

А. В. Древаль

Эндокринные синдромы и болезни

Руководство для врачей

Москва
2020

Александр Древаль

**Эндокринные синдромы и
болезни. Руководство для врачей**

«Aegitas»

2020

УДК 616
ББК 53.4

Древаль А. В.

Эндокринные синдромы и болезни. Руководство для врачей /
А. В. Древаль — «Aegitas», 2020

ISBN 978-0-36940-352-0

В пособии представлены общие принципы диагностики болезней, которые в учебной литературе до сих пор подробно не разбирались. В книге даются алгоритмы выбора диагностических гипотез, разъясняются основные понятия, неоднозначно трактуемые в медицинской литературе. Пособие облегчит студентам старших курсов медицинских вузов, клиническим ординаторам и начинающим врачам усвоение фундаментальных принципов дифференциальной диагностики. Книга поможет им стать отличными специалистами с высокой общеклинической культурой и эффективно применить знания в реальной клинической практике.

УДК 616
ББК 53.4

ISBN 978-0-36940-352-0

© Древаль А. В., 2020
© Aegitas, 2020

Содержание

Список сокращений и условных обозначений	6
Предисловие	8
Часть I	10
Глава 1	10
Глава 2	16
2.1. Доказательство в медицине	16
2.2. Доказательная медицина	16
2.3. Доказательная медицинская практика	28
2.4. Диагностический признак/критерий и доказательная медицина	30
2.5. Специфический признак/критерий и доказательная медицина	31
2.6. Медицинская логика и доказательная медицина	32
Часть II	33
Глава 3	33
3.1. Гормоны и эндокринные железы	33
3.1.1. Определение гормона	33
3.1.2. Определение эндокринной железы	34
3.1.3. Природа и функции гормонов	36
3.1.4. Синтез, хранение и секреция гормонов	36
3.1.5. Транспорт и элиминация гормонов	37
3.1.6. Гормональные рецепторы	37
Глава 4	40
4.1. Аутокринное, паракринное и эндокринное саморегулирование	40
4.2. Биоритмы	40
4.3. Принципы прямой и обратной связи	41
Глава 5	43
5.1. Причины эндокринопатий	43
5.2. Одноуровневая (автономная) регуляция	43
5.3. Двухуровневая регуляция	44
5.3.1. Гипосекреция	44
5.3.2. Гиперсекреция	46
5.4. Трёхуровневая регуляция	47
5.5. Эктопическая регуляция	49
Часть III	51
Глава 6	51
6.1. Особенности обследования больного эндокринологом	51
6.1.1. Общие принципы	51
6.1.2. Опрос и осмотр пациента с эндокринной болезнью	52
6.2. Типичные ошибки лабораторной диагностики эндокринопатии	53
6.3. Интерпретация результатов обследования двухуровневой эндокринной регуляции	55

6.4. Различие в диагностике эндокринных синдромов и болезней	56
6.5. Особенности лечения эндокринных синдромов	60
Раздел 1	62
Глава 7	63
7.1. Методы исследования гипофиза	63
7.1.1. Визуализация гипофиза	63
7.1.2. Нормальные уровни гормонов аденогипофиза в крови	67
7.2. Нарушение секреции гормонов аденогипофиза	68
7.2.1. Нарушение секреции адренокортикотропного гормона	68
7.2.2. Нарушение секреции гонадотропинов	69
7.2.3. Нарушение секреции тиреотропного гормона	69
7.2.4. Нарушение секреции пролактина	69
7.2.5. Нарушение секреции соматотропного гормона	74
7.3. Нарушение секреции гормонов нейрогоипофиза	90
7.3.1. Сниженная секреция или действие антидиуретического гормона (несахарный диабет)	90
7.3.1.1. Причины	90
7.3.1.2. Симптомы	90
7.3.1.3. Биохимия крови и мочи	91
7.3.1.4. Патогенез симптомов и признаков	91
7.3.1.5. Сопутствующие состояния, болезни и осложнения	91
7.3.2. Гиперсекреция антидиуретического гормона (синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона)	92
7.3.2.2. Симптомы	93
7.3.2.3. Биохимия крови и мочи	94
7.3.2.4. Патогенез симптомов и признаков	95
7.3.2.5. Диагностика и дифференциальная диагностика	96
7.3.2.6. Сопутствующие состояния, болезни и осложнения	98
7.3.2.7. Лечение	98
Глава 8	99
8.1. Методы исследования	99
8.1.1. Лабораторные и инструментальные методы	99
Конец ознакомительного фрагмента.	100

Александр Древаль

Эндокринные синдромы и болезни. Руководство для врачей

Список сокращений и условных обозначений

- ♠ – торговое название лекарственного средства
- ✕ – лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации
- АД – артериальное давление
- АДГ – антидиуретический гормон
- АКТГ – адренокортикотропный гормон
- ВГН – врождённая гиперплазия надпочечников
- ВИП – вазоактивный интестинальный пептид
- ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон
- ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны
- ГТФаза – гуанозинтрифосфатаза
- ДГТ – дигидротестостерон
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ДТЗ – диффузный токсический зоб
- ДЭАС – дегидроэпиандростерон сульфат
- ИРФ-1 – инсулиноподобный ростовой фактор-1
- КРГ – кортикотропин-рилизинг-гормон
- КТ – компьютерная томография
- ЛГ – лютеинизирующий гормон
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МЭН-1 – синдром множественных эндокринных новообразований (опухолей) 1-го типа
- МЭН-2 – синдром множественных эндокринных новообразований (опухолей) 2-го типа
- НД – несахарный диабет
- ПТГ – паратгормон
- ПТТГ – пероральный тест толерантности к глюкозе
- РЙПФ – радиоiod-поглотительная функция щитовидной железы
- РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
- РНК – рибонуклеиновая кислота
- СНАДГ – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона
- СПИД – синдром приобретённого иммунодефицита
- СТ₄ – свободный тироксин
- СТГ – соматотропный гормон
- СТГ-РГ – соматотропин-рилизинг-гормон
- Т₃ – трийодтиронин
- Т₄ – тироксин
- ТПО – тиреоидная пероксидаза
- ТРГ – тиреотропин-рилизинг-гормон
- ТТГ – тиреотропный гормон
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
- ХГЧ – хорионический гонадотропин человека

