешанная дисгенезия гонад* отличается мозаичным кариотипом 45XO/46XY, а также присутствием яичка с одной стороны и атрофичной гонады — с другой. Фенотип больных наиболее часто — женский, напоминающий *синдром Шерешевского-Тернера*, иногда — классически яркий, нередко — неполный. Могут

быть и мозаичные случаи с промежуточным строением гениталий, и даже мужской фенотип. На стороне яичка имеется семявыносящий проток, в то же время есть матка и часто — фаллопиевы трубы. Тестикула выделяет андрогены и обуславливает пубертатную маскулинизацию, но в ней утолщены стенки семенных канальцев, и образуется мало сперматозоидов, вследствие чего больные бесплодны.

Мозаицизм объясняется потерей Y-хромосомы из-за ее анафазной задержки или нерасхождения при митозе. Атрофия одной гонады может зависеть от преобладания в ней клеток с кариотипом 45X0. Хотя сохранённая тестикула в постнатальном периоде выделяет андрогены, очевидно, что в критический период маскулинизации наружных гениталий ее функция была недостаточна, поскольку они не маскулинизировались. Задержка ингибирующего влияния продуктов тестикулы между 8-й и 14-й неделями развития вызывает персистирование производных мюллера протока. Варьирование фенотипа может зависеть от преобладания линий XO или XY-клеток в сохранной гонаде в критический период.

*Агонадизм* — вариант дисгенезии гонад при кариотипе 46XY и полном отсутствии как гонад, так и производных обоих протоков — вольфова и мюллера. При этом регрессия зародышевого яичка происходит после выделения антимюллера пептида, но до начала продукции фетальных андрогенов. В результате мюллеров проток исчезает, а вольфов — не дифференцируется в мужские гениталии и также регрессирует. В классическом варианте внутренних половых органов нет совсем, а наружные — женского типа. В зависимости от точного момента регрессии тестикулы возможна фенотипическая вариация. Этиология синдрома неизвестна, точно определено отсутствие хромосомных aberrаций.

Иногда нарушение дифференцировки гонад при мужском псевдогермафродитизме бывает частичным и касается лишь клеток Лейдига, синтезирующих *андрогены*, а семенные канальцы развиваются нормально.

Фенотип больных женский, иногда — с расщепленной недоразвитой мошонкой. Мюллеровых производных нет, а из вольфовых имеются семявыносящий проток и придаток яичка.

У взрослых семенные канальцы нормальны, но сперматогенез понижен. Клеток Лейдига почти совсем нет. Уровень *андрогенов* соответствует нормальному женскому. Они имеют адренокортикальное происхождение. Уровень *ЛГ* сильно повышен, но ни *ЛГ* и *хорионический гонадотропин* не дают прироста содержания *андрогенов* в крови. Уровень *ФСГ* нормален. Очевидно,

имеет место отсутствие или торможение развития клеток-предшественников лейдиговских. Вероятнее всего, это связано с дефектом рецепторов *ЛГ/хорионического гонадотропина* на этих клетках. Видимо, присутствующие у больных вольфовы структуры требуют для дифференцировки очень незначительного количества *андрогенов*. В то же время мюллеровы структуры регрессируют, так как антимюллеров ингибирующий полипептид — продукт клеток Сертоли, а не клеток Лейдига.

Во многих случаях мужского псевдогермафродитизма дифференцированные тестикулы перестают функционировать, что и вызывает нарушение полового развития.

Это может быть проявлением *недостаточности антимюллера ингибирующего фактора*. Чаще всего клинически пациент выглядит как мужчина с парными семенниками, полной дифференцировкой вольфовых производных и маскулинизацией наружных половых органов. В юношеские годы происходит пубертат по мужскому типу. Однако имеется односторонний крипторхизм, а на противоположной стороне — паховая грыжа с семенником и мюллеровыми структурами в грыжевом мешке (матка и фаллопиевы трубы). От 5 до 13 % пациентов имеют опухоли яичка. Описаны семейные случаи с различными типами наследования.

Считается, что нарушения как синтеза, так и секреции, структуры, рецепции и, наконец, своевременности выделения антимюллера фактора могут обуславливать данную аномалию.

Значительно чаще дисфункциональный мужской псевдогермафродитизм является результатом различных нарушений *продукции андрогенов* тестикулами и адренокортикоцитами. Это — невирилизующие формы адреногенитального синдрома (врожденной гиперплазии коры надпочечников) у мальчиков (см. выше). Девочки при этих энзимопатиях рождаются нормальными, лишь при дефиците 3-в-гидроксистероиддегидрогеназы бывает в последующем незначительный вирилизм. Все нарушения аутосомно-рецессивны, многие затрагивают и продукцию неполовых стероидов в коре надпочечников (см. выше).

У пациентов с мужским хромосомным полом тестикулы нормально дифференцируются, и мюллеровы производные регрессируют, но наружные половые органы из-за фетальной недостаточности *тестостерона* сформированы по женскому типу, в виде уrogenитального синуса или (при дефиците 3-в-гидроксистероиддегидрогеназы) — промежуточные.

Краткая характеристика этих форм мужского ложного гермафродитизма дана ниже в табл. 15. Дополни-

Дефекты биосинтеза тестостерона при мужском псевдогермафродитизме

Дефектный фермент	Наружные гениталии	Кортизол	Альдостерон	Андрогены	Половое созревание
Холестерин-20-22-десмолаза	Женские или уrogenитальный синус	↓	↓	↓	Не доживают
3-(3-гидроксистероиддегидрогеназа	Промежуточные	↓	↓	↑ (дегидро-эпиандростерон периферического происхождения) ↑ (17-ОН-прегненолон)	Гинекомастия при низком уровне эстрогенов
17α-гидроксилаза	Женские или уrogenитальный синус	↓	↑ (дезоксикортикостерон, гипертензия)	↓	Гинекомастия при низком уровне эстрогенов
17,20-десмолаза	Женские или уrogenитальный синус	N	N	↓	Задержано
17β-гидроксистероиддегидрогеназа	Женские или уrogenитальный синус	N	N	(тестостерон) ↑ (андростендион)	Гинекомастия при низком уровне тестостерона и высоком - эстрогенов. Происходит активная периферическая конверсия андростендиона в эстрон

тельные сведения о данных аномалиях можно найти выше, в разделе, посвященном врожденной гиперплазии коры надпочечников.

Третья принципиально возможная форма мужского псевдогермафродитизма связана с полной или частичной нечувствительностью тканей-мишеней к андрогенам.

Самая важная ее разновидность — полная андрогенорезистентность или синдром Морриса (тестикулярная феминизация).

При данном нарушении мужской хромосомный пол (46XY), нормально дифференцируются семенники, находящиеся в пахах, а мюллеровы производные отсутствуют. Несмотря на нормальный мужской или повышенный уровень тестостерона, вольфовы производные не развиваются, а наружные гениталии — женские. Уровень ЛГ повышен, ФСГ — нормален или повышен. Уровень эстрогенов — на нижней границе женской нормы. Эстрогены имеют тестикулярное происхождение. Синдром связан с женской психофизиологической ориентацией. Больные осознают себя женщинами и воспитаны как девочки. При половом созревании у них появляется женский бюст. Синдром наследуется либо с X-хромосомой, либо аутосомно-доминантно и ограничен полом. Патогенез связан с отсутствием цитоплазматического рецептора дигидротестостерона, либо с пострецепторным и ядерным дефектом ответа на дигидротестостерон. До половой зрелости яички нормальны. После полового созревания клетки Лейдига гипертрофированы, но сперматогенез угнетён.

Частичная форма резистентности к андрогенам — синдром Рейфенштейна — отличается меньшей степенью пубертатной феминизации и более маскулинизированным фенотипом.

Как известно, во многих периферических тканях — печени, сальных железах, волосных фолликулах и коже наружных половых органов — действует фермент 5-α-редуктаза, превращающая тестостерон в более активный 5-α-дигидротестостерон. Этот НАДФ-зависимый фермент также способен восстанавливать двойную связь в 4-5 положении в C-21 стереоидах. При наследственной аутосомно-рецессивной аномалии данного энзима развивается нарушение мужской половой дифференцировки, ограниченное наружными гениталиями, некоторыми вторичными половыми признаками и простатой. Производные вольфова протока, развитие которых зависит от тестостерона, оформляются нормально. Мюллеров проток, в основном, инволюционирует в срок. Однако предстательная железа недоразвита, оволосение лица и тела недостаточное, мужская линия роста волос на лбу и висках не оформляется, и акне в пубертатный период не характерны. Имеется гипоспадия с открытием уретры в промежности. Может быть уrogenитальный синус с отдельным отверстием вагины или слепая рудиментарная вагина. В детстве часто бывает крипторхизм, но в пубертате яички нисходят в мошонку, которая растет и пигментируется. Пенис увеличивается, а гортань претерпевает маскулинизацию. Упомянутые особенности зависят от сохранения тестостерон-зависимых и выпадения дигидротесто-

*стерон-зависимых* вторичных половых признаков. Хотя оба *андрогена* имеют идентичный цитозольный рецептор, очевидно, его аффинитет к *дигидротестостерону* в ряде структур выше, или связывание рецептора с хроматином более выражено при наличии на рецепторе восстановленного *андрогена*. Уровень ЛГ увеличен, клетки Лейдига гиперплазированы, уровень ФСГ несколько повышен, что может быть результатом нарушения сперматогенеза при крипторхизме. Известно, что для эффективного созревания сперматозоидов существенны температурные условия (завершающие этапы процесса нарушаются при температуре выше 34°C). В мошонке температура ниже, чем в брюшной полости и паховом канале. Именно этим объясняют снижение сперматогенеза при крипторхизме, в том числе и в случае данной 5- $\alpha$ -редуктазной формы мужского псевдогермафродитизма.

### ЖЕНСКИЙ ПСЕВДОГЕРМАФРОДИТИЗМ

Для развития этого синдрома необходим внутриутробный избыток *андрогенов* при наличии у плода кариотипа 46XX. Избыток *андрогенов* может создаваться как самим плодом, так и возникать в материнском организме.

Первая ситуация развивается при вирилизующих формах врожденной гиперплазии коры надпочечников у девочек. Вторая бывает либо результатом секреторной деятельности материнских опухолей — андростером разной локализации, либо провоцируется ятрогенно (экзогенно).

*Вирилизующие формы врожденной адренокортикальной гиперплазии* уже были рассмотрены выше, в главе, посвященной патофизиологии надпочечников. Мальчики с этими синдромами (кроме недостаточности 3-в-гидроксистероиддегидрогеназы) имеют при рождении нормальный половой фенотип. У девочек выраженная вирилизация наступает при дефицитах 21-гидроксилазы и 11-в-гидроксилазы. Слабовирилизующим действием обладает и дефект 3-в-гидроксистероиддегидрогеназы, описанный выше в разделе о мужском псевдогермафродитизме. Дефицит 21-гидроксилазы, ген которой находится в хромосоме 6, сцеплен с гаплотипом ГКГС В<sub>w47</sub>. Болезнь наиболее часто встречается у эскимосов Аляски.

Из-за дефицита *кортизола* синдромы сопровождаются избытком *АКТГ*, нехваткой *альдостерона* и *кортикостерона*. Это вызывает сольтеряющий синдром.

При дефекте 11-в-гидроксилазы, в связи с наличием гипердезоксикортикостеронемии, больные развивают артериальную гипертензию (см. выше).

Для всех синдромов этой группы характерны промежуточный тип наружных половых органов при рождении и последующая постнатальная вирилизация (рис. 89). Сильнее всего это выражено при наиболее часто регистрируемом 21-гидроксилазном дефиците. Так как генотип женский, и тестикулярной ткани нет, не вырабатывается антимюллеров пептид, и мюллеровы структуры развиваются (имеются фаллопиевы трубы и матка). *Андрогенов* вырабатывается достаточно, чтобы маскулинировать наружные гениталии и вызвать вирилизацию вторичных половых признаков, но недостаточно, чтобы индуцировать развитие вольфовых производных. Больные обоего пола в детстве растут быстро, но ранняя оссификация метаэпифизарных хрящей делает их в конечном итоге относительно невысокими. У мальчиков гиперпродукция *андрогенов* подавляет генез *гонадотропинов*, поэтому при наличии ярких внешних признаков возмужалости, а также эрекции и нормального либидо сперматогенез в тестикулах малоэффективен, и могут быть азооспермия и малые по размеру яички.

Материнский организм вирилизует плод, обладающий кариотипом 46XX, если имеются гормонально-активные андростеромы коры надпочечников, арренобластомы или лютеомы яичников, а также при наличии у матери вирилизующей формы врожденной гиперплазии коры надпочечников. Во всех случаях роль защитного барьера может играть плацента, спо-



Рис. 89. Женский псевдогермафродитизм (по М. Юлесу и И. Холло, 1967)

собная ароматизировать значительные количества андрогенов в эстрогены.

Назначение тестостерона и других андрогенов беременным может вызвать вирилизацию плода женского пола, но такие случаи весьма редки. Часто назначаемые при беременности с целью её сохранения прогестины, по некоторым данным, могут преобразовываться в слабые андрогены, но их этиологическая роль в развитии женского псевдогермафродитизма не доказана.

Вместе с тем убедительно показано, что прогестерон, назначенный при беременности, нарушает развитие тимуса у зародышей обоего пола (Чурилова Н.И., 1999). Диэтилстильбэстрол при назначении беременным вызывает блокаду 3- $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы и парадоксально усиливает влияние андрогенов на плод, хотя сам является эстрогеном. Экзогенные андрогены не способны вызвать дифференцировку вольфовых производных у женского плода. Их маскулинизирующий эффект отражается только на строении наружных гениталий.

При агенезии мюллеровых структур на почве аутосомно-доминантных мутаций развивается полное отсутствие (или гипоплазия) вагины и гипоплазия (отсутствие) матки. Могут быть эктопии и дисгенезии почек и аномалии строения шейного отдела позвоночника по типу синдрома Клиппель-Фейля. Это состояние со-

четаётся с нормальным женским кариотипом и функциональными яичниками и известно как синдром Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера. При хирургической коррекции и восстановлении влагалища у пациенток с нерезко выраженной гипоплазией матки возможна даже беременность.

Рассмотрев нарушения половой дифференцировки, переходим к эндокринным аспектам регуляции функций гонад и нарушениям этих процессов.

## НАРУШЕНИЯ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

Гипоталамо-гипофизарный нейросекреторный комплекс при некотором сдерживающем и циклообразующем влиянии эпифиза осуществляет гонадотропные функции у лиц обоего пола.

Аркуатное ядро гипоталамуса в импульсно-пиковом режиме выделяет невидоспецифический декапептид гонадолиберин (рис. 90), стимулятор пролиферации и секреторной активности гонадотрофов аденогипофиза. Преимущественно люлибериновое или фоллибериновое действие гонадолиберина на эти клетки зависит от пермиссивного фонового содержания различных половых стероидов и от скорости нарастания концентрации гонадолиберина. Самой важной детерминантой селективной стимуляции освобождения ФСГ либо ЛГ служит ча-

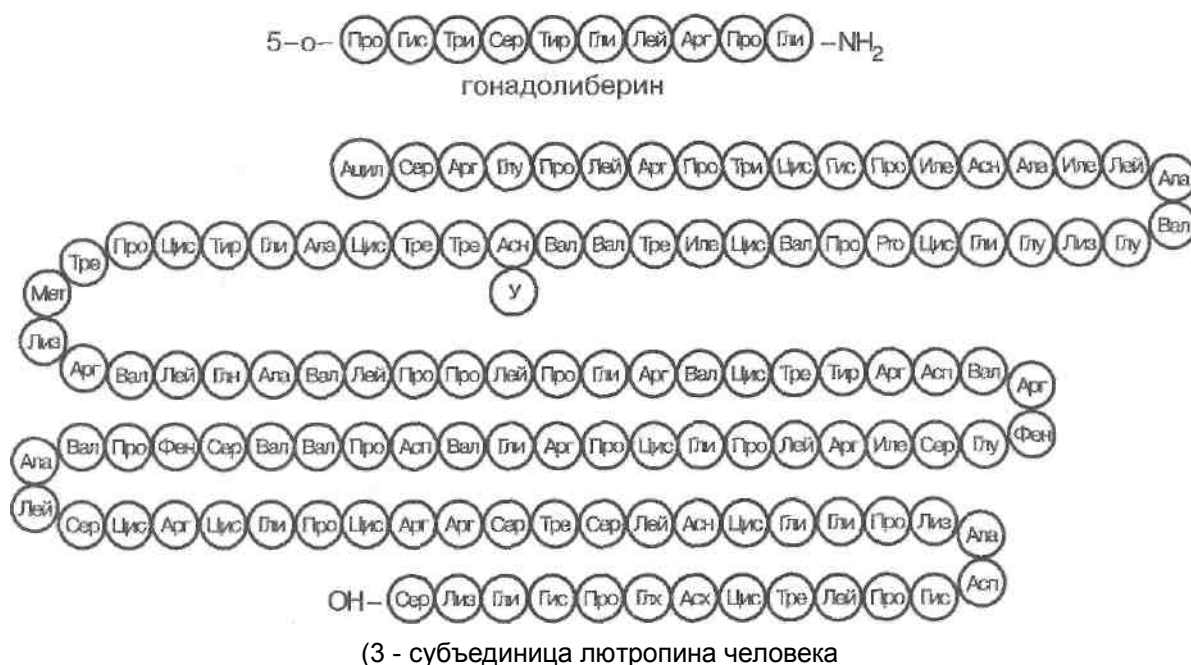


Рис. 90. Структура гонадолиберина (вверху) и в-субъединицы лютропина человека (по Н. А. Юдаеву с соавт., 1976; по Д. К. Клоноффу, Дж. К. Караму, 1998)

стота пульсации секреции *гонадолиберина*. Длительная постоянная секреция или инфузия гонадолиберина может, наоборот, оказывать гонадостатический эффект. *Гонадолиберин* имеется во многих отделах головного мозга и обладает поведенческими эффектами. *Опиатные пептиды* тормозят, а *норадреналин* — стимулирует его продукцию.

Гонадотрофы аденогипофиза, составляющие в нем до 10% и часто соседствующие с лактотрофами, образуют под действием *гонадолиберина* гликопротеидные гормоны, близкие по структуре — *лютропин* [*ЛГ*] и *фоллитропин* (*ФСГ*). Большинство гонадотрофов вырабатывают оба *гонадотропина*, некоторые специализированы.

*Гонадотропины* состоят из вырабатываемой в избытке общей  $\alpha$ -субъединицы, которую разделяют с *ТТГ* и *хорионическим гонадотропином* (см. выше), а также  $\beta$ -субъединицы, имеющей у каждого из этих регуляторов свою структуру (рис. 90). В гонадотрофах образуются сначала прогормоны, затем они процессируются в гормоны и приобретают углеводные компоненты путём посттрансляционной модификации. В небольших количествах нормальный аденогипофиз выделяет и *хорионический гонадотропин*.

*ЛГ* у человека содержит более 15 % углеводов, а *ФСГ* — 16%. Углеводные остатки необходимы для поддержания биологической и иммунологической специфичности *гонадотропинов* и замедляют их захват и распад в печени. Так как оба гормона поступают в кровь нерегулярными пиковыми импульсами, а время полувыведения *фоллитропина* больше, чем *лютропина*, концентрации *ЛГ* в крови характеризуются в течение суток крайней вариабельностью, а *ФСГ* — несколько более постоянны. *ФСГ* в яичках индуцирует сперматогенез, а в яичниках — созревание фолликулов. *ЛГ* — стимулятор развития интерстициальных клеток семенников и секреции *андрогенов*, у самок он также стимулирует разрыв фолликулов, образование жёлтого тела и секрецию *эстрогенов* и *прогестерона*. Биологическое действие *ЛГ* и *ФСГ* на мужской и женский организмы более детально рассматривается в следующих разделах.

Гонадотропиновая секреция находится под сложным контролем комплекса гормонов гонад. Подробно эти вопросы затронуты ниже, при рассмотрении эндокринных функций гонад. Вкратце следует отметить, что малые концентрации *эстрогенов* снижают частоту секреторных пиков *гонадолиберина* и чувствительность к нему гонадотрофов. Но длительное и существенное повышение концентрации *эстрогенов*, напротив, увеличивает освобождение *гонадолиберина* и *ЛГ*. Эта положительная обратная связь устанавливается в конце периода полового созревания. *Прогестерон* в

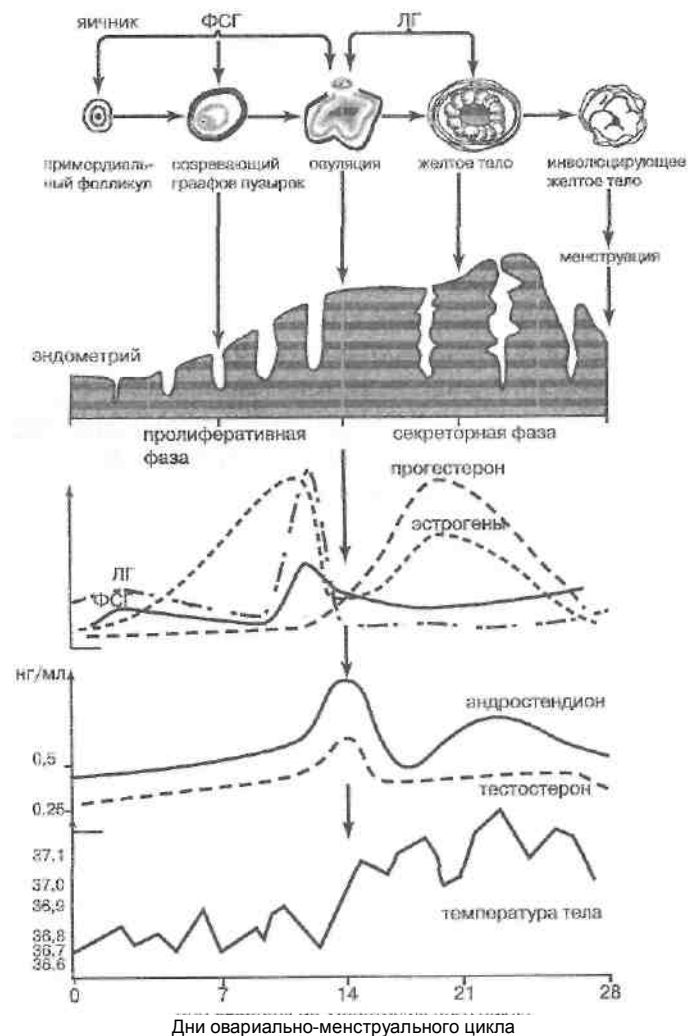


Рис 91. Ритмические гормональные и физиологические изменения при нормальном овариально-менструальном цикле (по А. Уайту с соавт., 1981 по А. А. Пищулину, 1991)

малых концентрациях снижает частоту импульсов гонадолибериновой секреции, но при значительном повышении уровня *прогестерона* чувствительность гонадотрофов к *гонадолиберину* и продукция *ЛГ* в гипофизе растут.

Продукция *гонадолиберина*, *ЛГ* и *ФСГ* подавляется *тестостероном*. *Тестостерон* сам снижает частоту импульсов *гонадолиберина* и *ЛГ*, а также переходит в гипофизе в *эстрадиол*, который уменьшает чувствительность гонадотрофов к *гонадолиберину*. Выше уже шла речь о том, что именно ослабление этого сервомеханизма даёт толчок гормональным изменениям при половом созревании.

Сильным тормозом секреции *ФСГ* (но не *ЛГ*) у лиц обоего пола служит продукт клеток Сертоли и гранулёзных клеток яичника — *ингибин*. Противоположное действие оказывает другой пептид обратной связи тех же клеток — *активин*.

В ходе нормального полового цикла женщины концентрации гонадотропинов меняются сложно-согласованным образом (рис. 91). У мужчин также имеются ритмические вариации в их продукции. Детальнее эти вопросы обсуждены ниже.

Постоянно высокий уровень гонадотропинов в крови характерен для первичного гипогонадизма и эктопической выработки этих гормонов, а низкий—для вторичного гипогонадизма.

**Пролактин** {*лактотропный* или *лютеотропный гормон, ПРЛ*) является аденогипофизарным биорегулятором соматомаммотрофной группы. Этот гормон можно считать и регулятором половых функций, поскольку его мишенями служат как экзокринная молочная железа, так и гонады, и анаболическим регулятором, близким к *СТГ* и *плацентарному лактогену*. *ПРЛ*— древняя эволюционная находка и имеется у амфибий и других животных, не располагающих молочными железами. *ПРЛ* животных активен у человека и отличается от человеческого очень мало (например, у бычьего и овечьего гормона 95 % общих аминокислот с человеческим, а у свиного — 98%!).

Как уже отмечалось выше в разделе, посвященном патофизиологии гипоталамо-гипофизарного нейросекреторного аппарата, аркуатное и паравентрикулярное ядра гипоталамуса регулируют продукцию *пролактина* в основном путём ее сдерживания через *дофамин*, выполняющий роль *пролактостатина* путём воздействия на  $D_2$ -рецепторы лактотрофов.