ХПН – хроническая почечная недостаточность

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

ЦНС – центральная нервная система

ЭКГ – электрокардиография

DEXA (от англ. Dual Energy X-ray Absorptiometry) – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

pH – водородный показатель

Предисловие

Информационная база руководства – материалы, представленные в Интернете на профессиональных медицинских сайтах (в частности, www.diagnosispro.org, www.rightdiagnosis.com и др.) и следующих специализированных эндокринологических сайтах.

- Клинические руководства Американской ассоциации клинических эндокринологов: www.aace.com/publications/guidelines.

- Специализированный сайт с регулярным обновлением информации по эндокринологии: www.endotext.org. Информационный ресурс этого сайта поддерживают эндокринологи всего мира, и в связи с этим он представляет собой подобие хорошо известной интернет-энциклопедии «Википедии», но исключительно для эндокринологов.

- Образовательный портал с обширной слайдотекой, часть которого специально посвящена эндокринологии и диабетологии: www.medscape.com/diabetes-endocrinology.

- Сайт поддержки последипломного врачебного образования: www.uptodate.com/home. Введение любого вопроса в строку поиска этого сайта выведет вас на нужный ответ.

Из Интернета бесплатно можно загрузить ряд электронных книг по эндокринологии со следующих сайтов:

- www.freebookcentre.net – вы можете через раздел «Медицина» выйти на книги по эндокринологии;

- www.e-booksdirectory.com, на котором вы можете найти электронные книги исключительно по эндокринологии и метаболизму;

- <http://www.intechopen.com/subjects/endocrinology-and-metabolism> – тоже размещены книги по эндокринологии и метаболизму;

- известное руководство по эндокринологии Вильямса вы можете загрузить из Интернета бесплатно: www.ebook3000.com/dictionary/Williams-Textbook-of-Endocrinology_81222.html.

Особо следует обратить внимание на замечательный образовательный сайт www.medscape.org, цель которого – обеспечение непрерывного последипломного медицинского самостоятельного обучения. Регистрация на этом сайте с указанием специальности (эндокринология, кардиология и т. п.) позволяет регулярно и бесплатно получать по электронной почте обучающую информацию по специальности. В руководстве указаны ссылки на такие обучающие лекции по эндокринологии этого сайта. Однако нужно иметь в виду, что после прочтения лекционного материала сайта необходимо ответить на контрольные вопросы по теме лекции. Если ответы корректны, то посетителю сайта начисляют «кредиты» (баллы). Если баллов у пользователя сайта нет, то допуск к самым свежим и интересным материалам блокируют до тех пор, пока «на счету» пользователя не наберётся хотя бы один балл. К сожалению, информация на сайте доступна только тем, кто владеет английским языком, так как русскоязычная версия отсутствует. И в целом, в русскоязычном Интернете пока отсутствуют интернет-ресурсы для врачей-эндокринологов, сопоставимые по качеству с англоязычными.

Использование в книге доказательных материалов и медицинской логики в алгоритмах принятия решений может служить определённой гарантией того, что представленные суждения обеспечивают максимально возможное на в настоящее время качество лечебно-диагностической помощи.

И несколько слов относительно ссылок на использованную в написании книги научную литературу. Роль таких ссылок вытекает из основной цели написания книги. В нашем случае – дать врачу оптимальный объем медицинской информации, который позволил бы ему при-

нимать оправданные решения относительно обследования и лечения больного с эндокринной болезнью. Следовательно, в книгу обычно включают не всю возможную информацию относительно какой-либо болезни, её диагностики и лечения, а лишь необходимую с точки зрения автора. Но некоторым читателям этой информации может оказаться недостаточно. Для них и указываются так называемые первоисточники, из которых они могут пополнить недостающие знания. Однако проблема состоит в получении необходимой статьи или книги, на которую ссылается автор. Ранее эту задачу выполняли только медицинские библиотеки, которые массово приобретали журналы и книги, а читателю оставалось её посетить и заказать необходимую литературу. Вместе с тем такие библиотеки есть только в крупных городах, да и в них существует далеко не полный перечень издаваемой в мире литературы. Теперь появился Интернет, в котором, как говорят, «есть всё». Хотя, к сожалению, не для всех. Что касается доступа к интернету, то в подавляющем большинстве случаев в России эта проблема решена, особенно в образовательных учреждениях. И в нём действительно можно найти практически любую статью или книгу.