В связи с этим многие дофаминомиметики являются блокаторами лактации. Жжёный ячмень и другие крупы, входящие в состав эрзац-кофейных напитков, содержат дофаминовые соединения, что позволяло еще древним китайцам использовать эти продукты для прекращения лактации у женщин. По этой же причине современные диетологи не рекомендуют употребление эрзац-кофейных напитков при кормлении грудью (**Воронцов И. М., Мазурин А. В., 1980**).

Стимулятором со свойствами *пролактолиберина* является гипоталамический и *гипофизарный аутокринный ВИП*. Существуют и другие кандидаты на роль *пролактолиберина* (см. ниже). При стрессе *опиатные пептиды* стимулируют пролактиногенез, что считается важным условием развития стресса без дистресса, так как анаболизирующее действие *пролактина* и стимуляция его малыми дозами андростероидогенеза существенно активируют фазу восстановления при стрессе и, возможно, позволяют избежать стрессорного иммунодефицита. *Пролактолиберин*ом является

и *тиролиберин*, хотя две эти функции не обязательно изменяются однонаправленно.

Суточный ритм пролактиногенеза характеризуется, как и у *СТГ*, ночным максимумом.

Ген прогормона ПРЛ находится в хромосоме 6. Из прогормона в лактотрофах процессируется собственно *ПРЛ*, имеющий одну цепь из 198 аминокислот и три дисульфидных связи, который выделяется в кровотоки. *Препролактин* в минимальных количествах также секретируется в кровь. Кроме лактотрофов аденогипофиза, небольшое количество *пролактина* выделяют Т-лимфоциты.

У человека за пределами гонад, молочных и сальных желез и клеток иммуно-нейроэндокринного коммуникативно-регуляторного аппарата значимого количества рецепторов *ПРЛ* не обнаружено.

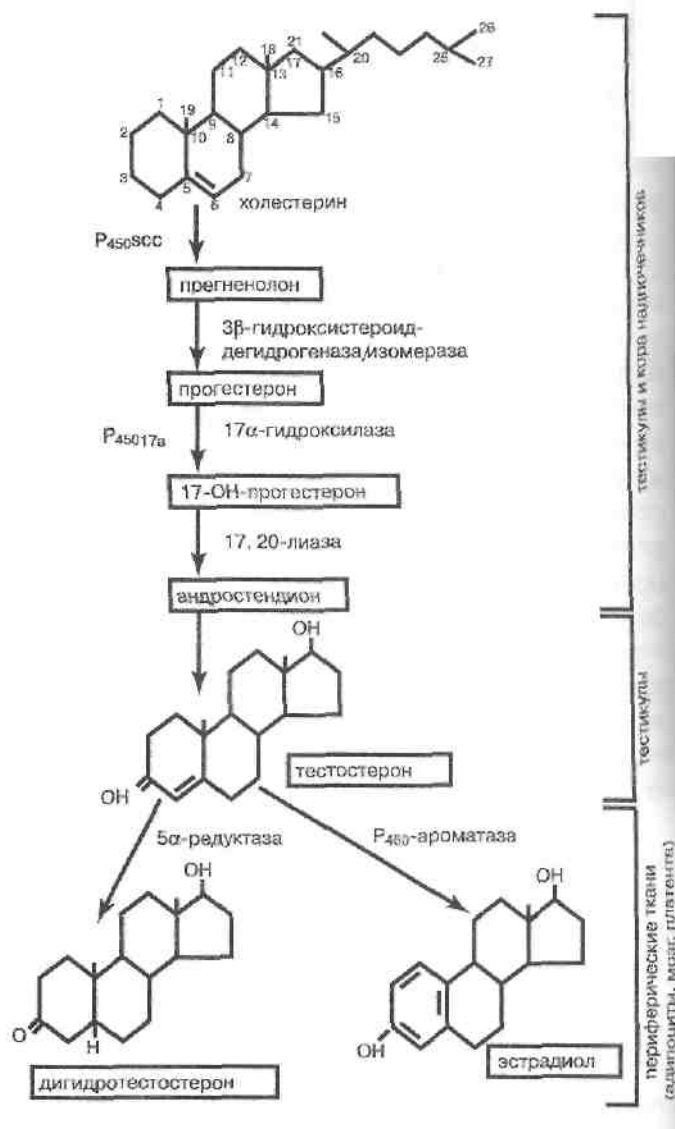


Рис. 92. Биосинтез андрогенов и их превращения в различных органах и тканях

*Нарушения функции тестикул* широко распространены. До 6 % мужчин бесплодны из-за той или иной формы и степени тестикулярной недостаточности. Опухоли семенников являются самой частой формой злокачественных неоплазий у мужчин 20-35 лет и третьей по значению онкологической причиной смертности в этой возрастной группе. Все эти нарушения часто сопряжены с эндокринной дисфункцией яичек.

В настоящее время известно, что мужская гонада — *яичко* (семенник) служит как органом сперматогенеза, так и источником *андрогенов*, причём это основной орган, секретирующий в кровь *тестостерон* и *дигидротестостерон*. Так, первый на 95% имеет у мужчин тестикулярное происхождение. Установлена также секреция нормальными семенниками *эстрадиола*.

Гормоны яичка вырабатывают интерстициальные клетки Лейдига, а сперматогенезом занимаются семенные канальцы, где находятся клетки Сертоли. Яичко — и источник, и одна из важных мишеней *андрогенов*, поскольку последние имеют рецепторы в клетках семенных канальцев и нужны для сперматогенеза.

В клетках Лейдига из готового холестерина липопротеидов плазмы крови и, в меньшей мере, из холестерина, синтезированного *de novo*, вырабатываются *андрогены*. Путь андростероидогенеза в семеннике показан на рис. 92. Он содержит 5 этапов, катализируемых соответствующими ферментами, причём лишь пятый этап, зависимый от 17-в-гидроксистероид-дегидрогеназы, практически уникален для семенника, а остальные воспроизводятся и в коре надпочечников. Ключевой этап всего процесса — отщепление боковой цепи холестерина с помощью цитохрома P450<sub>sc</sub> и превращение холестерина в *прегненолон* — находится под контролем ЛГ аденогипофиза. *Пролактин*, стимулирующий в малых дозах продукцию *тестостерона*, напротив, в высоких концентрациях подавляет андростероидогенез. Кроме того, *пролактин* нарушает конверсию *тестостерона* в более активный *дигидротестостерон*.

Взрослый молодой мужчина секретирует в кровь до 6000 мкг *тестостерона* в сутки, причём запас этого стероида в тестикулах в 200 раз меньше, то есть кругооборот *андрогенов* характеризуется огромной скоростью. *Дигидротестостерон* образуется и в яичке, и на периферии, во всех мишенях *андрогенов* в количестве около 3000 мкг в день.

Интересно и практически важно, что нормальный мужчина не лишён продукции женских половых гормонов.

Периферические ткани содержат ароматазу, превращающую у мужчин в норме до 0,3% суточной продукции *тестостерона* и более 1,5% суточной продукции *дигидротестостерона* в женские половые гормоны — *эстрон* и *эстрадиол*. *Эстрадиол*, кроме того, возникает и в самой тестикуле. Таким образом, тестикулярный *эстрадиол* и *эстрадиол*, полученный путём конверсии *тестостерона* и *эстрона*, составляет у мужчин до 45 мкг в день. К тому же периферические ткани вырабатывают в сутки до 66 мкг *эстрона*. Особенно значительная часть этого естественного эстрогенного фона здорового мужчины вырабатывается жировой тканью, в этом плане активен также мозг. Эстрогенная функция липоцитов повышена при ожирении и усиливается с возрастом. В дополнение к тестикулярным и адипоцитарным эстрогенам следы женских половых стероидов имеются и в секрете сетчатой зоны коры надпочечников. *Эстрогены мужчины* — частичные синергисты и частичные антагонисты эффектов *андрогенов*. Они существенны для подавления продукции ФСГ при реализации гипоталамо-гипофизарно-гонадной обратной связи.

В крови гормоны яичек на 50% связываются со специфическим сексостероидсвязывающим глобулином. Только 3% *тестостерона* свободно, оставшееся количество связано с альбумином. Последние две фракции биологически доступны тканям.

*Андрогены* действуют на внутриклеточный рецептор, кодируемый в длинном плече X-хромосомы. Превращение *тестостерона* в *дигидротестостерон* имеет место прямо в ядрах клеток-мишеней. И *дигидротестостерон*, и *тестостерон*, который служит для первого прогормона, связываются с одним и тем же рецепторным белком, но комплекс с участием *тестостерона* наиболее активно действует на экспрессию генов в одних тканях (мышцы, вольфовы производные), а *дигидротестостероновый комплекс* — в других (предстательная и слюнные железы, волосяные фолликулы). Имеются и отличия в репертуаре программ, запускаемых двумя основными тестикулярными стероидами. Некоторые эффекты *андрогенов*, например, секреция жидкости семенными пузырьками, не опосредованы генетически, а зависят от прямой активации гормонами выработки ц-АМФ. (Расмуссен Г., 1982).

Спектр эффектов *андрогенов* включает эмбриональную маскулинизацию развития производных вольфова протока, контроль органогенеза молочных желёз, вирилизацию формирования наружных половых органов, стимуляцию развития вторичных половых признаков возмужалости в пубертатный период. *Андрогены*



способствуют развитию либидо у лиц обоего пола, а также реализации мужских психофизиологических стереотипов полового поведения и мужской тенденции к выбору активных оборонительных реакций при стрессе.

*Андрогены* — это анаболизующие гормоны, способствующие биосинтезу белка во многих органах — гениталиях, центральной нервной системе, скелетных мышцах, скелете, почках и миокарде, печени, слюнных, потовых, сальных и молочных железах. Под влиянием *андрогенов* стимулируется синтез не любых белков, а связанных с дифференцировочными программами упомянутых органов в мужском организме.

*Андрогены* — стимуляторы сперматогенеза и секреторной деятельности, простаты, сальных желёз и семенных пузырьков (где они не только увеличивают выход семенной жидкости, но и обогащают ее фруктозой, необходимой для движения сперматозоидов). Для клеток вышеназванных желез *андрогены* служат и митогенными стимулами. Они способствуют липолизу, особенно в гиноидных зонах, в то же время в органах, гиперплазирующихся под андрогенным влиянием, эти гормоны усиливают биосинтез фосфолипидов. Важный аспект метаболической активности как мужских, так и женских половых гормонов — стимуляция окостенения эпифизов длинных трубчатых костей — связан с продукцией под их контролем белка остеокальцина и является основным механизмом, останавливающим рост конечностей в длину. *Андрогены* повышают основной обмен, несколько способствуют гипергликемии, уменьшают потери мочевины азота, ускоряют катаболизм пуринов.

Важным аспектом их деятельности служит стимуляция супрессорных функций лимфоцитов. В вилочковой железе *андрогены* способствуют инволютивным изменениям тимоцитов и эпителия. Следует отметить физиологическую роль *андрогенов* в половой системе женского организма — они, например, способствуют нормальной скорости и репертуару биосинтеза белков в матке и яйцеводах. Еще раз напомним, что формирование либидо и сила полового влечения различного знака зависят у лиц обоего пола от *андрогенов*. Именно *андрогены* — *первичные эротогенные гормоны любого взрослого индивида* (Линде Д., Гамбург Д., 1972), в то время как знак эротических предпочтений зависит от того поведенческого типа, который был запрограммирован при дифференцировке организма и особенно мозга.

*Андрогены яичек* секретируются неодинаково в различные возрастные периоды. Первый максимум их продукции достигается во втором триместре внутриутробной жизни плода. При этом плазменная концентрация *тестостерона* поднимается до 3–4 нг/дл.

Уже в третьем триместре содержание андрогенов падает. После рождения, на протяжении первых 3–4 месяцев, андростероидогенез вновь активизируется (плазменное содержание *тестостерона* составляет до 2,5 нг/дл). Но со 2-й половины 1-го года жизни и до возраста 11–12 лет в секреторной деятельности яичек наступает спад.

*С 12 до 17 лет продукция тестостерона плавно и быстро нарастает, достигая после пубертата максимума.* До 60 лет она у большинства здоровых мужчин не снижается, обеспечивая уровень *тестостерона* плазмы около 5 нг/дл. В старости происходит некоторое уменьшение плазменного уровня *тестостерона*, особенно заметное на восьмом десятке лет жизни, но и у долгожителей он составляет более 2,5 нг/дл.

Краткие сведения о семяобразующей функции яичек и эндокринной роли клеток Сертоли можно для целей данной главы резюмировать следующим образом. Клетки Сертоли находятся в семенных канальцах в составе их сперматогенного эпителия, выполняя функции своего рода нянек или поддерживающих элементов для находящихся тут же гамет и их предшественников. Их рост и пролиферация стимулируются *андрогенами*, без которых сперматогенез невозможен. *ФСГ* аденогипофиза стимулирует созревание сперматид. Этот аденогипофизарный гормон также индуцирует в клетках Сертоли выработку андрогенсвязывающего белка, что позволяет накапливать андрогены в просвете канальца и удерживать там их критическую концентрацию, нужную для сперматогенеза. *ФСГ* индуцирует в сертолиевых клетках продукцию трансферрина, что необходимо для обеспечения сперматогенного эпителия железом. По данным **Б.В. Покровского** (1976), *ФСГ* стимулирует экспрессию рецепторов *ЛГ* на клетках Лейдига, косвенно способствуя андростероидогенезу. У половозрелого мужчины *ЛГ* и *ФСГ* взаимозаменяемы при поддержании сперматогенеза.

Клетки Сертоли сами не образуют *тестостерона*, но рецептируют *андрогены* и превращают *тестостерон* клеток Лейдига в дигидроформу, а также в *эстрадиол*. Этот процесс также стимулируется в них с помощью *ФСГ*. *Эстрадиол* клеток Сертоли паракринно подавляет андростероидогенез в клетках Лейдига.

Собственная эндокринная активность клеток Сертоли связана с тем, что они способны к выработке вышеупомянутых пептидных гормонов — *ингибина* и *активина*.

*Ингибин* — сигнал обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси — способен сильно подавлять продукцию гонадолиберина и, несколько слабее, уменьшать секрецию *ФСГ*, но не *ЛГ*. Это гликополипептид, гомологичный фетальному антимюллерову инги-

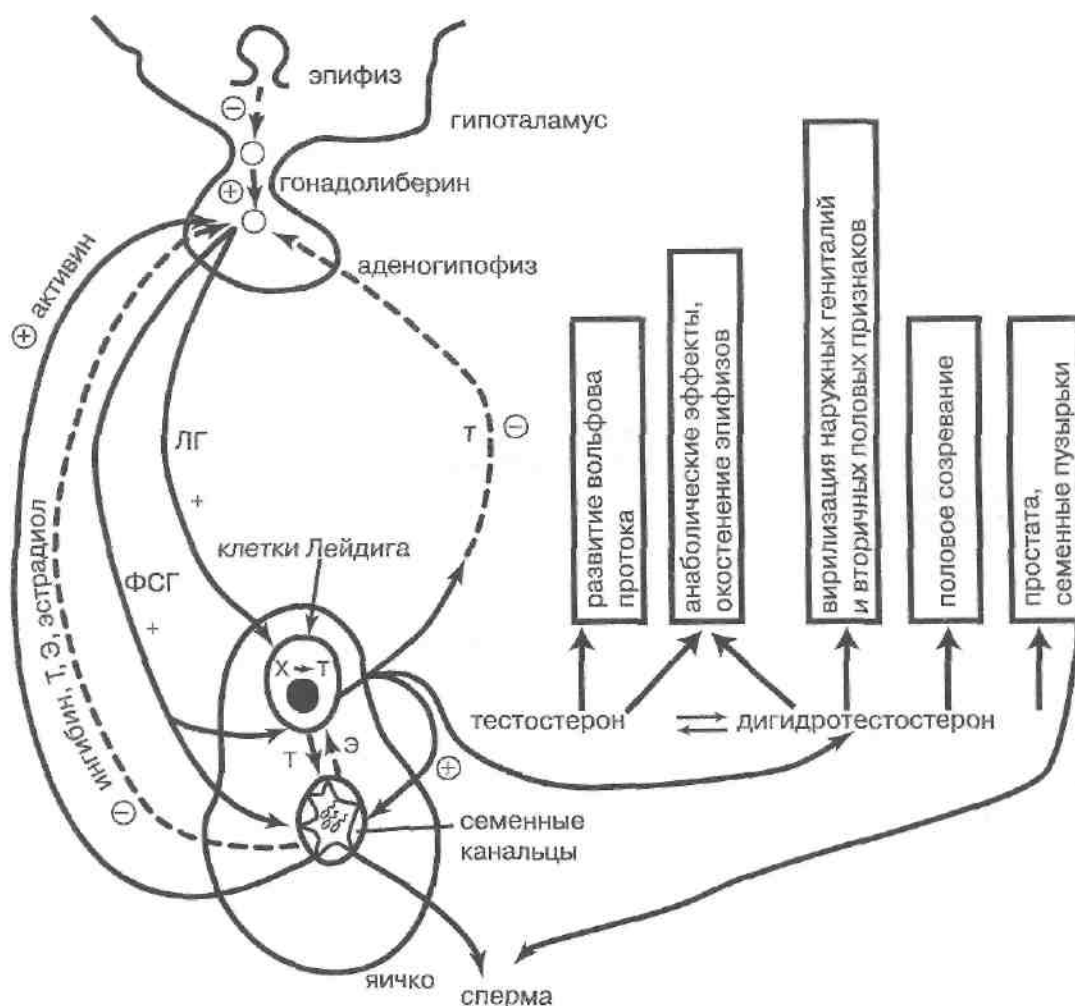


Рис. 93. Регуляция продукции тестикулярных андрогенов и их биологические эффекты в пренатальном и постнатальном периодах. Т — тестостерон, Э — эстрадиол, Х — холестерин

бирующему полипептиду, который продуцируют плодные предшественники клеток Сертоли.

Активин — другой полипептид клеток Сертоли, реализующий механизм положительной обратной связи с аденогипофизом, где стимулирует продукцию ФСГ.

При нарушениях сперматогенеза происходит усиление продукции ФСГ. Константа спермообразования у взрослого человека — 74 дня. Следовательно, острые воздействия на сперматогенный эпителий могут не сказываться на количестве сперматозоидов более двух месяцев. Приведенные выше положения иллюстрируются рис. 93.

Практически все органы женской половой системы способны к эндокринной и паракринной активности.

Теперь об эндокринной функции женских гонад.

Яичники — женские гонады, органы овогенеза и источник более чем 30 гормонов и паракринных биоре-

гуляторов, влияющих на циклическое осуществление женских половых функций. Без их нормальной функции беременность невозможна.

Яичник содержит под капсулой корковый слой, где расположены фолликулы, основная герминативная и гормонообразующая часть органа. Большая часть из них — незрелые примордиальные фолликулы, имеющие тонкий слой фолликулярных клеток — гранулёзу — и окружённые базальной мембраной. Часть фолликулов в яичнике половозрелой женщины находится на разных стадиях созревания и инволюции. Наиболее крупные могут развивать толстую оболочку — теку. Здесь же могут обнаруживаться желтое тело, а также результат его инволюции — белые тела. Клетки гранулёзы и внутренней части теки, а также клетки желтого тела являются стероидогенными. Они способны к выработке соответственно эстрогенов, андрогенов и прогестинов. Но половыми стероидами гормонообразование в яичниках не исчерпывается.

## Овариальные гормоны и аутокоиды (по Дж. Окленду, В. Лингаппе, 1997, модифицировано)

Биорегулятор	Источник	Факторы, управляющие его продукцией
Андрогены	Тека, интерстициальные клетки	ЛГ
Эстрогены	Гранулёза, желтое тело	ФСГ
Прогестины	Жёлтое тело	ЛГ, пролактин
Ингибин (фолликулостатин)	Гранулёза, тека, жёлтое тело	ФСГ, ЭФР, ИФР-1, гонадолиберин, ВИП, ТФР
Активин	Гранулёза	ФСГ
Антимюллеров ингибирующий полипептид	Гранулёза, cumulus oophorus	ЛГ, ФСГ
Фоллистатин	Фолликулы	ЛГ, ФСГ
Релаксин	Жёлтое тело, тека, плацента, матка	ПРЛ, ЛГ, окситоцин, ПГ
Активатор и ингибитор мейоза ооцитов	Фолликулярная жидкость	?
Фолликулярный регуляторный белок (ингибитор секреции и роста клеток гранулёзы)	Фолликулярная жидкость, гранулёза, жёлтое тело	ФСГ, гонадолиберин
Активатор плазминогена	Гранулёза	?
Внеклеточные мембранные белки	Гранулёза, фолликулярная жидкость	ФСГ, гонадолиберин
Инсулиноподобный фактор роста (ИФР)-1	Гранулёза	СТГ, ФСГ, ЛГ, ЭФР, ТФР, ФРТ, эстрогены
Аналог эпидермального фактора роста (ЭФР)	Гранулёза, тека	Гонадотропины
Трансформирующий фактор роста (ТФР)-α	Тека, интерстиций	ФСГ
Основной фактор роста фибробластов	Жёлтое тело	?
Трансформирующий фактор роста (ТФР)-β	Гранулёза, тека, интерстиций	ФСГ, ТФР, фибронектин
Тромбоцитарный ростовой фактор (ФРТ)	Гранулёза	?
Фактор роста нервов	Яичник	?
Проопиомеланокортин (ПОМК)	Жёлтое тело, интерстиций, гранулёза	?
Энкефалин	Яичник	?
Динорфин	Яичник	?
Гонадолиберин	Гранулёза, фолликулярная жидкость, другие структуры	?
Окситоцин	Гранулёза, жёлтое тело	ЛГ, ФСГ, ПГF <sub>2α</sub>
Вазопрессин	Яичник, фолликулярная жидкость	?
Ренин	Фолликулярная жидкость, тека, жёлтое тело	ЛГ, ФСГ
Ангиотензин II	Фолликулярная жидкость	Ренин
Атриопептин	Фолликулярная жидкость, желтое тело, яичник	?
Ингибитор и стимулятор образования желтого тела	Фолликулярная жидкость	?
Ингибитор секреторных всплесков гонадотропинов	Гранулёза	?
Блокатор связывания ЛГ с рецепторами	Жёлтое тело	?
Нейропептиды (Y, кальцигенин, вещество P, соматостатин, гистидил-метиониновый пептид)	Нервные окончания	9
Вазоактивный кишечный полипептид (ВИП)	Нервные окончания	?
Онкобелок c-mos	Ооциты	Эмбриогенетические
Эйкозаноиды, в том числе - простагландины (ПГ)	Повсеместно	Различные

Некоторое представление о чрезвычайном богатстве внутрисекреторных потенций яичников и о сложности овариальной регуляции даёт табл. 16. Поистине уникальное разнообразие регуляторных факторов яичника заставляет с уважением вспомнить доктрину преформистов, размещавших в данном органе «бесконечный ряд гомункулусов».

Во время внутриутробного развития для проявления признаков женского пола эндокринная функция яичников не требуется. Как уже описывалось выше, при отсутствии гена SRY, эмбриональная гонада и мюллеровы структуры развиваются в яичник и внут-

ренние гениталии спонтанно, а вольфов ход регрессирует. В фетальном яичнике закладывается до 7 млн овогониев, развитие которых останавливается в профазе мейоза, к рождению их остается до 1 млн, к 10 годам — не более 0,4 млн. Небольшая часть этого пула будет использоваться в половозрелом организме на протяжении всего фертильного периода. Таким образом, овоцит до его созревания и оплодотворения может жить десятки лет. Это способствует кумуляции мутаций в овоцитах и делает риск генетических дефектов плода у пожилых женщин много большим.

Во втором триместре беременности временная активация продукции *гонадотропинов* обеспечивает созревание гонадостата — системы гипоталамус-гипофиз-яичник, связанной обратными связями в функциональное целое. Затем продукция *гонадотропинов* понижается.

В детстве секреция *гонадотропинов* у девочек стабильно низкая. Незрелый яичник вырабатывает минимальные количества *половых стероидов*. В момент родов большое значение имеют изменения в уровне *половых гормонов*, связанные со стероидогенной активностью плодотрофического комплекса. Плацента насыщает организм плода *эстрогенами*. В первые дни после родов их уровень падает. Эти изменения обуславливают особое переходное состояние

новорожденных — гормональный криз или *синкаиногенез* (Шабалов Н.П. и соавт., 2003). Он проявляется у 60-70% новорожденных, чаще — у девочек. Симптомы синкаиногенеза в период 3-6-го дня жизни включают нагрубание молочных желёз, угри, десквамативный вульвовагинит, арборизацию носовой слизи, иногда отек кожи наружных гениталий. Падение уровня *эстрогенов* на 5-8-й день жизни вызывает бурную реакцию матки новорожденной девочки, эндометрий отторгается, и наступает метрорагия, для-

щаяся 1-2 дня. Продукция *гонадотропинов* на фоне быстрого падения уровня *половых стероидов* временно возрастает. Все эти изменения иногда образно характеризуют как «малый пубертат». И в этот период, и в дальнейшем источники основной части *половых гормонов* — неовариальные. В последующем детстве у девочек *половые стероиды надпочечникового происхождения* играют большую роль для организма (*адренархе*).

При половом созревании девочек, которое начинается в 9-11 лет, происходит установление импульсного характера секреции *гонадолиберина* в гипоталамусе и повышается чувствительность гонадотрофов к *гонадолиберину*, а секреция гонадотропинов также приобретает пульсирующий характер. Эпизодические повышения гонадотропной функции и стероидогенеза в гонадах у девушек-подростков происходят во сне.

По достижении критической массы тела в 48 кг или критической комбинации массы жировой ткани, воды и общего веса тела, гипоталамус девочек становится менее чувствительным к обратному ингибирующему влиянию половых стероидов. У девушек с ожирением это может происходить раньше, а при пониженной массе тела — задерживаться. Подобная связь анатомически закреплена перекрыванием в дугообразном ядре цент-

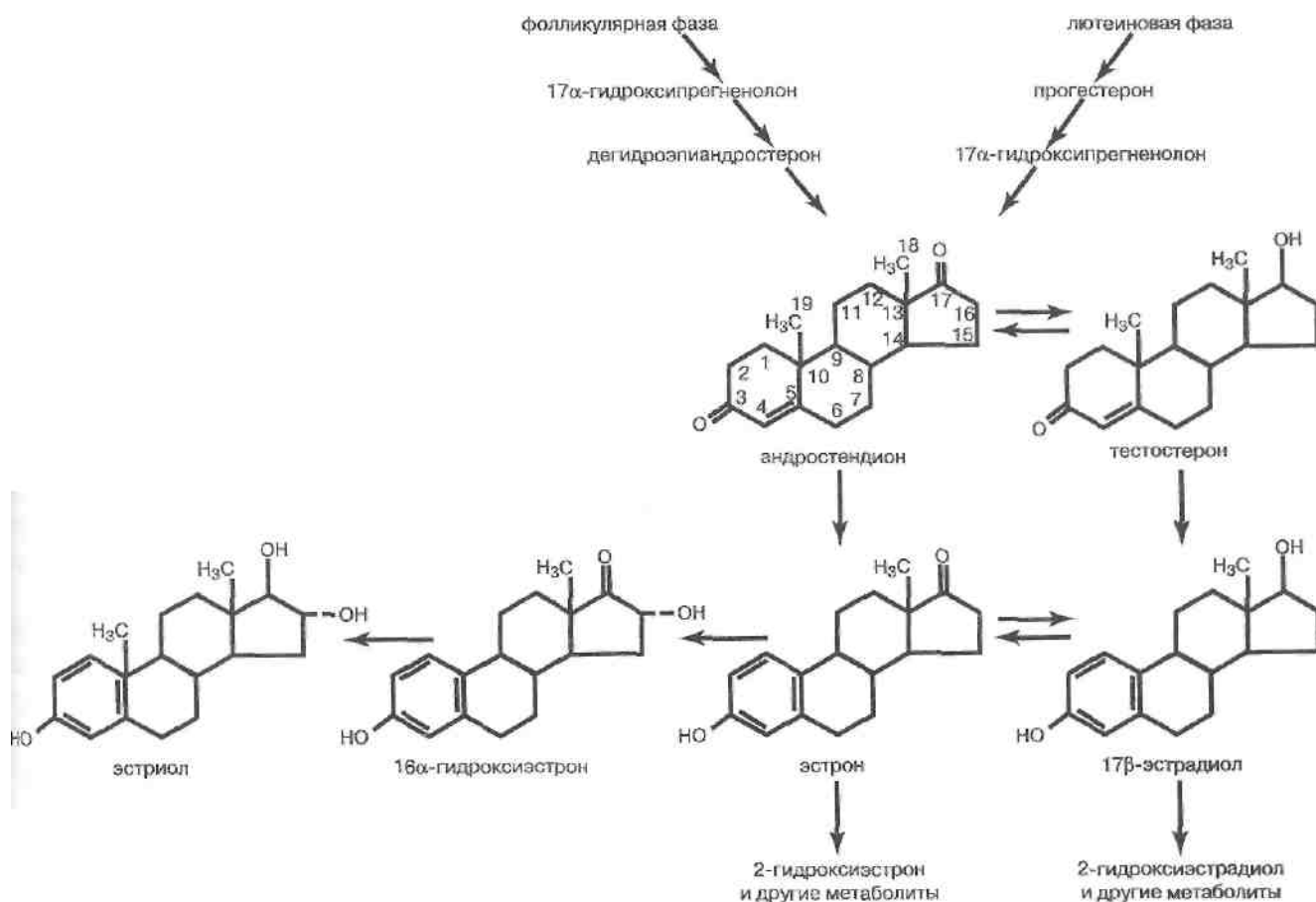


Рис. 94. Пути стероидогенеза в яичниках

ров продукции *гонадолиберина* и зон, ответственных за эффект липостата.

Увеличенная секреция *овариальных гормонов* приводит к развитию полного комплекса вторичных женских половых признаков.

В дальнейшем у половозрелых женщин в течение всего детородного периода поддерживается циклический характер гонадотропиновой и гонадной секреции, описанный подробно ниже. В постменопаузальном периоде из-за израсходования фолликулов продукция *овариальных гормонов* резко снижается, а *аденогипофизарных гонадотропинов* — наоборот, значительно растёт. Обычно менопауза наступает в 50–51 год.

Гонадотропная функция гипоталамо-гипофизарного нейросекреторного аппарата в норме в половозрелом женском организме характеризуется следующим.

При низком перmissiveм уровне *эстрогенов* пики гонадолибериновой секреции следуют часто, и *гонадолиберин* стимулирует в аденогипофизе преимущественно продукцию *ФСГ*. При высоком перmissiveм уровне *эстрогенов* пики гонадолибериновой секреции становятся реже, а в аденогипофизе стимулируется в основном продукция *ЛГ*. *Гонадотропины* оказывают своё действие на яичник через рецепторы семейства, связанного с G-белками и циклонуклеотид-протеинкиназные посредники.

Принципиально для яичника *ФСГ* является стимулятором роста и пролиферации клеток гранулёзы, экспрессии рецепторов *ЛГ*, активатором конверсии *андрогенов* в *эстрогены* (ароматазная реакция).

*ЛГ* для яичника служит стимулятором андростероидогенеза во внутренней части теки (в основном, как и в тестикулах, на этапе превращения холестерина в *прегненолон*), а также способствует превращению гранулёзных клеток в лютеиновые, формируя жёлтое тело. Стероидогенез в яичниках и биологическая характеристика овариальных стероидов обладают некоторыми важными особенностями. В яичнике синтезируются *андрогены* (клетками интерстиция и теки под контролем *ЛГ*), *эстрогены* (путем ароматизации *андрогенов* в клетках гранулёзы, а также жёлтом теле — под контролем *ФСГ*) и *прогестины* (в клетках жёлтого тела под контролем *ЛГ*). Пути биосинтеза этих гормонов показаны на рис. 94. Как и адренокортикоциты, овариальные клетки предпочитают в качестве сырья для стероидогенеза готовый холестерин из ЛПНП плазмы крови, хотя могут производить холестерин и сами, из ацетата.

Главный овариальный *андроген* (C-19-стероид) — *андростендион*. Его собственная андрогенная активность мала. Он преобразуется в *эстрогены*, в основном — яичником, но также жировой тканью и другими органами. Возможно и преобразование *андростенди-*

*она* в *тестостерон*. Превращение *андростендиона* в *тестостерон* у женщин в норме незначительно. Оно может усиливаться при наличии андростером яичников и при понижении ароматазной реакции в яичниках. Это приводит к гирсутизму и даже к вирильности.

*Эстрогены яичников* (C-18-стероиды) — это образуемый из андростендиона *эстрон* ( $E_1$ ) и *дериват тестостерона* — *эстрадиол* ( $E_2$ ). Адипоциты и другие экстраовариальные ткани дают преимущественно  $E_2$ . У женщин детородного возраста преобладает  $E_2$  так как доминирующий фолликул и жёлтое тело синтезируют в основном именно его. В постменопаузальный период, при отсутствии функционирующих фолликулов, большее значение приобретает  $E_1$ . Из  $E_1$  и  $E_2$  в почках, печени и других тканях может формироваться *эстри-ол* ( $E_3$ ), основной эстроген, выводимый с мочой. При беременности плод-плацентарный комплекс подключается к продукции эстрогенов, поставляя, главным образом, *эстриол* ( $E_3$ ). Биологическая активность  $E_1/E_2/E_3$  соотносится примерно как 1/10/3.

*Печень* — главный орган катаболизма и взаимопревращения *эстрогенов*. Синтез оксипроизводных эстрогенов в печени и других тканях стимулируется тиреоидными гормонами, а продукция *эстриола* при гипертиреозе, наоборот, снижается. В печени эстрогены подвергаются также о-метилированию до катехол-эстрогенов, которые выводятся с мочой.

Интересно, что у жеребцов основным местом продукции *эстрадиола*, которым их моча уникально богата, служат ... семенники, содержащие *эстрогенов* намного больше, чем яичники кобыл. Хотя **В.В. Маяковский** отмечал: «Деточка, все мы немножко лошади...», у людей и обезьян продукция *эстрогенов* в семенниках минимальна, а в надпочечниках — несравнимо меньше, чем в яичниках, поставляющих у женщин 95 % этих гормонов.

*Эстрогены* — гормоны-индукторы считывания генетических программ, ответственных за развитие вторичных женских половых признаков. Они действуют через образование комплекса в цитозоле клеток-мишеней с рецепторным белком эстрофилином I. Комплекс стероида и рецептора (эстрофилин-11-5S-стероидный комплекс) поступает в ядра клеток, где взаимодействует с *цис-регуляторными* элементами хроматина. Возможно, в некоторых тканях, в частности, матке — внутриядерному транспорту комплекса содействует *а-фетопроtein*.

*Эстрогены* осуществляют стимуляцию роста в ряде органов, прежде всего, половых. Они способствуют росту матки и протоков молочных желез. В связи с этим, гиперэстрогенизм является фактором риска для развития миом матки, а также рака грудной железы.

*Эстрогены* стимулируют окостенение метаэпифизарных хрящей и останавливают рост тела в длину у девушек. При нехватке *эстрогенов* отложение кальция в костях нарушается, что лежит в основе остеопороза, развивающегося у женщин в постменопаузальный период (см. выше). В то же время в организме половозрелой женщины в детородный период *эстрогены* способствуют повышению содержания кальция в крови и его отложению в длинных трубчатых костях, вызывая потерю кальция тазовыми костями. В сальных железах и кожных волосяных фолликулах *эстрогены* тормозят пролиферацию клеток и секрецию.

Внутриклеточным медиатором ростовых эффектов *эстрогенов* во многих тканях служат орнитиндекарбоксилаза и её продукты — полиамины *путресцин* и *спермидин*.

*Эстрогены* обладают способностью стимулировать биосинтез фосфолипидов, особенно—в половых органах, но также и в печени. С этим связаны их липотропный, антиатерогенный и гиполипипропротеидемический эффекты.

Другие аспекты действия *эстрогенов* рассмотрены ниже при описании овариально-менструального цикла.

Зная, что именно *андрогены* служат в нормальном женском организме основными предшественниками *эстрогенов*, остаётся лишь удивляться прозорливости З. Фрейда. Задолго до открытия половых стероидов он писал (1921 г.): «... в каждом человеке имеются мужские и женские элементы, только, в соответствии с принадлежностью к тому или иному полу, одни несоизмеримо более развиты, чем другие, поскольку дело касается гетеросексуальных лиц».

Единственными реально значимыми природными прогестинами (С-21 -стероиды) у человека служат *прогестерон* и *17-гидроксипрогестерон*. Их вырабатывают интерстициальные и текальные клетки яичника, но особенно — желтое тело (временная эндокринная железа, формируемая внутри яичника из остатков фолликула после овуляции — см. ниже). В желтом теле биосинтез *прогестерона* примерно в 30-40 раз эффективнее, чем в других овариальных структурах. *Прогестерон* вырабатывается и в плаценте (см. ниже).

Некоторые женщины вырабатывают необычный прогестин — *20-в-оксипрегнандиол*. Показано, что, попадая через грудное молоко к новорожденному, это соединение блокирует образование диглюкуронидабилирубина печенью ребенка и вызывает продлённую неонатальную гипербилирубинемия.

Транспорт *прогестерона* в крови осуществляют транскортин и орозомуконд.

*Прогестины*, гормоны-индукторы программ беременности, действуя через двукомпонентный цитоплазм-

матический А-В-рецептор, обеспечивающий внутриядерное проникновение гормона и его взаимодействие с негистоновыми белками хроматина, осуществляют комплекс изменений, которые нужны для имплантации и гестации. Они активируют секрецию желез эндометрия, децидуальную реакцию, ингибируют сокращения миометрия, тормозят на центральном уровне окситоциновую секрецию в ответ на растяжение влагалища. В грудных железах *прогестины* способствуют гиперплазии железистых клеток.

*Прогестерон* ускоряет дифференцировку тимоцитов, обладает иммуносупрессорным эффектом. Имеются наблюдения о связи между *прогестероном* и уровнем продукции белков острой фазы в печени. *Прогестерон* также является термогенным гормоном, повышая уровень температуры тела в лютеальную фазу овариально-менструального цикла. Другие эффекты *прогестерона* рассмотрены ниже.

Интегральная характеристика ритмических эндокринных функций гипоталамо-гипофизарно-овариального аппарата в норме сводится к следующему.

В пубертате под влиянием импульсно-циклических колебаний секреторной активности гонадотрофов начинается циклическое созревание и атрезия групп фолликулов (от 3 до 30 за один раз) в яичнике и соответствующие цикловые изменения в уровне *эстрогенов* и *прогестинов*. Эти колебания заставляют эстрогензависимые ткани и органы претерпевать созревание и фазовые изменения. Проявлением этих взаимодействий гипоталамуса, гипофиза, яичников и матки служит *овариально-менструальный цикл*, а установление первого такого периода носит название *менархе* (Гуркин Ю.А., 1993).

В ходе осуществления менструального цикла периодически меняется и активность других эндокринных желез — щитовидной, надпочечников, а также продукция ряда белков в печени, функция всех органов-мишеней овариальных гормонов. Ритмичность деятельности яичника, а также клеток-мишеней его гормонов связана с необходимостью обеспечить оптимальные условия, с одной стороны, для полового акта и оплодотворения яйцеклетки, с другой—для сохранения и развития зиготы.

Циклическая деятельность гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и тканей-мишеней овариальных гормонов продолжается вплоть до возрастного уменьшения гонадотропной и гонадной эндокринной активности {климактерического периода}.

Цикличность заключается в чередовании фолликулярной фазы (когда преобладает продукция *андрогенов* в теке яичника и их ароматизация в *эстрогены* в гранулёзе) и лютеальной фазы (когда остатки разорван-

ного при овуляции зрелого фолликула насыщают организм *прогестероном*).

В начале очередного цикла (рис. 91) под влиянием гонадолиберина усиливаются секреция *ФСГ* с некоторым отставанием по фазе — также *ЛГ*. Под влиянием *ФСГ* в яичнике группа примордиальных фолликулов начинает созревать и расти. Обычно лишь один фолликул из группы достигает пика созревания и даёт начало зрелой яйцеклетке, которая и выйдет в половые пути женщины в день овуляции, на границе фолликулярной и лютеальной фаз.

*ЛГ* при участии *ФСГ* стимулирует в яичнике также синтез, превращения и секрецию стероидных гормонов. Клетки теки, побуждаемые *ЛГ*, вырабатывают андрогены, и те диффундируют в клетки гранулёзы, где превращаются с участием фермента ароматазы, чувствительного к *ФСГ*, в *эстрогены* (*17-в-эстрадиол*, и, в меньшей степени — в *эстрон*, *эстриол*). В результате уровень эстрогенов нарастает в течение всей фолликулярной фазы (**Пищулин А. А.**, 1991).

Под влиянием *эстрогенов* эндометрий в матке пролиферирует, утолщается и приобретает прямые железы, содержащие жидкий секрет. Вагинальный эпителий накапливает гликоген, слущивается, и животный крахмал переходит во влагалище в лактат, обуславливая закисление вагинального содержимого и предохраняя половые пути от развития ряда патогенных микроорганизмов.

В самом яичнике *эстрогены* вместе с *ИФР-I* стимулируют пролиферацию фолликулярных клеток, что еще больше увеличивает фолликул. Первичные фолликулы переходят во вторичные. Появляется доминантный фолликул, опережающий в росте все прочие и приобретающий толстую оболочку — теку. Наружная тека имеет соединительнотканную структуру, а внутренняя тека — представлена интерстициальными клетками, близкими к клеткам Лейдига тестикул и образующими *андрогены*.

*Эстрогены* и *ФСГ* стимулируют экспрессию рецепторов *ЛГ* на клетках теки и гранулёзы. Это ведет к началу стимуляции с помощью *ЛГ* продукции *андрогенов* в теке, *эстрогенов* и, особенно — *прогестерона* в гранулёзе в конце фолликулярной фазы. *Андрогены* замедляют дальнейшую пролиферацию клеток гранулёзы. *Прогестерон* стимулирует выброс *ФСГ* его пик в середине цикла. *ФСГ* усиливает транспорт жидкости в полость фолликула. Вторичный фолликул увеличивается в диаметре и превращается в третичный (граафов пузырь). Под влиянием *эстрогенов* наступает срединный пик секреции *ЛГ*.

В середине цикла (чаще на 11-13-й день), на фоне всплеска в секреции обоих *гонадотропинов*, вызванного гиперэстрогенизмом и прогестеронемией, а так-

же максимума продукции яичниковых андрогенов, доминантный созревший фолликул разрывается, нарушая целостность стенки яичника. Яйцеклетка выходит в яйцевод и далее движется к эндометрию. Создается возможность её оплодотворения (Уайт А. с соавт., 1981). Остаток фолликула под действием *ЛГ* превращается в желтое тело. Клетки желтого тела под действием *ЛГ* и *пролактина* синтезируют и выделяют большое количество *эстрогенов* и особенно — *прогестерона*. При этом уровень *ФСГ* и *ЛГ* понижается, так как *прогестерон* инактивирует положительный механизм обратной связи, и секреция аденогипофиза временно находится лишь под ингибирующим влиянием *17-в-эстрадиола*.

Прогестин-эстрогеновая стимуляция эндометрия приводит к превращению прямых желёз в извитые, жидкий секрет трансформируется в густой, начинается его активное выделение (секреторная фаза развития эндометрия). *Прогестерон* поддерживает тонус шейки матки и делает миометрий тела матки менее возбудимым.

При быстром ингибировании *прогестинами* и *эстрогенами* секреции *ЛГ* желтое тело, зависящее от его тройного действия, может сохраняться лишь недолгое время, уровень *прогестерона* достигает акрофазы на 8-9 день после овуляции, и *corpus luteum* инволюционирует в пределах 2-х недель. Это ведет к стремительному падению концентраций *эстрогенов* и *прогестерона*. В отсутствие этих гормонов эндометрий не может больше поддерживаться в секреторной фазе и отторгается. Следует менструация, которая начинается на фоне минимального содержания прогестиновых и эстрогеновых стероидов и знаменует окончание трёхфазного цикла, средняя общая продолжительность которого составляет около 28 суток. Сама менструальная фаза цикла длится 3-5 дней.

Надо отметить, что эндометрий матки как в небеременном состоянии, так и при беременности является источником нескольких гормонов и множества цитокинов. *Здесь вырабатываются пролактин, релаксин, ренин, опиаты, кортиколиберин, кальцигенин, фибронектин, разнообразные факторы роста, интерлейкины и эйкозаноиды.*

На основе этих потенциалов при формировании плаценты с участием плода беременная женщина обретает новый мощный эндокринный орган.

При этом в случае оплодотворения и наступления беременности характер эндокринной активности гонадменяется, и система выходит из циклов путем продления прогестиновой фазы за счет образования формирующейся плацентой *хорионического гонадотропина*. Имплантация следует как раз на пике лютеальной секреции *прогестерона*. С 11-12-го дня после оплодотво-

рения концентрация *хорионического гонадотропина* удваивается каждые 2-3 дня. Секреция *хорионического гонадотропина*, в отличие от ЛГ и ФСГ, не ингибируется *прогестинами* и *эстрогенами*, поэтому он поддерживает в сохраняющемся желтом теле беременности длительную прогестероновую секрецию, обеспечивающую с помощью высокого уровня *прогестинов* нормальное протекание беременности вплоть до становления стероидогенной функции самой плаценты, не менее чем в течение 6-8 недель. К тому же беременная матка перестает выделять простагландины, оказывающие при обычных циклах лютеолитический эффект.

Пик секреции *хорионического гонадотропина* приходится на 80-й день беременности.

Примерно с 11-й недели беременности продукция *хорионического гонадотропина* уменьшается, но беременность развивается при стабильно высоком уровне *прогестерона* благодаря плаценте, которая работает вместе с плодом как единый стероидогенный комплекс, превращая фетальные *андрогены* — в *эстрогены* и вырабатывая *прогестины*.

*Плацента* — активный полигормональный эндокринный орган. Например, синтез *эстрогенов* жёлтым телом и плацентой столь мощен, что за 9 месяцев гестации у женщины образуется больше *эстрогенов*, чем за 100 лет непрерывных овариально-менструальных циклов.

Помимо описанного выше *хорионического гонадотропина* и *половых стероидов* (в основном *эстриола* и *прогестерона*), плацента вырабатывает еще ряд гормонов.

*Хорионический соматомаммостропин* (он же — *плацентарный лактоген*) — гомолог СТГ и ПРЛ, стимулирующий при беременности развитие молочных желёз. Его уровень в крови беременных растёт с 6-й недели и до 6-го месяца беременности. Данный гормон в настоящее время считают основным сигналом, обуславливающим метаболические изменения в организме женщин, характерные для беременности. Под его влиянием происходит адаптация к метаболической ситуации своего рода «ускоренного голодания», создающейся при беременности. Этот контринсулярный регулятор предохраняет плод от гипогликемии.

При беременности быстрый отток субстратов энергетического метаболизма к плоду и их утилизация создают постоянную тенденцию к гипогликемии. *Плацентарный лактоген* усиливает липолиз, повышает уровень свободных жирных кислот в крови матери, а также содержание глюкозы и, наконец, кетоновых тел. Именно поэтому беременные женщины предрасположены к развитию кетоацидоза. Известна также связь беременности и декомпенсации сахарного диабета. Наряду с

глюкозой, благодаря действию этих гормонально-метаболических механизмов, кетоновые тела служат важным источником энергии для плода и беременной матери (Американская диабетическая ассоциация, 2003).

*Пролактин* (ПРЛ) — вырабатывается в плаценте клетками синцитиотрофобласта. Высокий уровень ПРЛ при беременности поддерживают аденогипофиз матери и плода, а так же децидуальная ткань плаценты. ПРЛ стимулирует иммунитет, функции желтого тела беременности, готовит к лактации молочные железы и участвует в регуляции водно-солевого обмена у плода. Вместе с *плацентарным лактогеном*, он участвует в вышеописанной метаболической перестройке организма беременной женщины.

*Плацентарные аналоги СТГ* и сам *гормон роста*, образуемые плацентой, могут обусловить некоторое увеличение мягких тканей и хрящевых органов при беременности, подобно тому, как гормон роста вызывает это при акромегалии.

*Релаксин*, близкий к *инсулину* и *ИФР*, содержит две полипептидных цепи (22 и 32 аминокислоты с двумя дисульфидными мостиками), выделяется цитотрофобластом (и желтым телом), служит гормоном подготовки к родам. *Релаксин* оказывает при беременности расслабляющее действие на матку, перед родами расширяет её зев, размягчает шейку и уменьшает плотность лонного и иных тазовых сочленений. Раннее введение большой дозы *релаксина* вызывает рассасывание плода у крыс, не нарушая продукции *прогестерона*.

*ПОМК*, его *дериваты* и *кортиколиберин* — также образуются в плаценте и имеют отношение к развитию при беременности некоторых поведенческих особенностей, а также к относительному гиперальдостеронизму у беременных и индукции акта родов (особенно важен *кортиколиберин*). Под их влиянием в конце беременности синтез *половых стероидов* уменьшается, а *глюкокортикоидов* — растёт.

Плацента выделяет также *тиролиберин*, *соматостатин*, *ингибин* и *активин*, различные *факторы роста*, *цитокины*, *проренин*, *специфические маркеры беременности* — (*3-гликопротеид* (имеющий, по некоторым данным, иммуносупрессорные функции) и *плазменный белок А* (с неизвестными функциями)).

Совокупность действующих на организм и, в частности, — на центральную нервную систему сигнальных факторов, вырабатываемых плацентой, играет решающую роль в формировании так называемой «доминанты беременности».

Таким образом, эндокринные и паракринные продукты женских половых органов осуществляют регулятор-



ные эффекты в самом яичнике, обратную связь с гипоталамо-гипофизарным нейросекреторным аппаратом и ЦНС, модулируя, в частности, половое поведение женщины, а также стимуляторные влияния на матку, яйцеводы, влагалище, благоприятствующие транспортировке гамет, оплодотворению и имплантации, успешному протеканию беременности.