С учётом сказанного выше во многих случаях в руководстве вместо литературных первоисточников указаны интернет-адреса, по которым можно выйти на интернет-ресурсы с обстоятельно представленной информацией по теме (обычно – методам исследования, лечения и проявлениям болезни) и интернет-ссылками на первоисточники (статьи и книги). Однако в отличие от печатных изданий виртуальные интернет-ресурсы часто менее «живучи», и ссылка, работающая сегодня, завтра может исчезнуть навсегда. По этой причине были выбраны не только те сайты, информация на которых вызывает доверие, но и потенциально наиболее долговечные, в частности www.uptodate.com, www.clinicalkey.com, интернет-базы данных медицинских университетов, международных медицинских ассоциаций и прочие, которые, кстати, регулярно обновляются – в отличие от изданных книг и статей (ещё одно преимущество интернет-ресурсов).

Часть I

Общие вопросы диагностики болезней

Глава 1

Основные определения в диагностике болезней

Фундаментальные медицинские понятия – «болезнь», «диагноз» и другие – клинические школы интерпретируют по-разному. Вместе с тем необходим консенсус в определениях – непереносимое условие взаимопонимания специалистов. С учётом этого приведённые определения согласованы, там где это было целесообразно, с «Медицинским словарём», представленным на сайте Medline Plus (<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/mplusdictionary.html>), который поддерживают Национальная медицинская библиотека и Национальный институт здоровья США и на который ссылаются многие клинические работы.

Здоровье – отсутствие болезни или если давать позитивное определение, то это нормальное (адекватное) функционирование организма или его частей.

Определение состояния здоровья в широком аспекте по предложению Всемирной организации здравоохранения (1948) – «Состояние полного физического, психического и социального благополучия, а не только отсутствие болезни» – слишком обобщённо для цели руководства, так как в диагностике болезней существенно именно наличие или отсутствие болезни.

Заболевание (син.: *патологическое состояние, нарушение физического или психического здоровья*) – субъективные ощущения, видимые изменения организма и/или физикальные, лабораторные, инструментальные признаки, которые врач расценивает как отклонение от нормы (нарушение здоровья).

Нозологическая форма (син.: *болезнь, нозология*) – выделенный в классификации болезней под лаконичным названием некоторый набор клинических и/или лабораторно-инструментальных признаков (симптомов) заболевания, обнаружение которого у больного позволяет врачу назначить рекомендуемое лечение с гарантированным результатом.

Такое определение вытекает из основной цели диагностики болезни – назначения наиболее целесообразного лечения. После установления соответствия между группой признаков заболевания и нозологической формой из классификации цель диагностики достигнута, и врачу остаётся лишь назначить лечение. Отнесение определённых проявлений заболевания к некоторой нозологической форме не случайно, а связано с патогенезом болезни и отражает текущий уровень медицинских представлений о болезнях.

Диагноз – врачебное лаконичное описание заболевания в виде одной или нескольких нозологических форм.

Следует обратить внимание, что, исходя из вышеуказанных определений, понятие «заболевание» шире понятия «болезнь», поскольку у больного может присутствовать сложное заболевание, включающее несколько нозологических форм.

Диагноз – слово греческого происхождения (*диа* – разделять, *гнозис* – познавать), обозначающее «познавать природу чего-либо», но затем слово диагноз в латинском языке было сведено к понятию «различать». Отсюда *медицинский диагноз* – определение природы болезни или различение здоровья и болезни. Установление природы болезни называют *диагностическим процессом*.

Диагностическая гипотеза (концепция) – предполагаемая врачом нозологическая форма (комплекс нозологических форм) заболевания.

Если в диагноз включены диагностические гипотезы, то он предварительный или вероятный; окончательный же диагноз основан лишь на верифицированных нозологических формах. Нередко одну часть диагноза составляет перечень диагностических гипотез, другую – точно установленные нозологические формы, и тогда он является предположительным лишь отчасти.

Симптом/признак – элементарное проявление болезни. Проявления болезни на *симптом* и *признак* разделяют для того, чтобы отличать проявление болезни, замечаемое больным, т. е. оцениваемое субъективно (*симптом*), от проявлений, выявляемых объективно (*признак*), т. е. врачом или лабораторными и инструментальными методами. В этом определении симптомы фактически приравниваются к жалобам больного.

Указанное разделение позволяет выделить из перечня проявлений болезни диагностически наиболее надёжные: если жалобам (симптомам) находят и объективное подтверждение (признак), тогда диагностическое суждение становится более обоснованным. Таким образом, разделение проявлений болезни на симптомы и признаки отражает не какие-то их исключительные свойства, а лишь взгляд на проявление болезни – субъективный или объективный. Отсюда проявление болезни может быть в одно и то же время симптомом (когда его описывает больной) и признаком (когда его наблюдает врач), например сыпь на коже.

Далеко не всегда симптом можно предъявить врачу или каким-то образом его подтвердить инструментально или лабораторно. К примеру, если больной жалуется на боль, зуд кожи или у него психическое нарушение (депрессия). В этом случае диагностика болезни основана исключительно на симптомах, т. е. субъективном их описании. И наоборот, инструментальные и лабораторные данные (повышенное артериальное давление (АД), концентрация глюкозы в крови и т. п.), которые обычно имеют числовую характеристику, всегда бывают объективными признаками болезни, а не её симптомами.

Нередко в клинической практике при описании болезни врач не разделяет симптомы и признаки болезни, употребляя их как синонимы. Тем более что в русскоязычной медицинской литературе симптом и признак часто определяют как синонимы (например, см. «Медицинская энциклопедия» на сайте <http://www.medical-enc.ru/>). В таком случае врач может уровень глюкозы крови назвать симптомом диабета, а жажду – признаком диабета. Уравнивание симптома и признака болезни упрощает профессиональное общение и описание болезни, особенно когда проявление болезни является как симптомом, так и признаком. Это нельзя считать грубой ошибкой, если иметь точное представление об их определении. Тем не менее в руководстве будем различать симптом и признак болезни согласно представленному выше определению. Однако там, где это различие непринципиально, будем использовать симптом и признак как эквивалентные понятия, чтобы не усложнять текст.