Переходим к описанию основных заболеваний половой системы у подростков. Вначале рассматриваются варианты и проявления гипо- и гипергонадизма у юношей, а затем — у девушек.

### МУЖСКОЙ ГИПОГОНАДИЗМ

Нарушения тестикулярной эндокринной функции могут быть условно разделены на мужские гипогонадизм и гипергонадизм.

Возможно развитие различных форм мужского гипогонадизма и гипергонадизма.

Гипогонадизм у мужчин — *тестикулярная недостаточность* — проявляется нарушением сперматогенеза, гипогонадизмом, часто — недоразвитием вторичных половых признаков и, как правило, — бесплодием. Гипогонадизм может иметь первичное, вторичное и внегипофизарное происхождение. Из-за нехватки *андрогенов* внешний вид больных похож на картину, наблюдавшуюся после кастрации у евнухов («*евнухидизм*»).

*Вторичный гипогонадизм* развивается из-за поражения гипоталамо-гипофизарного нейросекреторного аппарата и бывает гипогонадотропным. Он наблюдается либо как врождённый, либо как приобретённый синдром при множестве разных нарушений.

*Врождённые* формы вторичного гипогонадизма чаще всего связаны с наследственными дефектами. При *синдроме Кальмана* (см. также выше раздел, посвященный гипоталамо-гипофизарному нейросекреторному комплексу) имеется сцепленная с X-хромосомой рецессивная недостаточность фактора, ответственного за миграцию гонадолиберинергических нейронов из обонятельного мозга в аркуатное ядро. Недостаточность продукции *гонадолиберина* и *гонадотропинов* сочетает признаки гипогонадизма с аносмией и дефектами срединных анатомических структур мозга и черепа, глухотой и синдактилией. Больные подростки внешне евнухоидны и имеют крипторхизм. Частота этого нарушения находится в пределах 1:10000-1:60000.

Описан наследственный аутосомно-рецессивный дефект в-субъединицы ЛГ — *синдром Паскуалини*. У больных евнухоидный вид, но продукция ФСГ не нарушена, поэтому сперматогенез идёт удовлетвори-

тельно, хотя из-за гипогонадизма отмечают олигозоосперию, и поэтому в большинстве случаев фертильность снижена.

*Синдром Мэддока*, описанный в виде единичных случаев неизвестной этиологии, это сочетание евнухидизма и хронической вторичной адренокортикальной недостаточности. У пациентов отсутствует продукция *гонадотропинов* и *АКТГ*. Так как клиника синдрома часто развертывается после пубертата, его отнесение к врожденной разновидности вторичного гипогонадизма вызывает сомнения.

Краниофарингиомы могут нарушать изолированно продукцию *гонадолиберина*, вызывая врождённый вторичный гипогонадизм. *Приобретенный вторичный гипогонадизм* встречается нередко. К нему могут привести различные факторы, угнетающие продукцию *гонадолиберина* и *гонадотропинов*. Среди них — тяжелые физические нагрузки (гипогонадизм спортсменов), голодание, стресс, аутоиммунные поражения гипоталамуса и гипофиза (см. выше). Нередко такой гипогонадизм сочетается с другими гипоталамо-гипофизарными синдромами и симптомами — несхарным мочеизнурением, гипергликемией, нарушениями термостатической и липостатической регуляции. Так как в аркуатном ядре имеются и половые, и липостатические регуляторы, очень часто гипогонадизм сочетается с гипоталамическим ожирением. Поэтому, в клинике существует термин «*адипозогенитальная дистрофия*», обозначающий сочетание приобретенного гипогонадизма и гипоталамического ожирения. Данное понятие обозначает не нозологическую форму, а симптомокомплекс, который может иметь различные (в том числе опухолевые, травматические, аутоиммунные, инфекционные, комбинированные) причины, *поражающие дугообразное ядро*.

Персистирующая гиперпролактинемия у мужчин и у женщин служит важной причиной приобретенного вторичного гипогонадизма.

*Первичный гипогонадизм* у мужчин в классическом виде наблюдается при *кастрации*. Поэтому прежде чем представить обзор его разнообразной этиологии, опишем типовые гормонально-метаболические и патофизиологические последствия экстирпации тестикул. Многие симптомы кастрации однотипны у мужчин и женщин и воспроизводятся в соответствующем виде при удалении яичников. Поэтому описание этого синдрома в разделе, посвященном нарушениям овариальных функций, повторено не будет. Евнухоидный внешний вид кастратов воспроизводится полностью или частично во всех случаях, когда имеется ранний гипогонадизм любой этиологии. Следовательно, данное

описание приложимо не только к евнухоидизму, вызванному кастрацией.

Симптомокомплекс кастрации развивается при полном удалении гонад. Если оставить даже небольшую часть ткани семенника (1 %), компенсаторная гипергонадотропная гиперфункция оставшейся ткани предотвратит развитие гипоандрогенизма.

Последствия кастрации тем выраженной, чем раньше она произведена. У лиц, кастрированных в зрелом возрасте, нарушения могут быть минимальны и выражаться, в основном, в стерилизации. Даже частота бритья бороды после удаления семенников у половозрелых пациентов длительное время остается неизменной, так как многие морфогенетические эффекты *андрогенов* (и, стало быть, — их отсутствия) нуждаются в длительном временном периоде для своего полного проявления. Более того, при сформировавшихся стереотипах полового поведения половозрелые кастраты могут длительное время сохранять способность к обычной половой жизни и рефлекторно поддерживаемое либидо, хотя у них имеется аспермия. В дальнейшем поздний гипоандрогенизм выражается в уменьшении оволосения тела, истончении волос на голове, снижении либидо, эрекции, могут быть приливы крови к лицу, как у женщин в климактерический период. Уменьшается мышечная сила, возникает геродерма — постарение кожи, могут быть гинекомастия и изменение распределения жира по гиоидному типу.

При кастрации неполовозрелого организма изменения касаются наиболее широкого круга органов и систем.

При раннем гипоандрогенизме долго продолжается рост конечностей в длину, а развитие пубертатных особенностей таза и плечевого пояса, костей черепа — наоборот, задерживается.

Поэтому при евнухоидизме рост больных высокий за счет изменения длины ног (нижние конечности составляют не менее половины длины тела + 5 см). Размах рук превышает длину тела + 5 см. В то же время таз и плечи относительно узкие, затылочная кость несколько уплощена. Нередко бывает искривление позвоночника, связанное с отставанием формирования мышечного каркаса осанки при гипоандрогенизме. Все это создает вид астеничный, хотя евнухоиды физически чаще всего полноценные люди (рис. 95 — слева). При кастрации, произведенной во взрослом состоянии, нередко бывает вторичное ожирение (рис. 95 — справа). Развитие гениталий «останавливается на том этапе, когда была произведена кастрация» (Медведева Н.В., 1947). Полового созревания не наступает, а выраженность имевшихся вторичных половых признаков уменьшается. Голос у рано кастрированных мужчин из-за со-

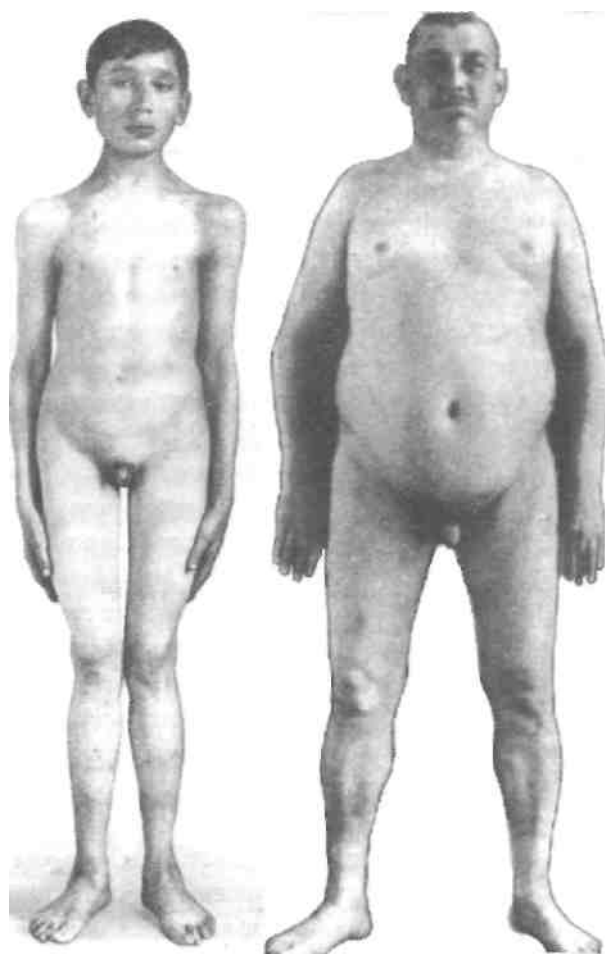


Рис. 95. Евнухоидизм (по В. Фальта, 1913)

хранения детского строения гортани остается высоким, горловым, лишен обертонов. Однако гортань растёт, что создает иногда очень своеобразный, уникальный вокальный тембр. Это обстоятельство даже служило в прошлом причиной кастрации певчих. До сих пор любителей музыки волнует драматическая история блистательного итальянского певца XVIII столетия Фаринелли, кастрата с детства, обладавшего неповторимым голосом, близким к своеобразному сопрано.

Затянувшийся инфантилизм сменяется у кастратов ранней старостью, у многих из них укорочен или отсутствует период психосоматической зрелости. Из-за гиперлипотеидемии быстрее развивается атеросклероз.

Тем не менее вышеназванный исторический пример, а также история средневекового французского философа П. Абеляра и хроникальные сведения о евнухах, занимавших видные военные, политические и государственные должности в Византии, Османской Порте и других странах Востока подчёркивают, что при евнухоидизме, связанном с первичным гипогонадизмом,

индивид остается умственно полноценной личностью и может быть полноценным социальным, тем более, что происходит сублимация половой энергии в иных формах активности.

Метаболические последствия первичного гипогонадизма и кастрации включают склонность к ожирению (больше — у женщин), снижению основного обмена, гиперхолестеринемии, креатининемии и креатинурии (больше — у мужчин). Несмотря на контринсулярный характер действия *половых стероидов* на обмен глюкозы, кастрация не ведет к гипогликемии.

*Первичная тестикулярная недостаточность разнообразна* по этиологии и бывает как врожденной, так и приобретенной.

*Врожденный* характер первичный мужской гипогонадизм носит при *синдроме Кляйнфельтера* (47XXY, частота 1/400–1/500), который проявляется в тестикулах дизгенезией семенных канальцев и андрогенной недостаточностью. Сюда же относятся многие случаи мужского псевдогермафродитизма. Некоторые формы врожденной тестикулярной недостаточности вызывают только дефект сперматогенеза при отсутствии гипоандрогенизма. Таковы варикоцеле и крипторхизм (составляющие до 40% всех причин мужского бесплодия), а также аутосомно-рецессивный синдром системной неподвижности клеточных ресничек, при котором азооспермия сочетается с хроническими обструктивными бронхитами). Эти состояния не являются эндокринопатиями. При *синдроме деля Кастильо* имеется наследственная аплазия герминативных клеток сперматогенного эпителия, уровень сперматогенеза резко понижен, а содержание *ФСГ* повышено. При этом клетки Сертоли сохранены, и гипоандрогенизма не наблюдается. Есть предположение, что аналогичные состояния могут быть результатом приобретенного аутоиммунного поражения, спровоцированного вирусной инфекцией.

Приобретенная первичная тестикулярная недостаточность, кроме кастрации, развивается в результате воспаления тестикул и их придатков. Орхит и орхоэпидидимит бывают инфекционными (наиболее характерно их развитие при свинке), а также аутоиммунными. Аутоиммунные орхиты могут провоцироваться травмой яичек и нарушением гематотестикулярного барьера (модель такого заболевания была получена на животных **Э. Витебским**). Провокатором аутоиммунного орхита может выступить и вирусная инфекция (эпидемический паротит, вирус ЕСНО, арбовирусы). При свинке от 7 до 12% пациентов мужского пола в анамнезе развивают гипогонадизм (**Тимченко В.Н.**, 1986). Известны токсические причины аутоиммунного орхита. Очень характерен ауто-

иммунный орхит хронических алкоголиков, который, по некоторым сведениям (**Тунг С.**, 1976), отмечается почти у 60% таких пациентов и представляет важную причину бесплодия при алкоголизме, особенно — юношеском и раннем. При многих системных болезнях с иммунопатологическим компонентом гипогонадизм также может быть результатом аутоиммунных поражений яичек. Гранулематозные хронические инфекции (особенно часто — проказа и туберкулез) также поражают яички.

Яички — один из самых радиопоражаемых органов человека, так как, по закону *Бергонье-Трибондо*, радиочувствительность ткани пропорциональна количеству в ней незрелых, пролиферирующих элементов, не обладающих выраженными антиоксидантными ресурсами. При дозах более 200 мГй, как правило, наступает нарушение сперматогенеза и андростероидогенеза, повышаются уровни *ЛГ* и *ФСГ*. Патогенез этих нарушений связан с радиационным орхитом и ишемией яичек, провоцируемой их облучением. Сперматогенез и продукция *андрогенов* нарушаются под действием цитостатиков, спиронолактона, кетоконазола и других лекарств.

При хронической печёночной недостаточности, в частности, при циррозе, а также при хронической почечной недостаточности у многих больных-мужчин также отмечается вторичный гипогонадизм. Считается, что при поражении печени это связано с усиленным переходом *андростендиона*, не захватываемого печенью, в *эстрогены* во внепеченочных клетках. Гиперэстрогенизм тормозит продукцию *ЛГ*, что нарушает работу тестикул.

Больные циррозом печени и нефросклерозом имеют гиперпролактинемия. Ее происхождение не вполне выяснено. Очевидно, имеет место задержка клиренса *ПРЛ*. Гиперпролактинемия у таких мужчин способствует гипогонадизму и гинекомастии (см. ниже). Существование гипогонадизма при первичных параплегиях, связанных с поражениями спинного мозга, свидетельствует об известной роли вегетативной нервной системы в регуляции тестикулярных функций. Большое значение при этом имеют нарушения кровообращения в денервированных яичках и аномалии эрекции и эякуляции, которые, как и любая остановка регулярной эвакуации спермы, снижают сперматогенез. Однако показано, что у спинных больных страдает и функция клеток Лейдига.

Несмотря на различия в этиологии и патогенезе, клиническая картина первичного гипогонадизма у мужчин однотипна.

Если первичный гипогонадизм развивается до полового созревания, то формируется евнухоидность. У взрослых мужчин первичная тестикулярная недоста-

точность, как и при кастрации, сопровождается выпадением волос на лице и теле, их истончением на голове, уменьшается мышечная сила, стареет кожа, могут нарушаться либидо и эрекции, возникает олигоспермия. Впрочем, в некоторых случаях (микоплазменный орхит, лихорадочные заболевания, целиакия) сперматогенез страдает сильно, а гипоандрогенизм не возникает.

Еще одна важная группа причин гипоандрогенизма у мужчин является внежелезистой и связана с полным (*синдром Морриса*) или частичным (*синдром Рейфенштейна*) отсутствием тканевых рецепторов *андрогенов*. Поскольку эти нарушения носят врожденный характер и относятся к мужскому псевдогермафродитизму, они подробно рассмотрены в соответствующем разделе выше.

### МУЖСКОЙ ГИПЕРГОНАДИЗМ

*Гипергонадизм* у мужчин выражается прежде всего в тестикулярном гиперандрогенизме. При раннем и врожденном гипергонадизме это связано с синдромом изосексуального преждевременного полового созревания. Механизмы нормального пубертата были описаны выше.

*Преждевременным* считается появление у мальчиков *вторичных мужских половых признаков* и *увеличение половых желёз* в возрасте *ранее 10 лет*. Преждевременное изосексуальное половое созревание у мальчиков встречается вдвое реже, чем у девочек. Оно сопровождается ранним пубертатным скачком роста с быстрой его остановкой из-за преждевременного окостенения метаэпифизарных зон. Психическое развитие при этом, как правило, соответствует возрасту, то есть отстает от физического.

Истинное или полное преждевременное половое созревание характеризуется активацией как гормонообразующей, так и сперматогенной функции тестикул. Ложное — неполное — манифестирует гиперандрогенизмом и маскулинизацией вторичных половых признаков, но без появления сперматогенеза по взрослому типу. При классическом полном изосексуальном половом созревании активирована вся ось гипоталамус-гипофиз-гонады, поэтому в тестикуле гиперфункция эндокринных элементов сочетается с диффузной активизацией сперматогенеза.

Однако при многих случаях ложного неполного преждевременного полового созревания, хотя первичной активации гонадотропного механизма нет, он может активироваться вторично. Кроме того, при автономном, опухолевом источнике *андрогенов* в яичке, сверхвысокая местная концентрация *андрогенов* может, при низком уровне *ФСГ*, вызвать локальную активизацию

сперматогенеза. Поэтому дифференцировка ложного полового созревания бывает затруднительна.

Синдром преждевременного полового созревания может иметь и негонадные причины. К нему приводят нарушения функций шишковидной железы (в частности, ее гамартомы, вырабатывающие *хорионический гонадотропин* — что наблюдается при *macrogenitosomia* *praecox* (*синдром Пелицци*) и сетчатой зоны коры надпочечников (см. выше — *андростеромы* и *адреногенитальный синдром*). При эпифизарных причинах преждевременного возмужания активируется и гонадотропная, и гонадная функции — по истинному типу.

Считается, что возможны и неэпифизарные церебральные причины истинного повышения секреции *гонадолиберина* и/или *гонадолибериновой чувствительности* аденогипофиза, приводящие к истинному полному преждевременному половому созреванию. Среди них называют опухоли, инфекции и повреждения мозга.

Следует, однако, подчеркнуть, что гонадотропин-секретирующие опухоли аденогипофиза, хотя они и встречаются нередко, и достигают больших размеров, как правило, не вызывают клиники гипергонадизма. Описаны лишь единичные случаи увеличения тестикул и гиперандрогенизма в результате опухолевой продукции аденомами гипофиза, соответственно *ФСГ* и *ЛГ*. В большинстве случаев секретируются гонадотропины с дефектной структурой или их отдельные субъединицы. Это может быть связано с аномалией их гликозилирования или с наличием аутоантител к их субъединицам.

Так или иначе, гораздо чаще гипергонадизма при гонадотропиномах аденогипофиза развивается гипогонадизм. Он отличается от первичного гипогонадизма высоким содержанием *ингибина* в крови (в ответ на гиперпродукцию *ФСГ*). Для первичного гипергонадотропного гипогонадизма характерен низкий уровень концентрации *ингибина*.

При надпочечниковых вирилизирующих синдромах активируется андростероидогенез вне тестикул. Яички остаются небольших размеров, увеличения продукции *гонадотропинов* и активации сперматогенеза нет. Преждевременное половое созревание чаще протекает по ложному типу. Изредка в преждевременном половом созревании повинна гепатобластома, секретирующая *хорионический гонадотропин*.

Гонадные причины преждевременного возмужания у мальчиков связаны с доброкачественными (аденомы) и злокачественными (карциномы) опухолями интерстициальных клеток семенника. Опухоли насыщают организм *андрогенами*. Сперматогенез в части пораженной тестикулы стимулируется адекватно имеющимся

гормональным и морфологическим изменениям, фертильность также наступает в раннем возрасте. Отличительной особенностью опухолевого гипергонадизма является одностороннее увеличение яичка.

Существуют аутосомная, ограниченная мужским полом, и рецессивная Х-сцепленная формы наследственной неопухоловой гиперплазии клеток Лейдига. Возможно, речь идет об их первичной гиперчувствительности к ЛГ. При этом клиническая картина соответствует очень раннему истинному преждевременному половому созреванию (в возрасте до 2 лет!) с двусторонним увеличением яичек.

Преждевременное гетеросексуальное половое созревание у мальчиков вызывается при избыточном автономном синтезе *эстрогенов* в организме. Чаще всего источником служат аденомы и карциномы из клеток Сертоли (реже — из клеток Лейдига), если они продуцируют аномально большие количества *женских половых гормонов*. При этом обычно развивается *гиперэстрогенная гинекомастия*. Интересно, что *эстрогены* могут образовываться самими опухолевыми клетками или оставшейся здоровой частью тестикул — под влиянием опухолевого хорионического *гонадотропина*. В первом случае продукция собственных *гонадотропинов* и *тестостерона* в неопухоловой части семенников понижена. Имеется азооспермия. Во втором случае, наоборот, — уровень *гонадотропинов* в плазме высокий, продукция *тестостерона* в неопухоловой части гонад повышена, и азооспермия нехарактерна.

Нетестикулярные опухоли, вызывающие данный синдром (например, в коре надпочечников), также описаны.

Вообще мужские гонады нередко поражаются опухолями (2-6 случаев на 100 000 мужского населения). К опухолям яичек предрасполагает высокий уровень гонадотропинов, в частности, при первичном гипогонадизме, некоторых формах мужского псевдогермафродитизма и *синдроме Клайнфельтера*. В 40 раз выше риск этих новообразований при неопущении яичка в мошонку.

Самые распространенные неоплазмы тестикул (95% от общего числа) — злокачественные семиномы (герминомы из гаметогенных клеток эпителия), затем идут дисэмбриогенетические опухоли. Дисэмбриогенетические опухоли яичек — эмбриокарциномы, хориокарциномы, опухоли из желточного мешка, тератомы и тератобластомы — отличаются продукцией *хорионического гонадотропина*. Специфическим маркером подобных опухолей считается (3-субъединица этого гормона. Семиномы выделяют её не более, чем в

10% случаев, а другие вышеназванные неоплазмы — в 90-100%. Ещё один маркер этих опухолей — а-фетопротеин. *Хорионический гонадотропин* опухолевого происхождения влияет на продукцию *половых стероидов* (см. выше), а а-фетопротеин обладает стимулирующим действием на тромбоциты, в частности, побуждая их к фрустрированному фагоцитозу.

Около 5% опухолей яичка представлены неоплазмами из клеток Лейдига и клеток Сертоли. Эти опухоли в 9/10 случаев доброкачественны и образуют половые стероиды. В зависимости от знака этих гормонов они могут вызвать феминизацию или вирилизацию у своих носителей.

## Общая характеристика эндокринных заболеваний яичников

Условно эндокринные дисфункции яичников можно подразделить на препубертатные, относящиеся к репродуктивному периоду, а также к менопаузе и постменопаузе. В данной книге мы уделяем внимание в основном первой подгруппе.

Нарушения полового созревания у девушек могут выражаться в преждевременном (как по изосексуальному, так и по гетеросексуальному типам) или в задержанном половом созревании, а также принимать форму своевременного, но гетеросексуального полового созревания с элементами вирилизации.

Иногда преждевременно развиваются лишь отдельные вторичные половые признаки. При гиперчувствительности клеток грудных желёз к эстрогенам это выражается в преждевременном *телархе* — увеличении молочных желёз. При усилении андрогеновой секреции в сетчатой зоне коры надпочечников может быть изолированное оволосение лобка и подмышек — преждевременное *пубархе* или *адренархе*.

*О преждевременности полового созревания всего организма говорят, когда полный набор его признаков появляется у девочек в 8 лет и младше.* Преждевременное созревание может быть истинным (центральным, со стимуляцией продукции *гонадотропинов*) и ложным (периферическим, при неизменной или пониженной гонадотропиновой секреции и повышенном уровне *половых гормонов* яичников или надпочечников).

При истинной разновидности преждевременного изосексуального пубертата, причины гиперсекреции гонадотропинов могут быть связаны с опухолями, другими очаговыми процессами, энцефалитами и менингитами, поражающими подбугорье.

Очень часто причиной служат неидентифицируемые микроаденомы или повышенная чувствительность аденогипофиза к *гонадолиберину*, развивающаяся на рецепторном и пострецепторном уровнях, поэтому 90 % таких пациенток при рутинном клиническом обследовании расцениваются как случаи «идиопатического конституционального» преждевременного пубертата.

Если преждевременная феминизация девочек протекает на фоне множественной фибродисплазии костей, асимметрии лица, нарушений функций черепно-мозговых нервов, появления кожных пятен цвета кофе с молоком — это расценивается как *синдром МакКьюна-Олбрайта*, когда причины стимуляции гонадотропной функции могут быть связаны с аномалиями формирования турецкого седла и срединных образований черепа.

Другой симптомокомплекс, включающий изосексуальную преждевременную феминизацию, известен как *синдром Сильвера-Расселла* (помимо преждевременного пубертата, отмечаются клинодактилия, выраженная задержка роста вплоть до примордиальной карликовости, асимметрия фигуры, уменьшенное деформированное турецкое седло и треугольное лицо).

Нередко врождённый первичный гипотироз способствует развитию ускоренного истинного полового созревания. *Тиролиберин*, в избытке синтезируемый при этом, способен оказывать пролактолибериноподобный и гонадолибериноподобный эффекты.

*Ложное изосексуальное половое созревание* девушек связано с эстрогенообразующими опухолями овариального и надпочечникового происхождения. К нему может привести также ятрогенное действие лекарств, содержащих *женские половые стероиды* и изредка — опухоли, локализованные вне центральной нервной системы и вырабатывающие хорионический гонадотропин. Практически все случаи гетеросексуального преждевременного полового созревания у девушек вызваны либо вирилизирующей формой врождённой гиперплазии коры надпочечников (обычно 21-гидроксилазная недостаточность — см. выше), либо андростеромой яичника или надпочечника.

*Задержка полового созревания у девочек* выражается в несвоевременно позднем появлении вторичных половых признаков (позже 13 лет) и в первичной аменорее к возрасту 16 лет или старше (в норме менструации начинаются не позднее, чем через 5 лет от появления телархе).

Это может быть вызвано нарушением формирования мюллеровых структур при нормальной эндокринной и овогенной функции гонад. Однако отмечаются и случаи гипогонадизма как гипергонадотропного (связанного с

первичной овариальной недостаточностью, например, с *синдромом Шерешевского-Тёрнера*), так и гипогонадотропного (вызванного вторичной дисфункцией яичников на почве гипоталамо-гипофизарной патологии).

При *своевременном гетеросексуальном половом созревании* пубертат наступает в срок, но характеризуется смешанной картиной феминизации и вирилизации. К такому развитию событий могут привести наиболее часто *синдром поликистозных яичников* и реже — нетяжёлые малосимптомные формы вирилизирующей адренорезистентной гиперплазии.

Наиболее широким спектром женских гонадных эндокринных расстройств характеризуется репродуктивный период. Такие синдромы, как дисменорея и пременструальная дисфория, знакомы очень многим женщинам и у многих впервые наступают еще в подростковом периоде. Поэтому с их проявлениями должен быть знаком подростковый врач.

*Дисменорея* — то есть болезненные месячные, сопровождаемые тошнотой, головной болью, диареей — поражает до 50% женщин. Патогенез *первичной дисменореи* связан с избыточным образованием простагландинов в эндометрии перед месячными и во время менструации. Простагландины, особенно PgF<sub>2a</sub>, действуя локально и системно, вызывают усиленное сокращение и ишемию матки, боль и другие симптомы.

О вторичной дисменорее говорят, когда имеется провоцирующее ее первичное заболевание. Наиболее тяжелая *вторичная дисменорея* наблюдается при наличии в брюшной полости эктопических островков эндометрия, реагирующих на циклические изменения эстрогенной и прогестинной активности (эндометриоз).

Более 150 показателей функционирования женского организма циклически изменяются при осуществлении овариально-менструального цикла. Не удивительно, что так называемый *синдром пременструального напряжения*, отмечаемый почти у 5-10% женщин, характеризуется большим разнообразием проявлений.

Наиболее типична эмоционально-поведенческая сторона этого симптомокомплекса, выражающаяся в тревожности, раздражительности, эмоциональной лабильности таких пациенток. Многие проявления синдрома пременструального напряжения различаются в зависимости от конституции женщин. У очень чувствительных пациенток с перевесом *эстрогенов* он выражается в нервной напряженности и в нагрубании груди. У женщин с мальчишеским хабитусом и перевесом *прогестинов/андрогенов* симптомы включают депрессию и боли в животе и пояснице.

По современным представлениям, в основе синдрома лежат особенности гормонального фона в конце лю-

теальной фазы цикла—пониженная продукция *эндогенных опиатов* и повышенная — *пролактина*, повышение выработки *вазопрессина*, нарушения в содержании а-МСГ. Следствием этого являются метаболические изменения—тенденция к гипогликемии, задержке натрия и воды. У некоторых пациенток обнаружена аутоаллергия к собственному прогестин-связывающему белку, которая формирует циклический иммунокомплексный, а иногда—даже анафилактический процесс.

Несколько реже встречаются различные серьезные нарушения, обуславливающие у половозрелых, прежде менструировавших женщин прекращение месячных. Это выражается во *вторичной аменорее*.

Из дальнейшего рассмотрения мы исключаем физиологическую вторичную аменорею при беременности и в менопаузе, а также неэндокринные формы вторичной аменореи — например, связанные с атрофией эндометрия на почве его повторных травм при выскабливаниях (*синдром Эшермена*).

Эндокринные формы вторичной аменореи у старших подростков включают расстройства гипоталамо-гипофизарного генеза (*вторичная овариальная недостаточность*) и яичникового происхождения (*первичная овариальная недостаточность*).

При вторичной овариальной недостаточности, как правило, функционирующие фолликулы имеются, но происходят ановуляторные циклы. Лечение может восстановить овуляцию. Если причины овариальной недостаточности имеют центральный характер, хроническое отсутствие овуляции протекает чаще на фоне низкого уровня эстрогенов. При этом циклической гиперплазии эндометрия нет, и характерным признаком является отсутствие кровотечений при назначении прогестинов.

В некоторых случаях (тиропатии, гиперпролактинемия) вторичная овариальная недостаточность протекает при нормальном или высоком уровне *эстрогенов*. В этом случае рост эндометрия продолжается, и он может отторгаться в сроки, не совпадающие с ожидаемыми сроками месячных, давая дисфункциональные маточные кровотечения при отсутствии овуляции. Назначение таким пациенткам *прогестерона* провоцирует кровотечение.

Вторичная овариальная недостаточность (гипогонадотропный женский гипогонадизм) может быть *гипоталамической* этиологии.

Как тяжелый острый, так и продолжительный хронический *стресс* могут нарушить пульсовый ритм секреции *гонадолиберина* в медиобазальном гипоталамусе. Поэтому стрессогенный образ жизни способен вызвать у пациенток вторичную аменорею при нормальных яичниках. *Экстремальные соревновательно-трениро-*

*вочные нагрузки вызывают гонадолибериновую недостаточность и вторичную надовариальную аменорею у спортсменов.*

Так как аркуатное ядро является структурой, вовлеченной в лептиновую регуляцию массы тела, продукция *гонадолиберина* и месячные нарушаются при *голодании* и у больных нейрогенной *анорексией-булимией* и другими формами *кахексии* (см. соответствующий раздел книги).

Лекарственная гипоталамическая вторичная овариальная недостаточность может провоцироваться адренергическими, дофаминэргическими и опиатэргическими средствами, что нередко приводит к вторичной аменорее у *наркоманок*.

*Гипофизарная* вторичная овариальная недостаточность характерна для гипопитуитаризма (см. выше), в частности, его послеродовой формы у женщин—*синдрома Шихена*.

Нередко (в 10-40 % всех случаев вторичной аменореи) она вызвана *гиперпролактинемическим синдромом*. В этом случае *пролактин* стимулирует в гипоталамусе продукцию *дофамина*, который через *эндогенные опиаты* блокирует выработку *гонадолиберина*. Параллельно осуществляется и прямое антиэстрогенное действие *пролактина* на яичники.

Таким образом, если *дефицит пролактина* проявляется гипогалактией и даже агалактией, эти симптомы типичны для дебюта послеродовой гипофизарной недостаточности у матерей, в том числе—юных (**Гуркин Ю. А.**, 1993), то *избыток пролактина*, напротив, ярко манифестирует у лиц обоего пола. До трети всех пациенток с гиперпролактинемией и подавляющее большинство пациентов развивают этот синдром на почве гормонообразующей опухоли аденогипофиза—*пролактиномы* (см. выше).

Редкие причины овариальной недостаточности центрального генеза связаны с синтезом аномальных а-или в-субъединиц *гонадотропинов* или продукцией их биологически неактивных форм с нарушенным гликозилированием.

Если все вышеназванные причины хронической гипоестрогеновой ановуляции и вторичной гипогонадотропной овариальной недостаточности исключены, предполагается наличие так называемой *изолированной гипогонадотропной гипофункции яичников* — синдрома, этиология которого неясна, но, предположительно, связана с наследственностью. Патогенез этого редкого вида вторичного гипогонадизма ассоциируется с недостаточной чувствительностью гонадолибериновых нейронов гипоталамуса к *дофамину* и, возможно, с избыточным действием на гипоталамо-гипофизарный нейросекреторный комплекс *ингибина*.

Еще предстоит оценить истинную распространенность малоизученной *внегипофизарной формы овариальной гипергонадотропной недостаточности*, связанной с аутоантителами к циркулирующим *гонадотропинам*.

*Первичная овариальная недостаточность* — группа расстройств, для которых характерны аменорея при гиперпродукции *гонадотропинов*, а также поражения женских гонад: дизгенезия, резистентность к гонадотропным воздействиям, либо деструктивные процессы в яичниках. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, сегодня под *первичной аменореей* подразумевают отсутствие менструаций в возрасте 16 лет и старше, а не в 18 лет, как это считалось раньше.

Генетические причины *первичной гипогонадотропной гипергонадотропной недостаточности* яичников включают, в первую очередь, полное или частичное отсутствие одной из X-хромосом. При кариотипе 45X0 развивается *синдром Шерешевского-Тернера* — дизгенезия яичников. В 40% случаев возможны также мозаичные кариотипы с отсутствием X-хромосомы в части соматических клеток. При этом классический *синдром Шерешевского-Тернера* связан с женским хромосомным полом и половым недоразвитием. Но некоторые из мозаичных пациентов имеют клетки с кариотипом 45X0 и 46XY, представляя случаи мужского псевдогермафродитизма с делецией Y-хромосомы в части клеток (см. ниже). У таких больных, в отличие от женщин с синдромом 45X0, крайне высок риск тестикулярных опухолей в рудиментарных клетках яичек. Поэтому кариотип всех лиц с *гипергонадотропной аменореей* в возрасте до 30 лет должен проверяться цитогенетически.

*Синдром 45X0* — очень распространенная аномалия гонад (частота не менее 1/3000 женщин). Яичники представлены соединительнотканью тяжами, больные бесплодны, внутренние гениталии рудиментарные женские, наружные — инфантильные женские, развитие вторичных половых признаков задержано. Имеют место *первичная аменорея* с гипогонадотропной ановуляцией, низкорослость, крыловидные кожные складки на шее над плечами, бочкообразная грудная клетка, стигмы дизэмбриогенеза (например, готическое нёбо, эпикантус, невусы, низко посаженные деформированные ушные раковины), а также дисплазия костей и суставов, коарктация аорты, склонность к лимфостазу. Коэффициент интеллекта у больных может быть в пределах нормы, ближе к её нижней границе. Характерны гиперсоциальность и большая внушаемость.

*Первичная врождённая овариальная недостаточность* с аменореей характерна и для некоторых на-

следственных дефектов стероидогенеза. При *дефиците 17 $\alpha$ -гидроксилазы* она сочетается с сексуальным инфантилизмом и избытком *минералокортикоидов*, ведущим к артериальной гипертензии, *дефицит 17,20-лиазы* характеризуется половым инфантилизмом. Эти расстройства подробно рассматривались как причины адреногенитального синдрома. При *галактоземии* образуются метаболиты, токсичные для яичников, и формируется овариальная недостаточность.

Редкая разновидность овариальной недостаточности — *синдром резистентного яичника (синдром Сейведа)*, при котором развитие фолликулов останавливается перед антральной стадией, а овуляция не имеет места. При этом женские гонады утрачивают чувствительность к *ФСГ*. Имеются, очевидно, наследственные формы этого нарушения, связанные с рецепторной, либо пострецепторной аномалией. Однако есть сведения и о синдроме резистентного яичника аутоиммунной природы: в связи с наличием блокирующих аутоантител к рецепторам *ФСГ* (Харрисон Л., 1983).

Приобретенная *первичная овариальная недостаточность* может явиться следствием хирургической экстирпации гонад (*кастрации*) с целью удаления опухолей и их метастазов. Она также развивается при облучении яичников, применении химиотерапевтических цитостатических средств, особенно — *алкилирующих агентов*.

Причиной овариальной недостаточности может быть *двусторонний оофорит* (воспаление яичников). Этиология оофорита — инфекционная и аутоиммунная. Особенно характерны хроническое течение процесса и развитие гипогонадизма при иммунопатологических оофоритах. Аутоиммунный оофорит бывает частью *плюригландулярных аутоиммунных синдромов*, сочетаясь с иммунопатологическими поражениями щитовидной, околощитовидных, поджелудочной желез, но особенно часто — коры надпочечников. Интересно, что овариальная недостаточность характерна для носительниц *синдромов Ди Георга и Незелофа* с аплазией тимуса и иммунодефицитом.

*Гиперандрогенизм* у женщин, связанный с продукцией избытка *андрогенов* в надпочечниках, в частности, в опухолях-андростеромах, также вызывает овариальную недостаточность и аменорею на фоне гиперандрогенизма, так как избыток *андрогенов* активно превращается в яичнике и других тканях в *эстрогены*.

Важнейшей и самой распространенной формой *первичной овариальной недостаточности*, сопровождаемой хроническим отсутствием овуляции при наличии гиперандрогенизма, служит *синдром поликистозных*



Хотя развернутая клиническая картина данного синдрома свойственна женщинам зрелого возраста, мы включили его рассмотрение в круг задач данной книги, так как, по нашим данным, у девушек с *гипоталамическим синдромом пубертатного периода* (см. выше) без лечения может происходить в дальнейшем закономерное развитие этого заболевания. Таким образом, вероятно, что синдром *Лесного-Штейна-Левенталья* имеет факторы риска, выявляемые уже в подростковом периоде (Строев Ю.И. и соавт., 2003).

По современным данным (**Барбери Р.Л.** с соавт., 1984; **Лингаппа В.Р.**, 1997), ключевым звеном в патогенезе этого гетерогенного синдрома в большинстве случаев служит инсулинорезистентность. Она порождает

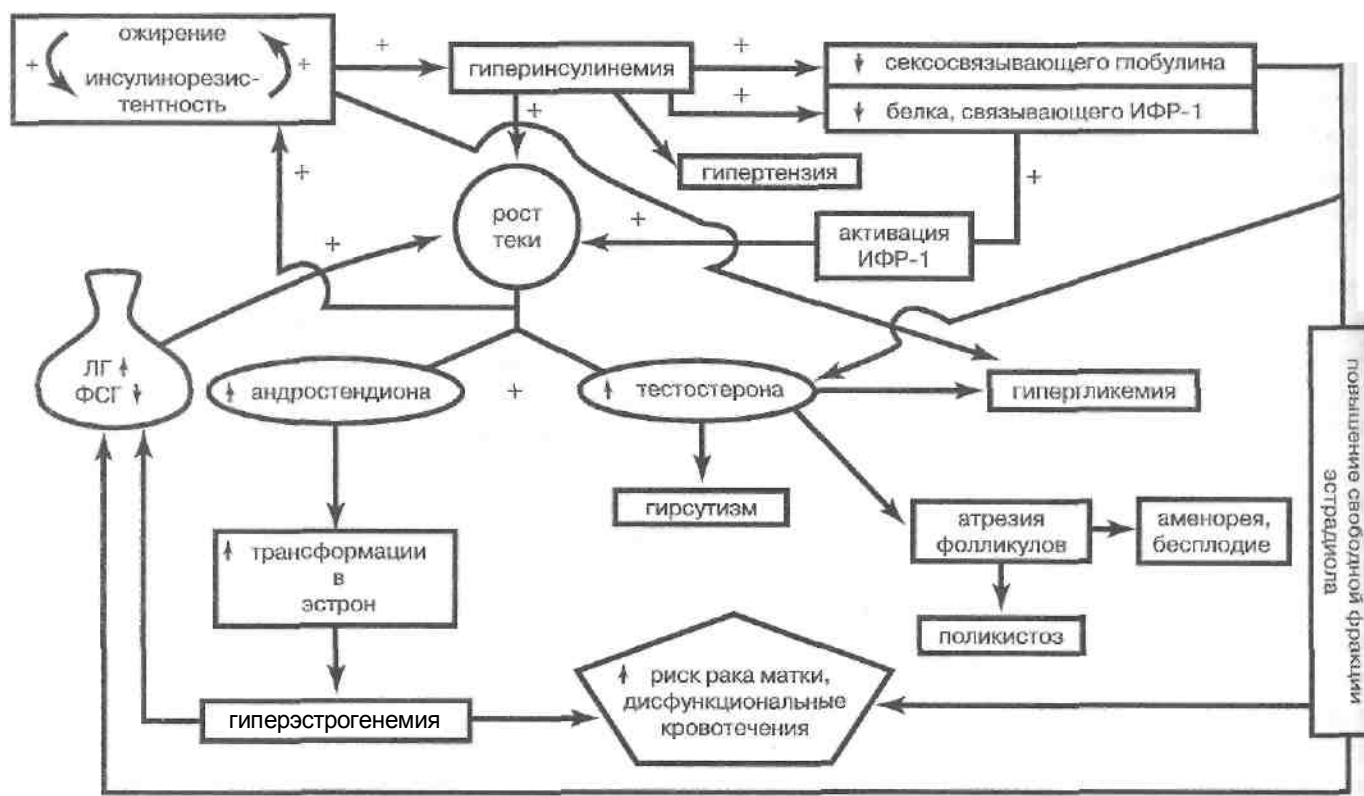


Рис. 96. Патогенез синдрома поликистозных яичников



ет гиперинсулинизм и ожирение. Гиперинсулинемия способствует также артериальной гипертензии. В условиях избытка *инсулина* печень понижает продукцию связывающего глобулина и белка, связывающего *ИФР-1*. Возрастают биодоступность и уровень концентрации свободных *андрогенов*, *эстрогенов* и *ИФР-1*. *Андрогены* усиливают инсулинорезистентность и конверсируются на периферии в *эстрогены*. Гиперэстрогенизм в момент, не соответствующий ходу нормального овариально-менструального цикла, ингибирует продукцию ФСГ перед менструацией. Пременструальный всплеск концентрации ФСГ не происходит, что нарушает процесс вовлечения новой группы фолликулов в созревание.

Гиперэстрогенизм повышает у пациенток с данным заболеванием риск развития эндометриального рака матки и, по некоторым данным,—рака молочных желёз.

В свою очередь, повышенная активность (и продукция) *ИФР-1* сильно стимулирует рост теки и стромы яичника. Белочная оболочка органа становится очень толстой, что само по себе мешает ходу овуляции. Кроме того, тека усиленно производит *андрогены*, чему способствует перmissive эффект *ИФР-1* на её чувствительность к ЛГ. Сам *инсулин*, при очень высоких концентрациях действуя на текальные рецепторы *ИФР-1*, усиливает овариальный андростероидогенез. *Андрогены* способствуют в яичнике атрезии фолликулов, дальнейшему росту стромы, нарушению нормальных внутрияичниковых обратных связей, обеспечивающих в норме выбор доминирующего фолликула.

Из-за ановуляции развивается дефицит *прогестерона*. Нехватка *прогестерона* нарушает пульсовую секрецию *гонадолиберина*. Уровень *ФСГ*, а с ним и интенсивность ароматазной реакции, падают ещё ниже. Это окончательно тормозит развитие фолликулов.

Из-за их атрезии в гонадах формируются кисты. Уровень ЛГ стабильно высок, но лишен срединного пика, типичного для нормальных циклов. В измененном яичнике возрастает секреция *ингибина*, закрепляющего аномальный характер гонадотропной регуляции. Гиперандрогенизм вызывает гирсутизм и акне. Отмечается гиперэндорфинемия.

Интересно, что весь этот комплекс изменений в гонадотропной регуляции развивается и при других причинах гиперандрогенизма {*синдром Иценко-Кушинга*, *врождённая вирилизирующая адренокортикальная гиперплазия*, *андростеромы*). Своеобразное повышение продукции ЛГ и дефицит *ФСГ* также ведут у таких больных к вторичному поликистозу яичника. Может отмечаться и пониженная чувствительность тканей к *инсулину* (например, из-за гиперкортицизма).

*Итак, своего рода предвестником последующего развития синдрома Лесного-Штейна-Левенталя у женщин, вполне вероятно, может служить юношеский диспитуитаризм.*

Овариальная гиперандрогения может иметь и иную, опухолевую природу. Чаще всего опухоли из клеток теки и гранулёзы вырабатывают *эстрогены* и *прогестины* и не дают синдрома вирилизации. Вирилизирующие опухоли яичников бывают редко (0,1% от всех неопластических поражений этого органа). Считается, что большую роль в их возникновении играют остатки мужской эмбриональной гонады, сохранившиеся в яичниках при скрытом мозаицизме по половым хромосомам. Андробластомы секретируют *эстрогены* и *андрогены* и являются наиболее частыми среди опухолей этой группы. Реже встречаются дизгерминомы, продуцирующие вдобавок к *андрогенам* ещё и *хорионический гонадотропин*. Гиперандрогенизм вызывает у носительниц опухолей аменорею, мужское лобное облысение, гирсутизм, дефеминизацию.

Следует помнить и о возможности редких карциноидных опухолей из диффузных эндокринных клеток яичников, вырабатывающих серотонин и тироидные гормоны («овариальная струма»).

Иногда, при нарушении фолликулогенеза, происходит нормальный переход к лютеальной фазе цикла, формируется желтое тело, и наступает продукция *прогестерона* и переход эндометрия к секреторному состоянию. Однако яйцеклетка не выходит из фолликула. Все презумптивные признаки овуляции имеются, менструация наступает, но женщины бесплодны, а менструальное отделяемое не содержит яйцеклетки. Этиология и патогенез этого редкого нарушения, именуемого «*синдром лютеинизации интактного фолликула*», неизвестны. Возможно, речь идет об устойчивости механизмов секреции фолликулярной жидкости к действию *гонадотропинов* или о дефекте внутрифолликулярной паракринной регуляции.

Большинство нарушений овариально-менструального цикла касается фолликулярной фазы и овуляции. Однако известны и изолированные нарушения его лютеальной фазы.

Их суть заключается в том, что секреция *прогестинов* либо укорочена по времени (*недостаточность лютеальной фазы*), либо недостаточна по интенсивности (*неадекватность лютеальной фазы*). Изредка речь идёт о внежелезистой рецепторной нечувствительности эндометрия к *прогестинам*, вызванной генетическим дефектом рецепторов *прогестерона*.

Важнейшие нозологические формы, обусловленные нарушениями эндокринных функций половой системы подростков, подлежат подробному отдельному клиническому рассмотрению ниже.

## ЗАДЕРЖКА ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

**Определение.** *Задержка полового развития* — запаздывание полового созревания с выраженным недоразвитием вторичных половых признаков, в сравнении с большинством подростков в популяции, в возрасте, который превышает средний на 2 стандартных отклонения.

**Синонимы:** задержка полового созревания, поздний пубертат, pubertas tarda, ретардированный пубертат, иррегулярный пубертат, непоследовательный пубертат, отсроченный пубертат, конституциональная задержка развития, задержка полового развития (по **Л.М. Скодрку и О.Н. Савченко, 1984**).

**Распространение.** Задержка полового развития — самый частый вариант нарушения полового созревания. Частота патологии — от 0,4 до 2,5 % (при этом необходимо учитывать отсутствие единого представления о возрастных границах пубертатного периода). Вообще у 40 % детей с различными эндокринными заболеваниями наблюдаются нарушения полового развития. По **Ю. А. Гуркину (1993)**, задержка полового развития встречается у 2,2% девочек с гинекологической патологией и составляет 1/3 в структуре гинекологических заболеваний девушек-подростков.

**Этиология и патогенез.** Задержка полового развития — это затянувшееся начало пубертатного периода в связи с замедлением общего физического созревания. Почти всегда наблюдаются замедленное течение полового созревания и более позднее завершение роста хронологически.

Как уже отмечалось выше, половое созревание имеет достаточно широкие возрастные границы. Так, у девочек оно считается физиологическим в возрасте от 9 до 16 лет, а у мальчиков — от 11 до 18 лет (**Жу-**

**ковский М.А., 1982, 1989; Медведев В.П., Куликов А.М., 1999**).

Хронологическая последовательность появления вторичных половых признаков у девочек следующая (см. Приложение 5): 9-11 лет — нагрубание молочных желез, рост костей таза; 10-11 лет — оволосение лобка и подмышек; 11-12 лет — пубертатный скачок роста; 12-13 лет — первая менструация; 14-16 лет — становление двухфазного менструального цикла.

У мальчиков эта хронологическая последовательность несколько отличается от девочек. Так, увеличение объема яичек наблюдается в 11-12 лет, увеличение полового члена — в 12-13 лет (табл. 17), оволосение лобка — в 12-13 лет, регулярные поллюции — в 13-14 лет, аксиллярное оволосение, изменение архитектоники тела, снижение тембра голоса и пубертатный скачок роста — в 14-15 лет, зрелый сперматогенез — 16-18 лет. Половое развитие мальчиков с синдромом задержки полового развития происходит в более поздние сроки, у большинства больных физиологический уровень развития достигается к возрасту 14-16 лет, а у 1/4 — к возрасту 17-19 лет.

У 90 % мальчиков пубертат начинается в 11-12 лет и только у 3 % — раньше 11 лет. До 11-12 лет нельзя говорить о задержке полового развития.

Увеличение грудного индекса на 5 % и более по отношению к норме позволяет заподозрить нарушение половой дифференцировки (**Демченко А.Н., Черкасов И.А., 1978**).