Поскольку симптом и признак – элементарные проявления болезни, они не могут состоять из набора симптомов или признаков.

Каждый выявляемый у больного симптом/признак должен быть охарактеризован врачом относительно диагностической гипотезы как диагностический, специфический, неспецифический или нехарактерный.

Диагностический признак (симптом) свойствен единственной нозологической форме. Следовательно, обнаружение диагностического симптома делает предполагаемый диагноз (а при случайной находке и не предполагаемый) окончательным. К примеру, для рака щитовидной железы диагностический признак – характерная гистологическая картина новообразования, а для сахарного диабета – определённый уровень гликемии.

Диагностический критерий – градация диагностического признака, обычно числовая. Так, диагностическим признаком сахарного диабета служит гипергликемия, а диагностическим критерием – определённый уровень глюкозы крови, превышение которого позволяет установить у обследуемого диагноз сахарного диабета. Гипергликемия при этом имеет следующие градации: нарушенная гликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе и сахар-

ный диабет. При инфаркте миокарда одним из диагностических критериев является характерный вид электрокардиограммы.

Специфический симптом (признак) встречается при ограниченном круге нозологических форм, чем, собственно, и определяется специфичность симптома для некоторой болезни. К примеру, жажда – специфический симптом сахарного диабета, поскольку круг болезней, при которых возникает этот симптом, весьма ограничен.

Неспецифический симптом встречается при широком круге нозологических форм, в том числе и при предполагаемой болезни. Так, общая слабость, снижение трудоспособности – неспецифические симптомы сахарного диабета, поскольку они сопутствуют любой другой тяжёлой болезни.

Нехарактерный симптом никогда не возникает при рассматриваемой (предполагаемой) нозологии.

Следует отличать *часто встречающийся* при болезни симптом от специфического, так как это отнюдь не одно и то же. Так, жажда – специфический и частый симптом сахарного диабета, а «ложкообразные» ногти – специфический, но редкий симптом диффузного токсического зоба (ДТЗ). Общая слабость – частый неспецифический симптом сахарного диабета, а генерализованный гипертрихоз – редкий неспецифический симптом первичного гипотиреоза. Таким образом, симптом может быть охарактеризован как специфический частый (редкий) или как неспецифический частый (редкий).

В клинической практике комплекс специфических симптомов, выявляемых у больного, имеет для диагностики болезни не меньшее значение, чем диагностический признак, тем более что и диагностический тест может давать как ложноотрицательные, так и ложноположительные результаты. Так, для рака щитовидной железы диагностическим признаком является гистологическая картина поражённого участка. Однако, если в пунктате «холодного» узла щитовидной железы отсутствуют характерные для рака патологические изменения, это не позволяет врачу категорически исключить злокачественное новообразование. Пунктат мог быть получен не из узла, а из здоровой ткани щитовидной железы, либо гистологическая картина опухолевой ткани оказалась близкой к нормальной, и у гистолога не было достаточных оснований для категорического заключения. Следовательно, если обнаружен диагностический признак и исключён ложноположительный результат, то предполагаемый диагноз подтверждён. В противном случае диагностическая гипотеза может и не отвергаться, особенно если у больного имеются специфические симптомы или у врача отсутствует полная уверенность в надёжности исследования. Таким образом, специфические симптомы для врача, как правило, не менее значимы, чем диагностический признак, тем более что в последнее время наблюдается неблагоприятная для практической врачебной деятельности тенденция развития лабораторно-инструментальных методов диагностики: чем более надёжен диагностический признак, тем труднее его получить технически. К примеру, обнаружение в сыворотке антител к β -клеткам поджелудочной железы – надёжный диагностический критерий аутоиммунного сахарного диабета. Однако такое исследование доступно, к сожалению, лишь ограниченному числу лабораторий.

Существуют также заболевания, для которых отсутствует диагностический признак. Исходя из приведённых выше определений, очевидно, что широко распространённая гипертоническая болезнь вообще не имеет диагностического признака, так как повышенное АД, на основе которого диагностируют эту болезнь, – всего лишь специфический для гипертонической болезни признак. Именно поэтому диагноз гипертонической болезни ставят путём исключения у больного нозологических форм, при которых, кроме повышенного АД, есть и диагностические признаки (в частности, эндокринные гипертензии и др.).

Симптомокомплекс — сочетание симптомов, объединённых некоторым единым принципом. По патогенетическому единству формируется, например, симптомокомплекс, отражающий повышенное теплообразование при тиреотоксикозе: потливость, хорошая переносимость

холода и плохая – жары, симптом простыни и др. Симптомы могут быть сгруппированы и по степени специфичности относительно некоторой нозологической формы: симптомокомплексы специфичные в противовес неспецифичным.

Диагностический тест – любой тип медицинского теста, направленный на диагностику болезни.

Некоторые диагностические тесты включены в обычный план врачебного обследования больного (например, определение гликемии), а другие требуют специального высокотехнологического оборудования и особых условий (например, катетеризация вен надпочечников для определения в оттекающей крови концентрации гормонов).