*Задержка полового развития* у девочек возникает реже, чем у мальчиков, но связана она, как правило, не с конституциональными особенностями, характерными для пубертатного возраста, а с более серьезными причинами. У девочек с андронидным типом телос-

Таблица 17

Показатели нормального полового развития подростков мужского пола (по **А.Н. Демченко и И.А. Черкасову, 1978**)

Показатели	Возраст					
	15 лет	16 лет	17 лет	18 лет	19 лет	20 лет
Грудной индекс	70 ± 0,5	71 ± 0,5	71 ± 0,5	73 ± 1	74 ± 1	75 ± 1
Длина пениса в покое (см)*	7 ± 2	8 ± 2	9 ± 2	9 + 2	10 ± 2	10 ± 2
Длина пениса в эрекции (см)	11 ± 3	12 ± 3	13 ± 3	14 ± 4	15 ± 4	16 ± 4
Окружность яичка (см)**	11 ± 4	12 ± 3	13 ± 3	15 + 6	15 ± 6	15 ± 5

\*Длина пениса измеряется от корня до конца головки без учета крайней плоти.

\*\*Окружность яичка измеряется специальными тестометром или орхиметром.

ложения менархе начинаются гораздо позже. Эти девочки обычно имеют рост ниже среднего.

Среди причин *задержки полового развития* у девочек на первое место следует поставить семейно-конституциональные особенности созревания, которые могут касаться не только половой системы, но и физического статуса в целом. Дисбаланс эстрогенов и андрогенов, который может возникать у подростков в периоде пубертата, большинство исследователей связывают с аналогичными отклонениями, которые нередко наблюдаются в юности у родителей таких подростков.

Конституциональная задержка развития — крайний физиологический вариант между хронологическим возрастом и возрастом, который можно дать, судя по степени развития ребенка. Эту задержку развития вначале относили к патологическим состояниям, однако низкий рост и задержка полового созревания могут настолько отрицательно влиять на поведение юного пациента, что в ряде случаев требуется терапевтическое вмешательство. У подростков с «физиологическим вариантом» недостаточности полового развития показатели евнухоидности и инфантильности скелета в возрасте 14-16 лет соответственно в 4,5 и 2,4 раза выше, чем у здоровых подростков того же возраста, при этом обычно развиваются элементы гиноидности.

Задержка полового развития часто имеет место у одного или обоих родителей и у братьев и сестер пациента.

*Задержка полового развития* — частый симптом многих хромосомных аномалий (например, *синдрома Шерешевского-Тернера*).

Возникающие в результате тяжелых инфекций, черепно-мозговых и психических травм (особенно — военного времени), первичные нарушения на уровне гипоталамуса, которые нарушают нормальную функцию гипоталамо-гипофизарного нейросекреторного комплекса с гипосекрецией гонадотропин-рилизинг факторов, с развитием гипотироза, гипофизарного нанизма, ожирения с розовыми стриями, нервной анорексии нередко сопровождаются задержкой полового развития.

Токсикозы первой половины беременности у матери, повреждающее действие на плод различных препаратов (*аминазин, резерпин, атропин, этимизол*), асфиксия в родах, эпидемический паротит, осложненный орхитом, могут формировать *задержку полового развития в будущем* (Холодова Е.А., 1996).

Определенную роль играют различные соматические заболевания, в частности, болезни органов пищеварения с синдромом мальабсорбции (хронический панкреатит, хронический энтерит, дисбактериоз, глютенная болезнь — целиакия, спру), хроническая патология лег-

ких и сердца (бронхиальная астма, врожденные пороки сердца), хроническая почечная недостаточность (хронический пиелонефрит, хронический нефрит), длительное неполноценное питание с развитием трофологической недостаточности, гипо- и авитаминозы. Такие тяжелые истощающие заболевания в детском или препубертатном периодах, как туберкулез (в частности, туберкулез придатков, яичек), сахарный диабет нередко сопровождаются *задержкой полового развития*.

*Задержку полового развития* следует отличать от *гипогонадизма* (см. соответствующий раздел выше).

*Гипогонадизм* — это синдром с выраженными нарушениями функций всей репродуктивной системы подростка, требующий иногда пожизненной заместительной терапии половыми гормонами. Напротив, задержка полового развития считается пограничным состоянием, которое может постепенно исчезать по мере взросления подростка.

В каждом конкретном случае *задержка полового развития* имеет различный генез. В основе каждой разновидности лежат особые нарушения гипоталамо-гипофизарно-гонадных взаимосвязей, которые определяют многообразие форм задержки полового развития.

У юношей можно говорить о трех основных механизмах задержки:

- позднее созревание гонадостата;
- позднее созревание рецепторов интерстициальных клеток, *взаимодействующих с гонадотропинами, главным образом — с лютеинизирующим гормоном*;
- низкая чувствительность тканей наружных половых органов к *тестостерону*.

Первый механизм — наиболее типичен для задержки полового развития типа ложной адипозо-генитальной дистрофии, третий — для подростков с микропенисом.

*Задержка полового развития* полиэтиологична. Так, наряду с ярко выраженной дисфункцией гонадостата, которая приводит к нарушению последовательного включения различных *гонадотропных гормонов* в процесс регуляции развития гонад, отмечено значительное снижение чувствительности клеток яичек к *лютеинизирующему гормону*.

Непоследовательность этапов полового развития при синдроме его задержки вызывается дисфункцией коры надпочечников. Слабые *андрогены надпочечников* не только оказывают стимулирующее действие на структурные образования гипоталамуса, секретирующие *гонадолиберин*, но и способны вли-

ять на процесс созревания рецепторов яичка, взаимодействующих с *гонадоотропинами*. В зависимости от количества секретируемых *андрогенов* это влияние разнонаправленно.

Существенное значение для нормального полового развития имеет *гормон роста*. Недостаточная секреция *гормона роста* играет существенную роль в происхождении задержки пубертата. Известна первичная роль *гормона роста* в недоразвитии полового члена у юношей (микропенис).

У юношей с *задержкой полового развития* существенно повышен уровень *пролактина* в крови, особенно при тех формах, патогенез которых связан с недостаточной чувствительностью гонад или андрогенозависимых тканей. Гиперпролактинемия (особенно у мальчиков с микропенисом) участвует в патогенезе *задержки полового развития*. Генез этого варианта связан с недостаточной чувствительностью ткани кавернозных тел пениса к *тестостерону*. Можно полагать, что физиологическое значение *пролактина* заключается не только в ускорении созревания рецепторов семенников, но и в регуляции гормонорецепторного взаимодействия непосредственно на уровне тканей. Функция *пролактина* в процессе пубертата заключается в обеспечении рациональных взаимоотношений между степенью зрелости гонад и реализацией их центральной и периферической функциональной активности.

Таким образом, *задержка полового развития* тесно связана с изменениями всех механизмов, обеспечивающих регуляцию полового созревания.

Установлено, что эпифизарные *мелатонин* и *серотонин* в большинстве случаев оказывают ингибирующее воздействие на гипофизарно-половую систему. Таким образом тормозится секреция *лютеинизирующего* и *фолликулостимулирующего* гормонов. Это отрицательно отражается на секреции *гонадоотропных гормонов гипофиза*. *Мелатонин* тормозит синтез мужских половых гормонов и активирует их разрушение. Следовательно, он может затормозить половое созревание. Уровень *мелатонина* также связан с формой заболевания и со степенью выраженности патологического процесса. Подтверждена роль *мелатонина* в формировании задержки полового развития у подростков. Обнаруживается отрицательная корреляционная связь его секреции с уровнем *фолликулостимулирующего гормона*. У девушек при задержке полового развития обнаруживается повышение секреции *мелатонина*.

У юношей с задержкой полового развития отмечается наиболее характерное отклонение в обмене моноаминов — умеренное или значительное снижение

уровня *норадреналина*, а также ванилилминдальной кислоты. Характер этих изменений определяется не возрастом, а степенью проявления патологического процесса.

Вещества, ингибирующие моноаминооксидазу, оказывают выраженное угнетающее влияние на половое развитие экспериментальных животных. Таким же действием обладает и *резерпин*, повышающий, как и *мелатонин*, продукцию *серотонина*, который, как известно, оказывает через гипоталамус тормозящее влияние на половое развитие и участвует в процессах половой дифференцировки.

*Клиника*. При задержке полового развития чувство физической неполноценности может стать причиной душевных переживаний и своеобразных поведенческих реакций таких подростков. Им свойственны ребячество, хвастовство, неадекватное поведение в школе. Они не принимают участия в мальчишеских играх, избегают физических нагрузок, не ходят на физкультуру, легко поддаются чужому влиянию, почему нередко становятся жертвами сомнительных компаний. При этом наблюдается снижение школьной успеваемости за счет ослабления памяти и затруднения восприятия. Могут не посещать школу. Часто наблюдается ночное недержание мочи, что еще больше травмирует подростков. Они становятся замкнутыми, друзей практически не имеют. Характерно грызение ногтей (кстати, эта дурная привычка, за редким исключением, передается по наследству).

При внешнем осмотре—лицо подростков глуповатое. Они обычно невысокого роста. Нейроэндокринное развитие соответствует развитию ребенка того же костного возраста. Так, юноша 16 лет может выглядеть как 12-летний мальчик. Окончательный рост таких подростков — в среднем 166,7 см. Обычно у таких подростков родители также низкорослые (Блунк В., 1981). Л.М. Скородок и О.Н. Савченко (1984) выделяют у подростков мужского пола четыре формы задержки полового развития.

*Первую форму* называют конституционально-соматогенной. Такие подростки сложены пропорционально. Темпы роста обычно замедленные. Имеют небольшую длину тела и конечностей. Костный возраст отстает от фактического. Евнухоидных и гиноидных черт нет. Мышечная масса недостаточная. Сила мышц снижена. Мутация голоса и половые признаки запаздывают. Пубертатное увеличение тестикул, полового члена и мошонки фактически отсутствует. Поллюций у таких подростков не бывает. Часто обнаруживаются ложный или истинный крипторхизм. Даже в 14-летнем возрасте отсутствует возрастная динамика разме-



Рис. 97. Задержка полового развития у юноши по типу ложной адипозогенитальной дистрофии (по В. Фальта, 1913)

ров наружных половых органов. Эти признаки слабо выражены даже в 15-летнем возрасте. Эрекции редкие и вялые. Выявляются гипофункция тестикул или выработка неактивных андрогенов. Аденогипофиз обычно не страдает, а его резервы соответствуют III-IV стадиям пубертата. Секретция *лютеинизирующего гормона* повышена, а *фолликулостимулирующего* — нормальная. Низкая секреторная активность яичек в сочетании с высоким уровнем *лютеинизирующего гормона* может быть связана только с первичной относительной недостаточностью гонад. Половое созревание у подростков этой группы наступает в более позднем возрасте. Следовательно, органического поражения тестикул нет. По-видимому, у них замедлено созревание рецепторов яичка, что снижает взаимодействие в системе «*лютеинизирующий гормон* — клетки Лейдига».

При *второй форме* имеется недоразвитие наружных половых органов и отсутствие вторичных половых признаков на фоне выраженного ожирения, что напоминает адипозогенитальную дистрофию (рис. 97). Задержки роста, несахарного диабета, изменений глазного

дна и полей зрения, а также других симптомов поражения структур мозга при этой форме, однако, не бывает. Эта форма получила название *ложной адипозогенитальной дистрофии* {функциональный адипозогенитальный синдром, псевдофрелих}.

У подростков преобладает гипоталамическое ожирение в области живота и бедер, создающее впечатление микропениса, ложная гинекомастия. Нередко наблюдается семейная предрасположенность к ожирению. Ожирение прогрессирует. Иногда наблюдаются розовые стрии, различные варианты нейроциркуляторной дистонии, гиперостоз внутренней пластинки лобной кости. Становится шире таз. Формируется евнухоидное диспропорциональное телосложение с длинными нижними конечностями. Мышечная сила сохраняется.

Ведущий фактор — проходящее снижение функции гипоталамо-гипофизарной системы в начале пубертата. Восстановление активности гипофиза происходит позже, чем в популяции. Размеры гениталий явно отстают от нормы. Имеются признаки феминизации. Вторичные половые признаки даже в 15-летнем возрасте отсутствуют, может быть слабое оволосение лобка. Юношеских угрей, мутации голоса, увеличения щитовидного хряща — не бывает. Эрекции редкие, слабые. Поллюций нет. Половое созревание может начинаться без стимуляторов, но с опозданием. Из-за дефицита *тестостерона* вначале нормальный рост к 15-16 годам замедляется. Обнаруживается недостаточная секреция *тестостерона* в надпочечниках, продуцируется избыточное количество *эстрогенов* и малоактивных *андрогенов* — в гонадах. В ночное время наблюдаются подъемы секреции *лютеинизирующего гормона*. При пробе с *хорионическим гонадотропином* выявляются достаточные гормональные резервы гонад: повышаются уровни *тестостерона* в крови и *17-КС* — в моче. Может быть диабетический тип гликемической кривой, повышается холестерин крови.

При *третьей форме* задержки полового развития вторичные половые признаки появляются своевременно, размеры яичек удовлетворительные, но пенис недоразвит за счет недостаточного развития кавернозных тел (микропенис или микрогенитализм). Патология вызвана генетически детерминированным неполноценным гормонорецепторным взаимодействием для *тестостерона* на уровне кавернозных тел, то есть низкой их чувствительностью к *андрогенам*.

Иногда видны только крайняя плоть или отверстие уретры. Это требует корригирующих мероприятий. Пубертатный рост яичек может задерживаться. Других проявлений гипогонадизма нет. Часто имеет мес-

то ожирение при нормальной длине тела и конечностей. Гонадотропная функция аденогипофиза сохранена. Продукция *тестостерона* — нормальная или даже повышенная. Экскреция *17-КС* также нормальная.

*Четвертая форма* характеризуется нормальным оволосением лобка и подмышек (обычно в 11-12 лет) при отсутствии пубертатных изменений пениса, яичек и мошонки, которые остаются инфантильными, в то время как в норме вначале увеличиваются размеры яичек и пениса, а оволосение начинается позже. Размеры яичек и пениса сохраняются маленькими, меньше, чем у сверстников до пубертата. У 1/3 подростков наблюдается ложная ретенция яичек. Это дало повод называть такую форму задержки полового развития синдромом *неправильного пубертата* (*иррегулярным пубертатом, непоследовательным пубертатом*). О ней говорят, если после оволосения лобка (в норме — до 14-15-летнего возраста) отсутствуют другие признаки полового развития. Причина этой формы задержки полового развития — *повышенная продукция надпочечниковых андрогенов*. Внегонадное их происхождение подтверждает нормальный или даже повышенный уровень *17-КС* в моче. Поэтому экскреция *17-ОКС* также повышена, но *подавляется дексаметазоном*. Обнаруживается высокая продукция в ГГНСК *лютеинизирующего гормона*, секреция которого происходит пиками (**Сильницкий П.А.** с соавт., 1987).

Такие нарушения возникают в результате смешанной дисфункции гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы и повышенной продукции *слабых андрогенов* коры надпочечников. При этом наблюдается недостаточная чувствительность яичек к *эндогенному гонадотропину* из-за позднего созревания рецепторов интерстициальных клеток для *лютеинизирующего гормона*. Избыток *андрогенов надпочечника* воздействует на клетки Лейдига патологически. Это вызывает гипофункцию яичек, как при первичной недостаточности интерстициальных клеток при неправильном пубертате. В результате в яичках значительно падает продукция *тестостерона*.

Рост при этом обычно нормальный, но чаще избыточная масса тела с ожирением по женскому типу. Таз — широкий, пропорции тела — гиноидные, но не евнухоидные, так как длина тела и ног нормальная. Ожирение изредка отсутствует. Возникает чаще ложная гинекомастия. Костный возраст опережает нормальный примерно на 1 год. Нередки булимия, артериальная гипертензия, розовые стрии на коже.

*Осложнения.* Задержка полового развития у юношей, по наблюдениям психиатров и сексопатологов, неблагоприятно влияет на формирование их полового

поведения. Формируются неправильная психофизиологическая ориентация и, соответственно, различные специфические сексуальные извращения, которые могут возникать достаточно поздно.

Так, характерные сексуальные отклонения, которые практически совершенно не обращали на себя внимание в пубертате, в третьем десятилетии жизни неожиданно выходят на первый план, а профилактикой сексуальных извращений может стать своевременная коррекция полового развития.

Имеются данные о том, что у мужчин, развивавшихся замедленно, в будущем возможны расстройства сперматогенеза.

**Классификация.** Различают первичные (тестикулярные), вторичные (церебро-питуитарные) и коррелятивные (при сопутствующей патологии) формы задержки полового развития подростков. По **Л.М. Скородку** и **О.Н. Савченко** (1984), выделяют 4 варианта задержки полового развития (см. выше — Клиника).

**Л. Лоу** и **К. Вонг** (2001) приводят более подробную современную классификацию форм этого расстройства.

1. Конституциональная задержка роста и полового развития.
2. Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм:
  - синдром Кляйнфельтера;
  - синдром Нунан;
  - вирусный орхит (паротит, корь, вирусы Коксаки В и ЕСНО);
  - противоопухолевые средства (метилгидразины, алкилирующие вещества, циклофосфан);
  - облучение яичек.
3. Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм:
  - изолированный дефицит гонадотропных гормонов (синдром Кальмана);
  - синдром Паскуалини (синдром фертильного евнуха);
  - идиопатический гипопитуитаризм;
  - синдром Прадера-Вилли;
  - синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бидля;
  - талассемия (средиземноморская анемия);
  - облучение головного мозга при лейкозах и опухолях;
  - поражения головного мозга (опухоли, инфекции — менингит или энцефалит, аплазии и гипоплазии гипофиза, «пустое» турецкое седло, гидроцефалия, септооптическая дисплазия).
4. Задержка полового развития при хронических системных заболеваниях.

По тяжести задержка полового развития делится на легкую (задержка на 1 год), среднюю (задержка на 2



года) и тяжелую степень (задержка на 3 года и более) степени.

Оценка полового развития проводится по Дж. М. Таннеру (1979) и по половой формуле (см. Приложение 4).

**Диагностика.** Отсутствие увеличения яичек у подростка старше 13,5 лет и отсутствие оволосения лобка у подростка старше 14,5 лет уже может служить поводом для диагностики задержки полового развития. Увеличение грудного индекса—соотношения между глубиной и шириной грудной клетки на уровне пятых ребер в % (табл. 17) —на 5 % и более относительно нормы позволяет заподозрить нарушение половой дифференцировки (Демченко А.Н., Черкасов И.А., 1978).

В сыворотке крови таких подростков необходимо обязательно определить уровни *фолликулостимулирующего* и *лютеинизирующего* гормонов, *тестостерона*, *кортизола*, *пролактина*, *гормонов щитовидной железы*, *тиротропина*, *антищитовидных аутоантител*. Необходимо установить костный возраст подростка с помощью рентгенограмм левых кисти и запястья (см. Приложение 10). Проводят рентгенографию черепа.

При определении функционального состояния гонадостата полезна *проба с верошпионом*. Для этого в течение 5 дней подростку дают верошпион по 150 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела, что приводит к нарастанию *лютеинизирующего*, но к снижению *фолликулостимулирующего* гормонов в сыворотке крови, чего не происходит при гипогонадотропном гипогонадизме и в препубертате.

Важной в диагностике синдрома неправильного пубертата является типичная клиническая картина: выраженный микрогениализм (иногда с псевдоретенцией тестикул), наличие лобкового и / или подмышечного оволосения 11-111 стадий по Таннеру, ожирение (в ряде случаев — с розовыми стриями), гиноидная диспропорциональность телосложения, ускорение роста и дифференцировки скелета. Клиническая картина у 1/3 подростков напоминает гипоталамический синдром пубертатного периода (см. выше). У большинства таких подростков анамнестически можно установить наследственный характер ожирения и полового развития. Уровень *лютеинизирующего* гормона в крови повышается, а содержание *тестостерона* и *фолликулостимулирующего* гормона значительно снижается. У таких подростков может быть плоская гликемическая кривая при ГТТ, что свидетельствует о функциональном гиперинсулизме. Изредка тест на толерантность к глюкозе протекает по сомнительному типу, что требует уточнения диагноза с помощью *глюкозо-кортизонального теста по Конну*.

**Критерии диагноза.** Снижение уровней *лютеинизирующего* и *фолликулостимулирующего* гормонов в сыворотке крови свидетельствует в пользу вторичного гипогонадизма, что связано с первичным заболеванием гипоталамо-гипофизарной области и требует соответствующего обследования подростка.

Повышение в сыворотке крови концентрации *лютеинизирующего* и *фолликулостимулирующего* гормонов, напротив, указывают на первичный гипогонадизм, то есть на первичную тестикулярную недостаточность (ЛоуЛ., ВонгК., 2001).

Типичная внешность больных при ряде эндокринологических синдромов, сопровождающихся задержкой полового развития (например, *синдром Кляйнфельтера* и др.) помогает установить причину задержки полового развития.

#### **Дифференциальный диагноз.**

Дифференциальная диагностика конституциональной задержки полового развития и гипогонадизма достаточно трудная ввиду большого сходства клинических проявлений. Ведущими признаками являются низкорослость при конституциональной задержке полового развития и нормальный рост — при изолированном дефиците гонадотропинов. Для обоих состояний характерно снижение базальной продукции как *лютеинизирующего*, так и *фолликулостимулирующего* гормонов. Но уровень *пролактина* в сыворотке крови при конституциональной задержке полового развития нормальный или слегка снижен, в то время как при гипогонадизме его секреция низкая, и она не нарастает или незначительно нарастает после *пробы с тиролиберином* (см. выше).

*Синдром Кальмана* характеризуется отсутствием ночных выбросов *лютеинизирующего* и *фолликулостимулирующего* гормонов.

В отличие от физиологического варианта задержки полового развития, при первичном гипогонадизме гиноидность выражена существенно выше, и она не исчезает, а прогрессирует. У подростков с конституциональной задержкой полового развития при уменьшении относительной андрогенизации (падает соотношение уровня *андрогенов* и *эстрадиола*) наблюдаются некоторая задержка обратного развития евнухоидности и умеренное повышение инфантилизации скелета. Для гипогонадизма характерно отсутствие пубертатной динамики продукции *тестостерона* и нормального соотношения уровней *тестостерона* и *эстрадиола*. Наряду с прогрессированием евнухоидности у подростков при гипогонадизме возникают признаки нарушения полового диморфизма скелета.

*Исходы заболевания и прогноз.* Эволюция задержки полового развития у подростков благоприятная. Иногда наступает спонтанное излечение. Если к возрасту 17-19 лет происходит нормализация андрогенной и гаметогенной функций гонад, и появляется фертильность, то в таких случаях у большинства больных прогноз благоприятный. Если нет динамики после 18-20 лет, то достижение спонтанного полового развития, за редким исключением, практически невозможно.

В дальнейшем задержка полового развития может трансформироваться не только в половой, но и в общий инфантилизм.

У некоторых больных подростков с нарушениями полового развития возможны суицидальные попытки.

Возникающий евнухоидизм является необратимым. *Такие подростки мужского пола нуждаются в пожизненной терапии тестостероном или его аналогами (метилтестостерон, сустанон-250, станозолол).*

*Лечение.* Так как задержка полового развития подростков часто сочетается с тучностью, то оптимальным методом ее лечения является комбинированная терапия, включающая мероприятия по лечению ожирения (см. Гипоталамический синдром пубертатного периода) и гипогонадизма. Назначается диета, богатая белками и витаминами, но с ограничением углеводов. Тучным подросткам необходимо похудеть, а тощим — необходимо обязательно прибавить массу тела (см. Нейрогенные анорексия и булимия). Использование щадящей патогенетической терапии — необходимое условие успешного лечения этой патологии.

Целесообразно начинать коррекцию задержки полового развития у мальчиков уже в возрасте 11-13 лет, так как она благоприятно влияет на физическое и психическое здоровье подростков и способствует нарушениям репродуктивной функции в будущем.

При конституциональной задержке физического и полового развития *подростки нуждаются в основном в психотерапии.* Медикаментозная терапия используется в крайних случаях, когда подростки тяжело переживают свою неполноценность и в состоянии депрессии готовы на угрожающие их жизни поступки. Если ведущей причиной депрессивного состояния подростка является задержка полового развития, то ему в течение 3 месяцев назначают *внутримышечные инъекции 5 % тестостерона пропионата {по 1 мл 1 раз в неделю}* или *тестостерона энантата (по 100 мг 1 раз в месяц).* Такая терапия способствует увеличению размеров пениса и лобковому оволосению. Через 3-4 месяца курс лечения можно повторить, но короткий. Иногда такая терапия быстро устраняет задержку полового развития.

Следует помнить о том, что *тестостерон* способствует преждевременному закрытию зон роста костей, и если у подростка имеется одновременно и патологическая задержка роста, то такое лечение может привести к плачевным результатам. Поэтому при сочетании задержки полового развития с низкорослостью нужно начинать лечение с низкорослости, то есть задержки физического развития. В таких случаях подросткам сначала проводят заместительную терапию *гормоном роста* (см. Гипофизарный нанизм), а по достижении ими 12-летнего костного возраста к лечению добавляют *тестостерон*. При невозможности лечения гормоном роста можно в течение 3-4 месяцев применять *анаболические стероиды (ретаболил, метандростенолон, оксандролон)* или *хорионический гонадотропин*, обладающий ростостимулирующим действием.

Если к 13 годам у подростков выявляются другие выраженные формы задержки полового развития, то используют чередующиеся курсы *хорионического гонадотропина* и *спиронолактона (верошпирона)* или курсы *хронического и менопаузального (менотропин) гонадотропинов*. По-видимому, *спиронолактон* повышает чувствительность гонад к воздействию как эндогенного так и экзогенного *лютеинизирующего гормона*.

Иногда к *хорионическому гонадотропину* у лечащихся им подростков могут появиться антитела, что вызывает резистентность к такой терапии.

При синдроме неправильного пубертата, для которого характерен дефицит *фолликулостимулирующего гормона*, патогенетически обосновано использование *менопаузального гонадотропина*, который обладает преимущественно фолликулостимулирующей активностью.

При выраженном первичном гипогонадизме в целях стимуляции полового развития подростков Л. Лоу и К. Вонг (2001) с 12-14 лет рекомендуют заместительную терапию *тестостероном*. Назначают *тестостерон энантат* внутримышечно по 50 мг 1 раз в месяц, затем дозу повышают на 50 мг каждые 6 месяцев до 200 мг 1 раз в 2-3 недели. После введения *тестостерона* его уровень в крови нарастает выше нормального, но через 2-3 недели падает до минимального. За рубежом выпускается *тестостерон* в виде пластырей (в комбинации с циклодекстрином).

При вторичном гипогонадизме для профилактики и лечения бесплодия в будущем подросткам старше 14 лет вместо *тестостерона* назначают *хорионический гонадотропин*, *менотропин (менопаузальный гонадотропин)* или — в импульсном режиме — *гонadoreлин* (см. ниже). *Хорионический гонадотропин* назначают по 1000 МЕ внутримышечно 2 раза в неделю, затем

дозу постепенно увеличивают до 2000-3000 МЕ 2 раза в неделю в течение 2-3 лет. *Даже лечение одним хорионическим гонадотропином вызывает увеличение тестикул.* В дальнейшем, на втором-третьем году лечения, для стимуляции сперматогенеза и роста тестикул используют *менопаузальный гонадотропин*, который содержит *лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны.*

Лечение *гонадорелином ацетатом* используется редко ввиду его очень высокой стоимости и технической сложности. Препарат вводят подкожно или внутривенно с помощью специально программируемых носимых пациентом дозаторов, которые импульсно, каждые 90 минут, выбрасывает в организм 5 мкг *гонадорелина* на протяжении 7 суток. Интервал между курсами — 3 недели. Этот метод лечения вторичного гипогонадизма считается самым физиологичным.

Ввиду накапливающихся данных о важной роли лептина, критический уровень которого достигается при определенной массе тела и участвует в запуске механизмов пубертата, делаются попытки лечить некоторые формы задержки полового созревания этим гормоном (Матарезе Дж., 2003).

**Ворохобина Н.В.** с соавт. (2000) рекомендуют использовать у мужчин аналог *гонадолиберина* — *бусерелин* (2 % раствор *бусерелина ацетата*) фирмы «Фарм Синтез» не только для диагностики различных форм мужского гипогонадизма, но и для лечения третичного гипогонадотропного (гипоталамического) гипогонадизма.

*Подростки с задержкой полового развития нуждаются в витаминах.* В возрасте 14-15 лет им показано лечение *Аевитом*, 5 % раствором *витамина В<sub>1</sub>* [через день по 1 мл внутримышечно, чередуя, в течение 1 месяца]. *Витаминотерапия способствует андрогенизации, так как витамин Е является синергистом андрогенов, витамин А — ингибитором эстрогенов, а витамин В<sub>1</sub> переводит активные эстрогены в менее активные формы.*

Имеются сведения о выраженном стимулирующем влиянии *сульфата цинка* на рост подростков с задержкой полового развития. Доза составляет до 220 мг в сутки. Показаны порошки в составе—сульфат цинка (0,005) с глицерофосфатом кальция (0,2)—по 1 порошку 3 раза в день в течение 2 месяцев. *Цинк стимулирует биосинтетические процессы в семенниках.* Если нет должного эффекта, то через 1 месяц проводят второй курс такой терапии. *Назначают АТФ* по 1 мл внутримышечно через день в течение 1 месяца, 5 % раствор *витамина В<sub>6</sub>* по 1 мл внутримышечно через день в течение 1 месяца. Показана *глутаминовая кислота* по 0,25 г 2

раза в день в течение 1 месяца, которая через ц-АМФ усиливает эффект *эндогенных гонадотропинов.*

После этого лечения обычно наступает явное улучшение. Если эффекта от такой терапии нет, то вероятнее всего имеется патологическая форма задержки полового развития. В таких случаях проводят дополнительное обследование и при исключении опухолевой патологии лечат внутримышечными инъекциями *тестостерона.*

В начале лечения *тестостероном* в течение нескольких месяцев могут наблюдаться угри и гинекомастия, в дальнейшем они ликвидируются. При оральном введении *тестостерона* и его препаратов возможны нарушения функции печени. Изредка наблюдается умеренная полицитемия и заметное увеличение гематокрита, что может вызывать у подростков апноэ во время сна. У мальчиков быстрое увеличение уровня *тестостерона* после лечения может приводить к психологическим трудностям (**Мак-Дермотт М.Т.**, 2001).

Лечение задержки полового развития у девочек также должно быть комплексным и проводиться совместно с гинекологом и невропатологом.

Если гиподисфункция яичников - следствие гипопитуитаризма и не сопровождается задержкой роста, то больным назначают циклы витаминотерапии, рекомендуют соблюдать режим труда и отдыха, заниматься физкультурой на воздухе, сбалансировано питаться. Показаны *глутаминовая кислота* по 0,25 г 3 раза в день, *витамин Е*, *аскорбиновая кислота*, *витамины группы В*. Желательно использовать эндоназальный ионофорез кальция, вибромассаж. *Применяется дифенин.*

При терапии гипоталамических форм задержки полового развития у девочек используют *гонадолиберин*, вводимый в пульсирующем режиме, каждые 90 мин. подкожно или внутривенно. Хорошие результаты дает подобное введение *гонадолиберина* по 2 мкг препарата с 23.30 до 7.30 утра (по 12 мкг в сутки) - 3 ночи в неделю, на протяжении 6 недель. При этом отмечается ускорение роста и развития молочных желез. Девочкам, у которых гонадотропная недостаточность сочетается с задержкой роста и дефицитом *СТГ*, назначается терапия препаратами *гормона роста*, а также *гонадотропинов (префизоном или пергонадом)* в сочетании с общеукрепляющим лечением и предшественниками нуклеотидов (*инозин, оротат калия*). Применяется *витаминотерапия* и *ферментотерапия панзинормом и абоминормом*. При задержке полового развития вследствие дефицита массы тела терапия вышеуказанными гормонами противопоказана (**Гуркин Ю.А.**, 1993).

**Профилактика.** Нельзя оставлять без внимания подростков, у которых отсутствуют признаки пубертата

спустя 2 года и более после средних сроков появления этих признаков в популяции.

Профилактикой задержки полового развития у будущих мальчиков является ограничение приема гормональных контрацептивов будущей матерью. Высокой степенью риска задержки полового развития характеризуются токсикозы беременности.

Пассивность педиатров, школьных, подростковых врачей и детских эндокринологов, а также поздняя обращаемость подростков с задержкой полового развития являются основными причинами поздней ее выявления.

У подростков на ежегодных профилактических осмотрах в школах и других учебных заведениях необходимо присутствие эндокринолога и подросткового врача с определением индекса массы тела, измерением размеров таза, яичек и пениса, вычислением грудного индекса.

*Диспансеризация.* Диспансерная группа — Д-2.

Подростки с задержкой полового развития нуждаются в наблюдении эндокринологом и подростковым врачом, а по показаниям — психотерапевтом и психологом. Особого внимания требуют подростки, у которых задержка полового развития сочетается с патологической пробой на толерантность к глюкозе.

В диспансеризации нуждаются все подростки с задержкой полового развития. Выделяются группы с физиологическим и патологическим пубертатом.

Диспансеризацию осуществляют эндокринологи и врачи подростковых кабинетов. В каждом областном центре должны быть эндокринолог—специалист по вопросам пубертата, для девочек—гинеколог-эндокринолог, а для подростков мужского пола— андролог. На всех подростков должен заполняться контрольный лист, куда вносятся данные осмотров, сведения об эффективности лечения, рекомендации по профилактическим мероприятиям. Не менее двух раз в год у подростков оценивается состояние гениталий и вторичных половых признаков, а также производится измерение параметров тела, пениса и тестикул, корректируется гормональное лечение. При необходимости подростков направляют к андрологу (Демченко А.Н., Черкасов И.А., 1978).

Подростки с задержкой полового развития нуждаются в длительном диспансерном наблюдении. Снятие с учета—только при полной компенсации заболевания.

Девушки с гипоменструальным синдромом и вторичной аменореей должны находиться под наблюдением эндокринолога и эндокринолога-гинеколога на протяжении 2 лет с момента восстановления менструального цикла, после чего они переводятся под наблюдение женской консультации. При задержке полового развития II-III степени (до 3-4 лет и более) девочки находятся под не-

прерывным наблюдением эндокринологом до перехода в женскую консультацию.

**Вопросы экспертизы.** В клинической эндокринологии постоянный контроль за состоянием подростков с задержкой полового развития занимает особое место, так как речь идет о полноценности генофонда страны и о здоровье будущих ее поколений. У подростков с задержкой полового развития и ожирением II-III степени без осложнений группа здоровья-2. При ожирении II-IV степени с осложнениями группа здоровья - 3.

Подростки с выраженными признаками задержки полового развития относятся в 3 группу здоровья.

Юноши с явными внешними признаками гипогонадизма и при отсутствии положительного эффекта от лечения на военный учет не ставятся и службе в армии не подлежат. При полной компенсации заболевания вопрос о призыве на военную службу решается индивидуально.

В военные учебные заведения они не принимаются.

## ЮНОШЕСКАЯ ГИНЕКОМАСТИЯ

*Определение.* Юношеская гинекомастия — любое видимое или пальпируемое одно- или двустороннее увеличение молочной железы у мальчиков и у подростков мужского пола.

*Синоним:* пубертатная гинекомастия, транзиторная гинекомастия.

**Распространение.** У 75 % мальчиков-подростков бывает преходящая гинекомастия (МакДермотт М.Т., 2001). Частота ювенильной гинекомастии на протяжении всего пубертата достигает 15-50 %. Чаще всего она наблюдается в возрасте 13-14 лет.

**Этиология.** У девочек может наблюдаться в пубертатном периоде бурный рост молочных желез. Каких-либо гормональных нарушений при этом выявить не удастся. Иногда гигантское увеличение молочных желез требует оперативного вмешательства. В одном случае за 1,5 года молочные железы достигли колоссальных размеров, общая масса удаленных молочных желез достигала 20 кг.

Ювенильная гинекомастия у мальчиков и подростков развивается в результате гиперплазии эпителия и соединительной ткани молочных железистых ходов.

У подростков размеры при гинекомастии могут варьировать от маленького комочка, который можно определить только путем пальпации, до железы взрослой женщины.

Истинная юношеская гинекомастия — это увеличение молочной железы у подростка, связанное с периодом полового созревания. Юношеская гинекомастия в типичных случаях встречается в стадиях II-III пубертата по Таннеру.

Вообще ее рассматривают как *физиологический феномен, не требующий врачебного вмешательства*.

При этом увеличение может сопровождаться нагрубанием и болезненностью. Оно, как правило, двустороннее, но не обязательно увеличение обеих желез наступает одновременно.

Гинекомастия может возникать после голодания, после хронического гемодиализа. Изредка это может быть проявлением системного заболевания крови — односторонняя псевдогинекомастия (см. ниже) может быть при лимфолейкозе (экстрамедуллярный очаг кроветворения), при первичной опухоли.

Гинекомастия может возникать в связи с травмой или механическим раздражением железы, а также в результате лечения *эстрогенами, гонадотропинами, хориогонином*.

Опухоли печени, легких, средостения могут давать паранеопластическую гинекомастию. Нередко имеется ложная гинекомастия при гипоталамическом синдроме пубертатного периода.

Семейная гинекомастия — с развитием по мужской линии в нескольких поколениях — наследуется как доминантный признак, появляется рано, еще в детстве.

Симптоматическая гинекомастия часто встречается при ряде эндокринных и соматических заболеваний (при хронических гепатитах и циррозах печени, при туберкулезе), при генетических аномалиях (*синдром Кляйнфельтера, синдром Прадера-Вилли*), гиперпролактинемии, гипертирозе у подростков, при феминизирующей опухоли яичка, при *синдроме Кушинга*. Гинекомастия при гиперпролактинемии у подростков — позднее проявление пролактиномы.

Гинекомастия наблюдается при *синдроме Рейфенштейна* (см. выше), который характеризуется дефектом биосинтеза *тестостерона*. Это семейное заболевание с мужским кариотипом, когда имеется вирилизация половых органов, явная с самого рождения, но сопровождаемая гипоспадией с относительно малым половым членом, часто — крипторхизмом, а к периоду полового созревания появляется выраженная гинекомастия при скудном оволосении тела.

При феминизирующих опухолях коры надпочечников, и яичек, при различных формах интерсексуализма, при истинном гермафродитизме — также отмечают гинекомастию.

Гинекомастия может быть при лечении преждевременного полового созревания. Часто это — семейное проявление резко выраженной пубертатной гинекомастии.

За рубежом гинекомастия нередко выявляется при употреблении в пищу молока от коров, получающих

эстрогены, а также мяса птиц, получавших на птицефабриках корм с добавлением в целях эффективной прибавки веса анаболических стероидов.

*Так, в 1972 г. в Мариинской больнице нами наблюдался молодой пациент Л-нов с обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки — кок торгового судна дальнего плавания. Он поведал полуюмористическую историю о том, как после очередного кругосветного плавания практически у всей судовой команды возникла выраженная гинекомастия, появление которой было необъяснимым. Команда серьезно забеспокоилась. Позже выяснилось, что по пути следования судна из ленинградского порта в Сингапур во Францию была закуплена большая партия куриного мяса для команды. По тем непростым для России временам с бесконечными коммунистическими «продовольственными программами» такая «деликатесная пища» могла присниться морякам разве только во сне. Поэтому вся команда в течение всего рейса налегала на куриное мясо. У судового врача возникло предположение, что в матросской гинекомастии виновата курятина. Когда капитан судна обратился с претензиями к французским поставщикам курятины, он получил ответ, что французские куры на птицефабриках действительно получают анаболические гормоны, но во Франции их не употребляют в пищу ежедневно и в таких гро-*

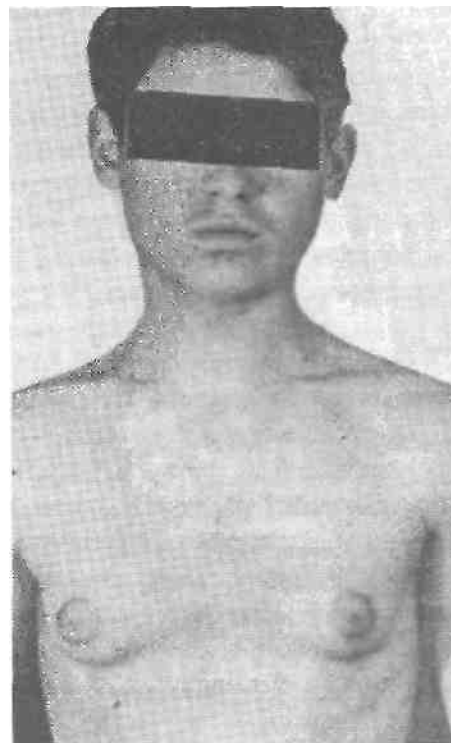


Рис. 98. Гинекомастия (по М. Юлесу и И. Холло, 1967)

мадных количествах... Иск был, таким образом, отклонен.

У девочек *изолированное телархе* — гетерогенная по клиническим и лабораторным показателям группа. Прогностически благоприятными при телархе являются нормальные показатели *пролактина* (Лисе В.Л., Цыбулькина Е.Э., 2000).

Возможны гинекомастии невыясненной этиологии (рис. 98). Когда причина неясная, то говорят об *идиопатической гинекомастии*.

Гинекомастия остается загадочным синдромом с точки зрения патофизиологии. Ее патогенез до сих пор детально не изучен. До настоящего времени известны лишь некоторые гормональные факторы регуляции роста молочной железы (эпидермальный фактор роста, ИФР-1, прогестины и эстрогены). Повышенной продукции *эстрогенов* при юношеской гинекомастии не наблюдается.

По-видимому, это местная эндокринопатия с повышенной чувствительностью клеток органа-мишени (молочных желез) к ростовым факторам — цитокинам.

Считают, что дело в андроген-эстрогенном дисбалансе, смещенном в сторону *эстрогенов*. Роль играют *гонадотропные гормоны гипофиза*, так как при гинекомастии нередко обнаруживается *фоллитропинемия*.

По современным представлениям, в патогенезе истинной пубертатной гинекомастии определенную роль играет гиперпролактинемия (Матковская А.Н. с соавт., 1980).

*Половой диморфизм* в развитии зачатка молочных желез прямо не зависит от набора половых хромосом в клетках железы, он является следствием различной чувствительности к гормональным влияниям.

Различают две различные гистологические формы гинекомастии: пролиферация молочных протоков с образованием долек (паренхиматозная трансформация) и пролиферация интерлобулярной и парадуктальной ткани с разрастанием соединительной ткани и отложением жира (интерстициальная трансформация). По-видимому, первая является следствием воздействием *эстрогенов*, а также *тестостерона* и *прогестерона*. *Пролактин* играет при этом лишь перmissive роль. Интерстициальная трансформация, напротив, связывается с избыточным воздействием пролактина, а также наблюдается при гинекомастии неясного генеза.

**Клиника.** Для юношей гинекомастия — это источник беспокойства и большая психическая травма: вместо возмужания, он феминизируется. Асимметрия увеличения может оказаться косметически весьма резкой. Кроме того, зачатки грудных желез иногда становятся довольно-таки болезненными.

Подростки скрывают гинекомастию всеми способами, уклоняются от занятий спортом, плаванием, не играют со сверстниками. Так как это преходящее явление, то его нередко удастся скрыть от окружающих.

Кожа в области молочных желез обычно нормальная. Сосок почти всегда увеличен, ареола пигментирована и расширена. Может быть небольшое втяжение соска. Вес молочной железы может достигать 160 г.

Эпителий протоков находится в состоянии гиперплазии. В соске обнаруживается большое количество гладкомышечных волокон.

У юношей могут наблюдаться и другие признаки феминизации: гермафродитизм, недоразвитие гонад, крипторхизм, гипоспадия, атрофия яичек.

**Классификация.** Гинекомастия может быть физиологической и патологической. Этиологически различают истинную юношескую, идиопатическую, лекарственную, семейную, симптоматическую и ложную гинекомастию. Ложной или псевдогинекомастией называют увеличение молочных желез вследствие разрастания в них жировой клетчатки или вследствие опухоли.

Различают также двустороннюю (симметричную или асимметричную) и одностороннюю гинекомастию.

**Прогноз.** При одновременном развитии ожирения распределение жира может быть таким, что в дальнейшем остается выраженная «жировая молочная железа».

При гинекомастии обычно наблюдается весьма бурное созревание подростков.

Пубертатная гинекомастия — явление преходящее, подвергается обратному развитию в течение 6-12 месяцев, длится не более 2 лет, но может задержаться на годы. Так, у 27 % подростков гинекомастия сохраняется на протяжении 2 лет, а у 7,7 % подростков — на протяжении 3 лет.

Операцию с учетом большой психической травмы подростка не следует откладывать надолго.

Следует обратить внимание на узловую форму гинекомастии, на фоне которой чаще возникают опухоли, хотя вопрос о том, является ли гинекомастия предраковым состоянием — спорен.

**Дифференциальная диагностика.** Гинекомастию необходимо отличать от рака, аденофибром, аденом, кистозной мастопатии.

Мастит юношей тесно связан с ранней стадией гинекомастии, которая в большинстве случаев проходит при наступлении полового созревания.

Идиопатическая гинекомастия встречается у детей и в допубертаном периоде без признаков соматических и эндокринных отклонений. Но она бывает редко.

Лекарственная гинекомастия может развиваться у подростков, занимающихся бодибилдингом, наращива-

нием мышечной массы и злоупотребляющих анаболическими (регаболил).

Может возникать ятрогенная гинекомастия. Так, увеличение молочных желез могут вызвать экзогенные половые гормоны как мужские, так и женские, препараты наперстянки, фенотиазиды, метилдопа, резерпин и другие алкалоиды раувольфии, противотуберкулезные производные *ГИНК* (при длительных курсах терапии), спиронолактон и др. У девушек гинекомастию могут вызвать противозачаточные средства (нагрубание молочных желез).

Ложная гинекомастия (*псевдогинекомастия*) — часто сводится к увеличению количества жировой клетчатки при очень умеренной или отсутствующей железистой гиперплазии. Она устанавливается при пальпации: жировая ткань мягче железистой.

**Диагностика.** Если гинекомастия с возрастом не уменьшается, а увеличивается, то требуется специальное обследование.

Подростки с гинекомастией должны быть проконсультированы у специалиста-маммолога с подробным специальным обследованием при наличии показаний. В сомнительных случаях используют маммографию. Вопрос о биопсии подозрительных участков ткани молочной железы у мальчиков решается проще, чем у девушек.

Если у подростка одновременно есть признаки неполной маскулинизации, то необходимо заподозрить либо нарушение продукции *тестостерона*, либо резистентность к *андрогенам*. Если обнаруживается увеличение одного яичка, то необходимо исключить тестикулярное новообразование (Лоу Л., Вонг К., 1999).

**Лечение.** Особенно успокаивает подростка с ювенильной гинекомастией сообщение отца о том, что у него «тоже было такое, но вскоре прошло». При пубертатной транзиторной гинекомастии медикаментозное лечение проводить не следует.

Если юношеская гинекомастия длится дольше, чем 2 года, то может понадобиться хирургическое лечение (МакДермотт М.Т., 2001). Если размеры молочных желез более 3,5 см в диаметре, то также требуется лечение. В таких случаях можно попытаться лечить гинекомастию *парлоделом*. Можно также лечить *кломифеном*, *кломифенцитратом*. Используют в лечении такие препараты, как *даназол* (*данатрол*). Появились сообщения о положительном эффекте *дигидротестостерона* (*андростанолон*) в виде накожных апплика-

ции, в том числе — в опытах на животных, но пока как лекарство он труднодоступен.

Если же увеличение молочных желез создает выраженный косметический дефект и приносит подростку большие переживания, насмешки сверстников, то можно прибегнуть к косметическим операциям.

При патологической гинекомастии лечение — этиотропное.

Мужские половые гормоны сейчас не употребляют, так как они сами могут вызывать гинекомастию. Однако уменьшать размеры молочных желез способно внутримышечное введение *тестостерона*, хотя эффект непредсказуем, так как *тестостерон* повышает активность ароматазы и усиливает его конверсию в женский половой гормон — *эстрадиол*.

Положительный эффект может дать ношение тугого лифобразной повязки.

**Диспансеризация.** Больной гинекомастией нуждается в диспансерном наблюдении и даже в обследовании в условиях стационара.

Повторная консультация специалиста должна быть через 2 года. Больные с узловой формой гинекомастии должны находиться под диспансерным наблюдением.

Важным является снижение массы тела подростков (МакДермотт М.Т., 2001), так как уменьшение жировой ткани сопровождается и уменьшением железистой ткани молочных желез.

**Вопросы экспертизы.** При пубертатной гинекомастии экспертные вопросы возникают, как правило, у юношей. Юноши с пубертатной гинекомастией относятся во 2-ю группу здоровья.

Юношам с косметически выраженной пубертатной гинекомастией и в случаях задержки ее обратного развития дается отсрочка от призыва на военную службу, но только после тщательного клинического обследования в эндокринологическом стационаре.

Подростки с гинекомастией, вызванной феминизирующими опухолями различной локализации, даже при успешном оперативном лечении нуждаются в постоянном диспансерном наблюдении, призыву в армию не подлежат, с военного учета снимаются и в военные учебные заведения не принимаются.

При идиопатической и при ложной гинекомастиях в случаях успешных косметических операций юноши могут призываться на военную службу на общих основаниях. Вопрос о приеме таких подростков в военные учебные заведения решается индивидуально.