Синдром – симптомокомплекс (сочетание признаков болезни), специфичный для определённой нозологической формы и обычно имеющий общепринятый в медицине термин (название, наименование). При этом для синдрома, как и симптома, можно указать степень его специфичности относительно нозологической формы. Иногда синдромом исчерпывается описание болезни (например, синдром Пиквика), и тогда его обнаружение равносильно установлению диагноза, т. е. синдром эквивалентен диагностическому признаку. Однако обычно синдром составляет лишь часть клинической картины болезни. Его обнаружение хотя и повышает вероятность выявления предполагаемой болезни, но не является достаточным для установления окончательного диагноза. Такой синдром может, например, возникать и при других заболеваниях, или симптомокомплекс, характерный для синдрома, может появиться при достаточно вероятном у больного сочетании сопутствующих болезней. Иногда синдромом называют патогенетически связанное сочетание двух или более заболеваний. К примеру, синдром Шмидта, который характеризуется сочетанием первичного гипотиреоза и первичной надпочечниковой недостаточности, развившихся вследствие аутоиммунного поражения эндокринных желёз.

Диагностический поиск (синоним – диагностика болезни) – процесс установления диагноза: опрос, осмотр и/или инструментально-лабораторное обследование, направленные на выявление специфических и диагностических признаков болезни.

В клинической практике существует два основных вида диагностического поиска.

- Во-первых, когда врач интервьюирует и обследует впервые обратившегося за медицинской помощью человека с ранее не диагностированной болезнью, он пытается оценить состояние его здоровья и найти какой-либо специфический симптом исходно неизвестной болезни, что позволило бы аргументировано высказать диагностическую гипотезу.

- Во-вторых, после построения диагностической гипотезы задача врача существенно упрощается, так как далее поиск ограничивается специфическими симптомами предполагаемой болезни.

Итак, с учётом сказанного определим два вида диагностического поиска.

Донозологическая диагностика – опрос, осмотр и/или инструментально-лабораторное обследование, направленные на выявление специфических и диагностических признаков какой-либо из всех известных врачу болезней.

Нозологическая диагностика (синоним – диагностика болезни или нозологической формы) – опрос, осмотр и/или инструментально-лабораторное обследование, направленные на выявление специфических и диагностических признаков предполагаемой болезни.

Таким образом, в случае нозологической диагностики диагностический поиск направляется диагностической гипотезой, а при донозологической – некоторой общей схемой обследования.

Для удобства анализа собираемой информации диагностический поиск разделяют на следующие этапы:

- первый завершается сбором жалоб;
- второй включает историю заболевания;
- третий – историю жизни;

- четвёртый – данные осмотра;
- пятый – лабораторно-инструментальное обследование, хотя можно предположить и другие градации.

Если диагностический поиск ведут поэтапно, то завершение каждого этапа требует обоснования ведущей диагностической гипотезы и дифференцирования её по имеющейся информации от конкурирующих, поэтому диагностический поиск благодаря обзримости каждого из этапов упрощается, что удобно для молодых, начинающих клиницистов. Вместе с тем, как будет ясно из дальнейшего подробного изложения приёмов обоснования и дифференцирования болезней, для процесса принятия диагностически значимых решений характерны гораздо более «мелкие шаги».

Алгоритм (последовательность, схема) диагностического поиска – организация выбранного врачом (экспертами) набора специфических (диагностических) симптомов и/или признаков (тестов) в последовательность выявления, которая наилучшим образом приводит к установлению болезни или её дифференцированию от подобных.

Очевидно, можно основываться на различных наборе и последовательности выявления симптомов и/или признаков (тестов), которые приводят к правильному диагнозу. В руководствах по диагностике определённых болезней обычно предлагают один алгоритм, который позиционируют как наилучший. При этом периодически такого рода алгоритмы пересматриваются экспертами в зависимости от новых научных данных либо внедрения новых методов исследования или новых препаратов. Более того, разные руководства могут предлагать и разные алгоритмы диагностического поиска. Врач, в свою очередь, может их модифицировать в зависимости от доступности того или иного метода исследования или своего собственного взгляда на диагностический процесс.

Дифференциально-диагностическая таблица – алгоритм диагностического поиска, сведённый в таблицу принятия диагностических решений.

Алгоритмы диагностического поиска представляют в разном виде. Часто это схемы со стрелками, указывающими последовательность продолжения обследования больного в зависимости от выявленных результатов. В руководстве алгоритмы представлены в виде таблиц принятия диагностических решений, которые более наглядны, компактны и более содержательны, чем их схематическое представление. Они позволяют отражать как дифференцируемые болезни на каждом из этапов диагностического поиска, так и их специфические/диагностические симптомы/признаки.

Клиническая логика – очевидное (не скрытое, не интуитивное, рациональное) суждение о болезни, основанное на полученной информации о больном и медицинских знаниях о природе болезней.

Если врач в состоянии объяснить пошагово и аргументировано (рационально), почему он принимает то или иное клиническое решение, имеет место клиническая логика. Она служит базой для описания диагностики и лечения болезней в медицинской учебной и научной литературе.

В зависимости от цели логических рассуждений клиническую логику можно разделить на определённые типы: поиск причины болезни (диагностическая), выбор наилучшего консервативного лечения (терапевтическая), хирургического лечения и т. п.

Диагностическая логика – клиническая логика, направленная на диагностику болезни.

Доказательная медицина – научно обоснованные медицинские факты о болезни.

Основа клинических решений – медицинские факты, которые получают путём организации специальных научных исследований. Для облегчения аналитической работы врача по сбору фактов специалисты готовят аналитические обзоры научных работ, которые и составляют информационную базу доказательной медицины.

Медицинская (врачебная) интуиция – логически необосновываемые (иррациональные) правильные медицинские суждения, т. е. приводящие к установлению верного диагноза или выбору эффективного лечения.

Безусловно, логический компонент в медицинской практике основной, однако нередко клинические ситуации, когда информации для принятия решения заведомо недостаточно. Тогда следуют интуиции. Нельзя сказать, что это особенности только медицинской практики. Даже в такой точной науке, как математика, интуиция играет не последнюю роль. Великий математик Ферма не только сформулировал свою великую теорему, но и интуитивно, как полагают современные математики, указал её решение, которое было логически доказано лишь несколько лет назад. В медицине доказательство правильности интуитивного решения – его результат.

Глава 2

Доказательная медицина

2.1. Доказательство в медицине

Доказательство порождают факты, которые регистрируются при наблюдении или воздействии на объект в определённое время и в определённом месте. Болезнь является воздействием на организм, симптомы болезни – фактами, а врач выступает в роли наблюдателя «экспериментов», которые над больным человеком ставит Природа. Факт выступает в роли доказательства, когда его используют для убеждения кого-то в чем-то – в диагнозе, например, который может включать причины болезни и осложнения. Диагноз в этом отношении представляет собой лаконичное обозначение того, что может случиться с больным (естественно, с определённой долей вероятности), в зависимости от надёжности доступных доказательств.

Доказательство может быть основано на таких фактах, как симптомы, признаки и результаты тестов, полученных у определённого больного. Это так называемое *частное доказательство*. В отличие от *общего доказательства*, которое основано на фактах, полученных при обследовании группы больных.

Медицинские суждения, которые подтверждаются частными доказательствами, представляют собой диагнозы (диагностические гипотезы), с различной степенью вероятности относительно того, чем болеет больной и что следует делать. Если собеседник (коллега-врач) готов принять мнение, основанное на доказательствах, то обычно должны быть согласованы взаимоприемлемые доказательства, чтобы определить, имеют дело клиницисты с диагностической гипотезой или окончательным диагнозом.

Медицинские суждения меняются, когда в научной литературе появляются принципиально новые «общие» данные, полученные на группе обследованных. К примеру, критерии диагностики сахарного диабета по результатам перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ) менялись несколько раз. В настоящее время внедрен принципиально новый диагностический тест на диабет – уровень гликированного гемоглобина.

При дифференциальной диагностике в отношении каждого из дифференцируемых диагнозов должны быть указаны признаки (факты), доказывающие его вероятность или делающие предположительный диагноз окончательным.

2.2. Доказательная медицина

На ранних этапах развития медицины медицинскую помощь больному оказывали на основании устных и письменных рекомендаций, основой которых служили интерпретации существующих на тот момент литературных источников или личный опыт врача. Эффективные приёмы диагностики и лечения болезней передавались от учителя к ученику. Этот метод обучения имеет ряд очевидных существенных недостатков. В частности, на него влияют излишняя приверженность обучающего медицине своему эмпирически полученному опыту и невозможность или неспособность оперативно модернизировать старые методы и внедрять новые, более совершенные. Кроме того, переоценивается значимость результатов наблюдения за ограниченным числом больных без оценки пользы и вреда лечения для больного. Общеизвестные формализованные правила оценки надёжности метода обследования и лечения больного отсутствовали.

В связи с осознанием важности надёжных данных в диагностике и лечении болезней с 1980-х годов начали внедрять доказательный подход в принятии врачом клинических решений, который основан на двух требованиях:

- больше внимания уделять оценке преимуществ лечения/диагностики болезни и риска медицинских вмешательств;
- выбирать лучшее медицинское вмешательство из пирамиды представленных в научной литературе данных, в основании которой лежат методологически слабые работы, а её вершина – самое надёжное научное исследование.

В доказательной медицине сопоставляются данные больного (*частные данные*) с результатами научных исследований, полученными на группе больных (*общие данные*).

Итак, **доказательная медицина** (от англ. Evidence-based medicine – медицина, основанная на доказательствах) – добросовестное, явное и разумное использование современных доказательств в отношении медицинской помощи больным.

Хорошо известно, что чем более точным является определение, тем оно менее понятно. И приведённое выше, одно из типичных определение доказательной медицины, многим кажется не совсем ясным. В связи с этим дадим более понятное, но, может быть, менее точное толкование термина «доказательная медицина». Если совсем упрощать, то доказательная медицина – клиническое суждение, основанное на *надёжных* научных данных или, другими словами, научных данных, которым можно *доверять*. Отсюда возникает естественный вопрос – значит, существуют научные данные, которым нельзя доверять? Каким же тогда образом они оказались научными?

Сразу следует исключить недобросовестное представление научных данных – подгонку результата научного исследования под ожидаемый исследователем или нужный (по той или иной причине) исследователю результат. Такие научные работы редки, и их вообще не принимают в расчёт в доказательной медицине. Речь идёт о добросовестно выполненных научных работах, результаты которых нельзя считать надёжными. Типичным примером ненадёжного результата служит научное исследование, в котором хотя и было обнаружено изменение исследуемого показателя в ожидаемом направлении, но оно оказалось недостоверным. А расширить объём исследования так, чтобы результат оказался убедительным, у авторов научной работы не хватило ресурсов (денег, больных, квалификации и т. п.).

Зачем тогда публикуют в научной литературе такие ненадёжные данные? Ответ заключается в следующем. Если такая работа единична, то её результаты нельзя использовать в клинической практике (доказательной медицине). Однако если аналогичных работ опубликовано в научной литературе достаточно много, то с помощью специального приёма (*метаанализа*), разработанного в рамках доказательной медицины, результаты такого рода работ можно превратить в достоверный факт.