# ПРИЛОЖЕНИЯ

1. Нормальные концентрации гормонов, их метаболитов и некоторых биохимических показателей в крови и в моче здоровых лиц (Тиц Н.У., 1997; Лавин И., 1999)

Показатель		В о з р а с т			
		10- 15 лет		Взрослые	
		В единицах СИ	В традиционных единицах	В единицах СИ	В традиционных единицах
<b>КРОВЬ:</b>					
Адреналин	лежа (30 мин)	109-628 пМ/л	20-115 пг/мл	109-529 пМ/л	20-97 пг/мл
	стоя (30 мин)	<4914пМ/л	< 900 пг/мл	109-595 пМ/л	20-109 пг/мл
Адренокортикотропный гормон (АКТГ)		1,3-16,7пМ/л	6-76 пг/мл	< 26 пМ/л	< 120 пг/мл
Альдостерон	лежа (30 мин)	0,06-061 нМ/л	2-22 нг/дл	0,08-0,44 нМ/л	3-16 нг/дл
	стоя (30 мин)	0,11-1,33 нМ/л	4-48 нг/дл	0,19-0,83 нМ/л	7-30 нг/дл
Антидиуретический гормон (АДГ)		1-13,3 нг/л	1-13,3 пг/мл	1-13,3 нг/л	1-13,3 пг/мл
Глюкагон		0-148 нг/л	0-148 пг/мл	20-100 нг/л	20-100 пг/мл
Глюкоза		3,3-5,6 ммМ/л	60-100 мг/дл	4,6-6,4 ммМ/л	82-115 мг/дл
Гормон роста (СТГ), соматотропный гормон	муж.	0-4 нг/мл	0-4 мкг/л	0-264 пМ/л	0-6 нг/мл
	жен.	0-18 нг/мл	0-18 мкг/л	0-440 пМ/л	0-10 нг/мл
Дофамин (не зависит от полож. тела)		< 882 пМ/л	< 136 пг/мл	0-196 нМ/л	0-30 пг/мл
Инсулин		< 69 пМ/л	< 10 мкЕд/мл	<243пМ/л	< 35 мкЕд/мл
Калий		3,4-4,7 ммМ/л	3,4-4,7 мэкв/л	3,5-5,1 ммМ/л	3,5-5,1 мэкв/л
Кальций	общий	2,10-2,55 ммМ/л	8,4-10,2 мг/дл	2,15-2,50 ммМ/л	8,6-10,0 мг/дл
	ионизирован.	1,20-1,38 ммМ/л	4,8-5,52 мг/дл	1,16-1,32 ммМ/л	4,64-5,28 мг/дл
Кортизол общий	8.00 (натощак)	83-580 нМ/л	3-21 мкг/дл	138-635 нМ/л	5-23 мкг/дл
	12.00-20.00	138-410 нМ/л	5-15 мкг/дл	83-441 нМ/л	3-16 мкг/дл
Кортикостерон	8.00 (натощак)	4-54 нМ/л	136-1860 нг/дл	4-24 нМ/л	130-820 нг/дл
	16.00	2-18 нМ/л	70-620 нг/дл	2-6 нМ/л	60-220 нг/дл
Натрий		136-146 ммМ/л	136-146 мэкв/л	136-146 ммМ/л	136-146 мэкв/л
Норадреналин	лежа (30 мин)	0,89-2,36 нМ/л	200-420 пг/мл	0,74-1,83 нМ/л	125-310 пг/мл
Паратгормон (ПТГ)	С-концевой	51-217 нг/л	51-217 пг/мл	50-330 нг/л	50-330 пг/мл
	N-концевой	14-21 нг/л	14-21 пг/мл	8-24 нг/л	8-24 пг/мл
Серотонин		0,28-,14мкМ/л	50-200 нг/мл	0,28-1,14 мкМ/л	50-200 нг/мл
С-пептид		0,26-0,63 нМ/л	0,78-1,89нг/мл	0,26-0,63 нМ/л	0,78-1,89нг/мл
Тирокальцитонин, кальцитонин		< 70 нг/л	< 70 пг/мл	< 150 нг/л	< 150 пг/мл
Тироксин (Т <sub>4</sub> ), тетраiodтиронин	общий (ТТ <sub>4</sub> )	72-151 нМ/л	5,6-11,7 мкг/дл	65-138 нМ/л	5,0-10,7 мкг/дл
	свобод. (FT <sub>4</sub> )	10-26 нМ/л	0,8-2,0 нг/дл	10-35 нМ/л	0,8-2,7 нг/дл
Тиротропный гормон (ТТГ), тиротропин		0,7-6,4 мЕд/л	0,7-6,4мкЕд/мл	0,4-4,2 мЕд/л	0,4-4,2мкЕд/мл
Трийодтиронин (Т <sub>3</sub> ), лиотиронин	общий (ТТ <sub>3</sub> )	1,26-3,28 нМ/л	82-213 нг/дл	1,08-3,14 нМ/л	70-204 нг/дл
	свобод. (FT <sub>3</sub> )	4,0-7,4 пМ/л	260-480 пг/дл	4,0-7,4 пМ/л	260-480 пг/дл
Фосфор неорганический		1,45-1,78 ммМ/л	4,5-5,5 мг/дл	0,87-1,45 ммМ/л	2,7-4,5 мг/дл
Холестерин общий	муж.	3,08-5,23 ммМ/л	119-202 мг/дл	3,44-6,32 ммМ/л	133-244 мг/дл
	жен.	3,21-5,20 ммМ/л	124-201 мг/дл	3,32-5,75 ммМ/л	128-222 мг/дл
<b>МОЧА:</b>					
Адреналин		3-109 нМ/сут	0,5-20мкг/сут	0-122 нМ/сут	0-22,4 мкг/сут
Ванилилминдальная кислота (ВМК)		< 25 мкМ/сут	< 5,0 мг/сут	11 -38 мкМ/сут	2,1-7,6 мг/сут
17-кетостероиды (17-КС)	муж.	10-45 мкМ/сут	3-13 мг/сут	35-87 мкМ/сут	10-25 мг/сут
	жен.	8-28 мкМ/сут	2-8 мг/сут	21-49 мкМ/сут	6-14 мг/сут
Норадреналин		89-473 нМ/сут	15-80 мкг/сут	72-505 нМ/сут	12,1-5,5кг/сут
17-оксикортикостероиды (17-ОКС)	муж.	2,8-15,5мкМ/сут	1,0-5,6 мг/сут	8,3-27,6 мкМ/сут	3,0-10,0 мг/сут
	жен.	2,8-15,5мкМ/сут	1,0-5,6 мг/сут	5,5-22,1 мкМ/сут	2,0-8,0 мг/сут



## 2. Половая формула

В половой формуле используют общепринятые сокращения:

*P* (от *pubis* — лобок) — оволосение лобка;

*Ax* (от *axilla* — подмышка) — оволосение подмышечных впадин; *F* (от *facies* — лицо) — оволосение лица;

*C* (от *cartillago* — хрящ) — рост щитовидного хряща (кадыка), изменение строения гортани; *V* (от *vox* — голос) — мутация голоса;

*Ma* (от *mamma* — молочная железа) — рост молочных желез;

*Me* (от *menses* — месячные) — возраст наступления менархе и характеристика регулярности овариально-менструального цикла.

### Оценка вторичных половых признаков у юношей

Оволосение лобка и подмышечных областей:

*Ax<sub>0</sub>P<sub>0</sub>* — отсутствие волос на лобке и подмышками;

*Ax<sub>1</sub>P<sub>1</sub>* — единичные волосы;

*Ax<sub>2</sub>P<sub>2</sub>* — редкие волосы на небольшом участке;

*Ax<sub>3</sub>P<sub>3</sub>* — волосы прямые, занимают всю подмышечную впадину и неравномерно распределены по поверхности лобка;

*Ax<sub>4</sub>P<sub>4</sub>* — густые выющиеся волосы, распространяющиеся на внутреннюю поверхность бедер и в направлении к пупку;

*Ax<sub>5</sub>P<sub>5</sub>* — густые выющиеся волосы по всей поверхности подмышечной впадины и по всей поверхности лобка в виде треугольника.

### Оволосение лица:

*F<sub>0</sub>* — отсутствие волос на лице;

*F<sub>1</sub>* — легкий пушок над верхней губой;

*F<sub>2</sub>* — появление единичных волос на подбородке.

### Рост щитовидного хряща:

*C<sub>0</sub>* — рост щитовидного хряща не начинался;

*C<sub>1</sub>* — щитовидный хрящ не виден, но определяется при пальпации передней области шеи;

*C<sub>2</sub>* — щитовидный хрящ (кадык) виден на глаз.

### Мутация голоса:

*V<sub>0</sub>* — детский голос;

*V<sub>1</sub>* — мутация (ломка) голоса;

*V<sub>2</sub>* — установившийся мужской голос.

## 3. Последовательность развития вторичных половых признаков у юношей (по В.П. Медведеву и А.М. Куликову, 1999):

— начало увеличения яичек — в 11-12 лет;

— начало оволосения лобка — в 12-13 лет;

— начало заметного роста пениса — в 12-13 лет;

— мутация голоса — в 13-14 лет;

— начало подмышечного оволосения — в 14 лет;

— поллюции — в 14-15 лет;

— начало оволосения лица — в 14-16 лет.

#### 4. Стадии полового развития у девушек и юношей (по Дж. М. Таннеру, 1979)

Стадия	Девушки	Юноши
I	Молочные железы не развиты, соски приподняты. Половое оволосение отсутствует.	Пенис, яички, мошонка - детские. Половое оволосение отсутствует.
II	Молочные железы набухают, растут ареолы. Редкие, длинные, слабо пигментированные волосы.	Растут яички и мошонка, кожа мошонки краснеет. Редкие, длинные, слабо пигментированные волосы.
III	Дальнейший рост молочных желез и ареол. Волосы темнеют, грубеют, распространяются за лонное сочленение.	Дальнейший рост яичек, мошонки и пениса. Волосы темнеют, грубеют, распространяются за лонное сочленение.
IV	Ареола и сосок выступают над контуром молочной железы. Половое оволосение по женскому типу, но не на всей области лобка.	Продолжается рост мошонки и яичек. Пенис растет в основном диаметре. Половое оволосение по мужскому типу, но не на всей области лобка.
V	Молочные железы, как у взрослой женщины, ареола не выступает над железой. Волосы покрывают всю область лобка.	Наружные гениталии, как у взрослого мужчины. Волосы покрывают всю область лобка.

#### 5. Оценка вторичных половых признаков у девушек

##### Оволосение лобка и подмышечных областей:

$Ax_0P_0$  — отсутствие волос на лобке и подмышками;

$Ax_1P_1$  — единичные волосы;

$Ax_2P_2$  — редкие прямые волосы в центральных участках лобка и подмышечных впадин;

$Ax_3P_3$  — густые вьющиеся волосы по всей подмышечной впадине на всем треугольнике лобка;

$Ax_4P_4$  — оволосение по взрослому типу.

##### Характеристика менструальной функции:

$Me_0$  — отсутствие менструаций;

$Me_1$  — неустановившийся менструальный цикл;

$Me_2$  — регулярный менструальный цикл.

##### Развитие молочных желез:

$Ma_0$  — молочные железы не выступают над грудной клеткой;

$Ma_1$  — ареола с соском образует единый конус, выступающий над поверхностью грудной клетки;  $Ma_2$

— ареола больших размеров, сосок невелик, железа увеличена на ограниченном участке (стадия бутона);  $Ma_3$  — полное развитие молочной железы, но сосок не дифференцирован от ареолы;  $Ma_4$  —

молочная железа взрослой женщины, сосок выступает над ареолой.

#### 6. Последовательность полового созревания у девушек (по

В.П. Медведеву и А.М. Куликову, 1999):

- гиперемия и пигментация ареолы, рост костей таза — в 9-10 лет;
- рост молочных желез, начало оволосения лобка — в 10-11 лет;
- рост внутренних и наружных гениталий, дальнейший рост молочных желез, начало подмышечного оволосения — в 10-12 лет;
- пигментация сосков, появление менструаций - в 12-13 лет;
- овуляция - в 13-14 лет;
- понижение тембра голоса, вульгарные угри — в 14-15 лет;
- прекращение роста скелета — в 16-17 лет.

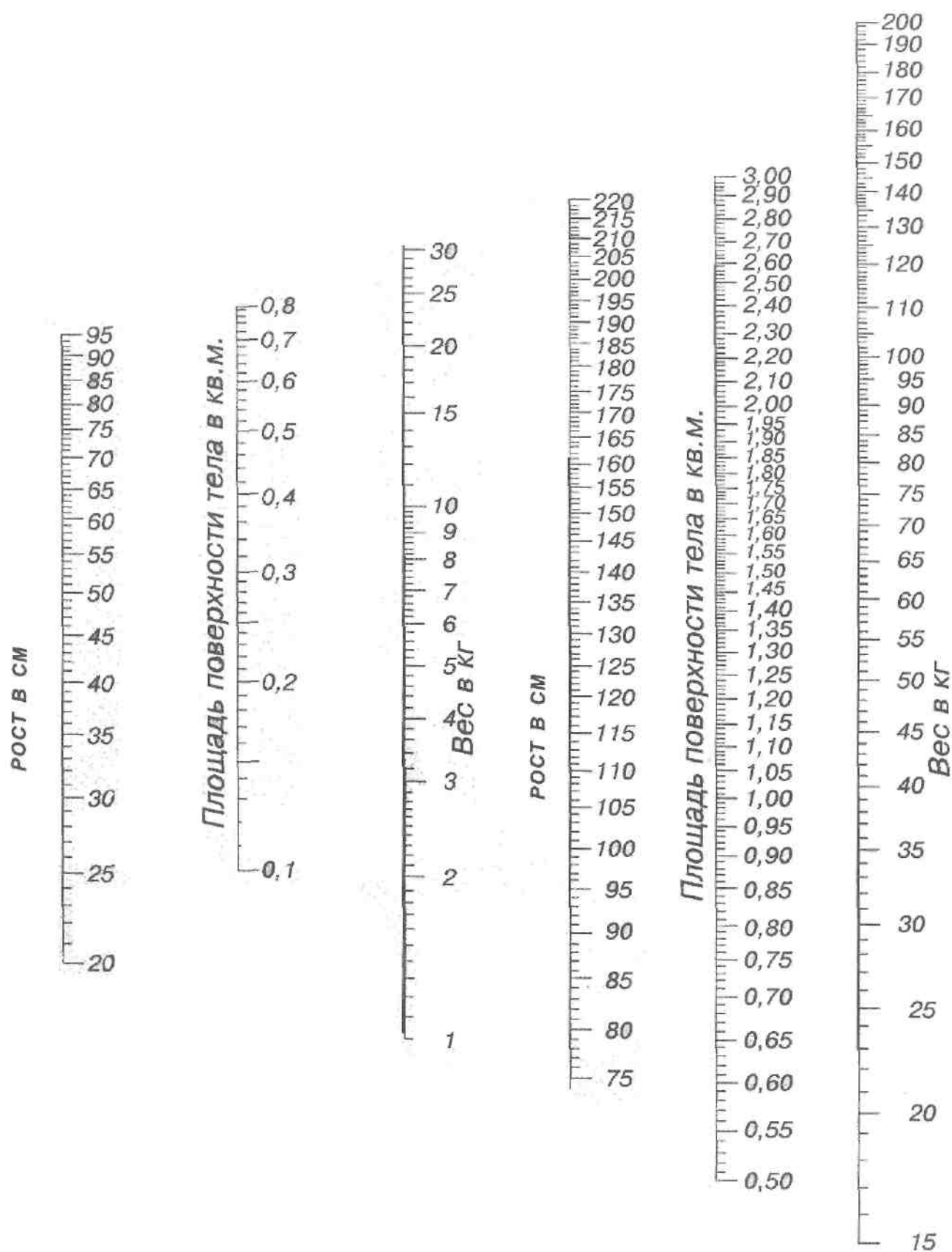
**7. Динамика показателей гонадотропных и половых гормонов в сыворотке крови здоровых лиц мужского пола в процессе полового развития (по Н.У. Тицу, 1997)**

Гормоны	Единицы измерений	Дети 8-10 лет	Стадии полового развития {по Дж.М. Таннеру, 1979}					Взрослые мужчины
			I	II	III	IV	V	
Дегидроэп иандростерон своб. (ДЭА)	нг/100 мл	31-345 сред.=156	31-345 сред.=156	110-495 сред.=300	170-585 сред.=390	160-640 сред.=395	250-900 сред.=505	180-1250
	нмоль/л	1,1-12,0 сред.=5,4	1,1-12,0 сред.=5,4	3,8-17,2 сред.=10,4	5,9-20,3 сред.=13,5	5,5-22,2 сред.=13,7	8,7-31,2 сред.=17,5	6,2-43,3
Лютеинизирующий гормон (ЛГ)	мМЕд/мл	0,04-3,6	0,04-3,6	0,04-3,6	0,56-6,3	0,56-7,8	0,56-7,8	1,24-7,8
	МЕд/л	0,04-3,6	0,04-3,6	0,04-3,6	0,56-6,3	0,56-7,8	0,56-7,8	1,24-7,8
Прогестерон (ПГ)	нг/100 мл	7-52	< 10-33	< 10-33	< 10-48	< 10-108	21-82	13-97
	нмоль/л	0,2-1,7	< 0,3-1,0	< 0,3-1,0	< 0,3-1,5	< 0,3-3,4	0,7-2,6	0,4-3,1
Пролактин (ПРЛ)	нг/мл	<10	<10	<6,1	<6,1	2,8-11,0	2,8-11,0	3-14,7
	мкг/л	<10	<10	<6,1	<6,1	2,8-11,0	2,8-11,0	3,0-14,7
Тестостерон общий (Т)	нг/100 мл	3-30	2-23	5-70	15-280	105-545	265-800	280-1100
	нмоль/л	0,1-1,04	0,07-0,80	0,17-2,43	0,52-9,72	3,64-18,9	9,19-27,8	0,52-38,17
Фолликулостимулирующий (ФСГ)	МЕд/мл	0,3-4,6	0,30-4,6	0,30-4,6	1,24-15,4	1,24-15,4	1,53-6,8	1,42-15,4
Эстрадиол свободный (Е2)	пг/мл	<15	3-15	3-10	5-15	3-40	15-45	10-55
	пмоль/л	<55	11-55	11-37	18-55	11-147	55-165	37-184

**8. Динамика показателей гонадотропных и половых гормонов в сыворотке крови здоровых лиц женского пола в процессе полового развития (по Н.У. Тицу, 1997)**

Гормоны	Единицы измерений	Дети 8-10 лет	Стадий полового развития (по Дж. М. Таннэру, 1979)					Взрослые женщины	
			I	II	III	IV	V	фолл. фаза	лют. фаза
Дегидроэп иандростерон своб. (ДЭА)	нг/ЮОмл	31-345 сред.=156	31-345 сред.=156	150-570 сред.=330	200-600 сред.=385	200-780 сред.=430	215-850 сред.=540	139-980	139-980
	нмоль/л	1,1-12,0 сред.=5,4	1,1-12,0 сред.=5,4	5,2-19,8 сред.=11,4	6,9-20,8 сред.=13,3	6,9-27,0 сред.=14,9	7,5-29,5 сред.=18,7	4,5-34,0	4,5-34,0
Лютеинизирующий гормон (ЛГ)	мМЕд/мл	0,03-3,9	0,03-3,0	0,10-4,1	0,20-9,1	0,50-15,0	0,50-15,0	1,68-15,0	0,61-16,3
	МЕд/л	0,03-3,9	0,03-3,0	0,10-4,1	0,20-9,1	0,50-15,0	0,50-15,0	1,68-15,0	0,61-16,3
Прогестерон (ПГ)	нг/ЮОмл	7-52	< 10-33	< 10-55	< 10-450	<10-1300	10-950	15,0-70,0	200-2500
	нмоль/л	0,2-1,7	< 0,3-1,0	< 10-55	< 0,3-14,3	<0,3-41,3	0,3-30,2	0,50-2,20	6,40-79,5
Пролактин (ПРЛ)	нг/мл	<10	3,6-12	2,6-18	2,6-18	3,2-20	3,8-23,2	3,8-23,2	3,8-23,2
	мкг/л	<10	3,6-12	2,6-18	2,6-18	3,2-20	3,8-23,2	3,8-23,2	3,8-23,2
Тестостерон общий (Т)	нг/ЮОмл	2-20	2-10	5-30	10-30	15-40	10-40	15,0-70,0	15,0-70,0
	нмоль/л	0,07-0,69	0,07-0,35	0,17-1,04	0,35-1,04	0,52-1,39	0,35-1,39	0,52-2,43	0,52-2,43
Фолликулостимулирующий (ФСГ)	МЕд/мл	0,68-6,7	0,68-6,7	0,68-6,7	1,0-7,4	1,0-7,4	1,0-9,2	1,37-9,9	1,09-9,2
Эстрадиол свободный (Е2)	пг/мл	<15	5-10	5-115	5-180	25-345	25-410	20,0-50,0	30,0-450
	пмоль/л	<55	18-37	18-422	18-661	92-1266	92-1505	73,0-551	110-1652

9. Номограмма для вычисления площади поверхности тела по росту и весу  
(по Граффорду, Терри и Рурку).



10. Сроки окостенения кисти у детей и подростков (по Д.Г. Рохлину, 1931).



А—кисть 4-месячного ребенка, видны точки окостенения (головчатая и крючковатая).

Б—кисть 14-месячного ребенка, видна точка окостенения в дистальном эпифизе лучевой кости.

В — кисть 3-летнего ребенка, имеются точки окостенения в дистальном эпифизе лучевой кости, в эпифизах фаланг и пястных костей, а также в трехгранной кости.

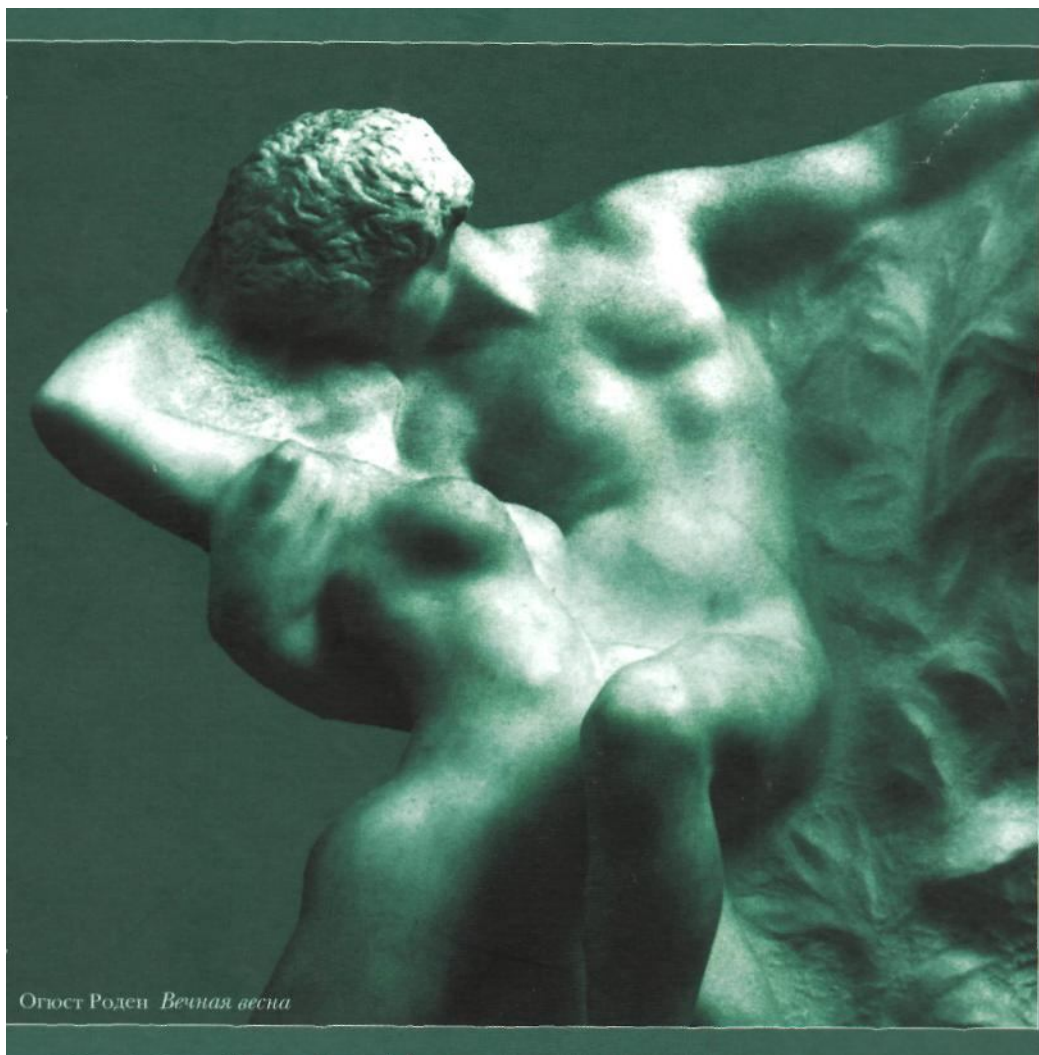
Г — кисть 4-летнего ребенка, имеется точка окостенения в полулунной кости.

Д— кисть 6-летнего ребенка, имеются точки окостенения в большой и малой многоугольных костях и в ладьевидной кости.

Е—кисть 11 -летней девочки, имеется точка окостенения в гороховидной кости

11. Содержание соматомедина С в мкг/л в сыворотке крови в различные возрастные периоды (по Р. Л. Хинтцу, 1994)

Возраст, лет	7-8	9-10	11-12	13-14	15-16	17-18
Юноши/мальчики	157-385	136-308	180-440	220-616	200-836	286-627
Девушки/девочки	125-396	123-330	191-462	286-660	242-660	240-506



Огюст Роден *Вечная весна*