Рассмотрим пример метаанализа, для которого выбирают научные статьи, отвечающие определённым критериям надёжности организации исследования. При этом не во всех выбранных статьях были получены достоверные результаты некоторого воздействия, допустим, лечения. Результаты этих исследований обычно представляют в виде графика, который при достаточном воображении можно рассматривать как схематическое изображение леса (от англ. forest-plot – лес-график, рис. 2.1).

ГПП-1 значительно снижает потребление калорий

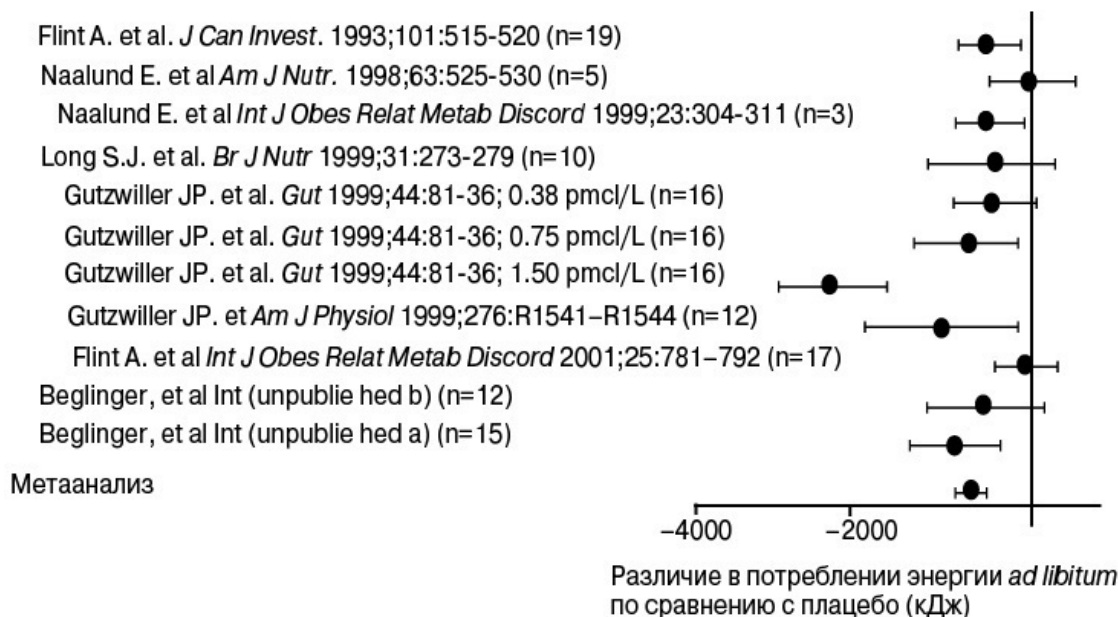


Рис. 2.1. Метаанализ работ, посвящённых влиянию глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) на аппетит

В левой части рисунка в виде столбца расположены выбранные для метаанализа статьи. Вертикальная линия по центру рисунка – линия отсутствия эффекта – отражает отсутствие изменения потребления калорий. Точка на графике – среднее снижение потребления калорий в каждом исследовании. Если точка расположена слева от линии отсутствия эффекта, то потребление калорий снизилось. Горизонтальные линии, проходящие через точки, – 95 % доверительный интервал. Другими словами, если горизонтальная линия не пересекает вертикальную линию отсутствия эффекта, то существующая вероятность эффекта (снижение потребления калорий) составляет 95 %.

Более содержательно о метаанализе можно прочитать в Интернете на сайте http://www.statsoft.ru/statportal/tabID_50/Mid_449/ModeID_0/PageID_353/DesktopDefault.aspx, но в нашем случае важны не детали, а принцип метаанализа.

Итак, из рисунка видно, что во 2-й, 4-й, 5-й, 9-й и 10-й работах результаты были отрицательны – глюкагоноподобный пептид-1 достоверно не снижал аппетит. Хотя в них отмечена определённая тенденция к положительному эффекту (средняя величина находится слева от вертикальной черты). А в остальных работах был получен достоверно положительный эффект (1-я, 3-я, 6-я, 7-я, 8-я и 11-я работы).

Предположим, что недостоверные результаты – следствие недостаточно большой группы обследования. Тогда объединение групп больных из статей в единую большую группу (с достоверными и недостоверными результатами) может дать в сумме высокодостоверный результат – нижняя точка на графике. Отсюда и название – метаанализ, т. е. анализ результатов за пределами («мета») отдельных статей. В итоге делается следующий «логический» вывод. Поскольку достоверный результат метаанализа получен в результате объединения статей с достоверными и недостоверными результатами, то следует полагать, что во всех включённых в метаанализ научных работах исследовавшийся эффект положителен. Причём достоверно положительный результат метаанализа в значительной степени зависит от включённых в него работ с достоверным эффектом. Чем в большем числе работ получен положительный результат и чем он досто-

вернее, тем достовернее доказательство эффективности воздействия в метаанализе. Однако эта логика довольно спорна. Для того чтобы убедиться в этом, рассмотрим график детальнее.

На графике видно, что из выбранных для метаанализа работ четыре принадлежат одной и той же исследовательской группе (Gitswiller и др.). Причём именно эта группа исследователей получила наиболее убедительные положительные результаты, а поскольку это одна группа, то в анализ включены фактически не четыре работы, а одна. Тогда если предположить (в качестве мысленного эксперимента), что эта научная группа провела исследование тенденциозно, и исключить её результаты из анализа, то из оставшихся исследований будет невозможно скомбинировать достоверный результат. В итоге оказывается, что в большинстве работ получен отрицательный результат. А если учесть, что публиковать предпочитают положительные результаты, реально представленная в научной литературе информация далека от полноты, и метаанализ не является идеальным методом доказательства надёжности лечения или диагностики болезней.

Метаанализ был предложен эпидемиологами всего лишь для расчёта необходимого числа больных, включаемых в исследование, чтобы гарантировать статистически достоверные показатели планируемого исследования, а не для вынесения категорических и окончательных суждений. По этой причине результаты метаанализа должны быть лишь основой для планирования клинических экспериментов, в которых полученный при метаанализе результат следует ещё подтвердить. Итак, даже серьёзные научные исследования, результаты которых были подвергнуты метаанализу, следует воспринимать достаточно критично. Хотя нужно отметить, что метаанализ признан лучшим из инструментов доказательной медицины (табл. 2.1).

Ещё один пример потенциальной ненадёжности некоторых научных экспериментов. Для усиления контроля за исследованием используют так называемый *двойной слепой метод* – ни больной (1-й уровень «ослепления»), ни врач (2-й уровень «ослепления») не знают, получает больной лекарственный препарат или плацебо («пустышку»). В конце исследования результаты лечения сравнивают. Очевидно, что препарат должен оказать существенно лучший эффект. Если в исследовании используют «ослепление», его называют *контролируемым*, а если при этом выбор плацебо/лекарства для лечения происходит случайным образом, такое исследование называют *рандомизированным контролируемым (РКИ)*.

Лукавство РКИ можно проследить на примере известного анекдота об учёном. Незадачливый учёный решил проверить, где у блохи находится орган слуха. Для этого он некоторым блохам отрывал лапки и приказывал им прыгать. Так как без ног блохи переставали прыгать, учёный сделал «естественный» вывод, что орган слуха у блохи находится в лапках.

Дополним этот анекдот: предположим, что исследователь блох – добросовестный учёный, который решил подтвердить результат в РКИ. Для этого он попросил своего коллегу оторвать у некоторых блох лапки – в зависимости от того, выпали орел или решка. Затем поместить в мешочек блох с лапками и без них, а этот мешочек встряхнуть, чтобы блохи как следует перемешались. Далее он попросил коллегу вслепую вынимать блох из мешочка и класть на стол, а сам приказывал блохам прыгать и только после этого исследовал, есть у блохи лапки или нет. Очевидно, что и в этом случае прыгать не будут только блохи без лапок, и учёный окончательно «убедится», что орган слуха находится в лапках. При этом, как мы видим, соблюдены все формальные признаки правильного двойного слепого исследования:

- лапки отрывали не всем блохам (эффект «пустышки», т. е. контролируемость);
- лапки отрывали случайно (рандомизация);
- учёный, выбирающий блох, не знал, с лапками или нет блоха (первое «ослепление»);
- основной исследователь блох, который отдавал приказ блохам прыгать, не видел, есть ли у блохи лапки (второе «ослепление»).

И всё же вывод оказался неверен. Если эксперимент в целом неверно спланирован, даже самые изощрённые технические приёмы его организации ничего исправить не могут. В чём ошибка? В методе исследования, который не соответствует поставленной задаче – изучению слуха у блохи. Выбор движения живого существа в ответ на звук в качестве критерия «слышит/не слышит» в принципе не вызывает особых возражений, так как это общеизвестное наблюдение. Однако для этого животное должно обладать, по крайней мере, возможностью двигаться, которой учёный лишил блоху, отрывая ей лапки.

Исходя из этого, очевидно, что современная диагностика болезней должна быть основана на надёжных научных фактах, а это непросто, так как не все факты, опубликованные в научных статьях, доказанные.

В 2002 г. была предложена классификация степени надёжности научных данных¹, в которой оценивают риск медицинского вмешательства, методологическое качество исследования, и на основании этого дают рекомендации (табл. 2.1).

Степень 1 – преимущества медицинского вмешательства над вредом здоровью очевидны и полностью оправдывают затраты, в то время как при степени 2 рекомендации менее убедительны. Буквенная степень отражает качество исследования:

- А – РКИ с несомненно надёжными результатами;
- В – РКИ с менее надёжными научными результатами;
- С – наблюдательные исследования или результаты РКИ, полученные на одной группе, экстраполируются на другие группы;
- С+ – работы с недостаточно надёжными результатами из-за малого объёма исследования или по другим причинам.

Таблица 2.1.

Классификация степени надёжности научного исследования

¹ Montory V.M., Schunemann H.J., Guyat G.H. What is evidence-base medicine? // Endocrinol. Clin. – 2002. – № 31. – P. 521–526.

Степень надёжности	Очевидность соотношения риск/преимущество	Методологическое качество доказательности результатов	Рекомендация
1A	Ясно	РКИ без существенных ограничений	Надёжные рекомендации, которые можно использовать в отношении большинства больных при большинстве обстоятельств и без ограничений
1B	Ясно	РКИ с важными ограничениями (противоречивые результаты, методологические недостатки)	Надёжные рекомендации, которые можно использовать в отношении большинства больных
1C+	Ясно	Не РКИ, но РКИ-результаты могут быть с очевидностью экстраполированы или результаты совпадают с уже существующими в литературе надёжными данными	Надёжные рекомендации, которые можно использовать в отношении многих больных в большинстве случаев
1C	Ясно	Наблюдательные исследования	Средней надёжности рекомендации, которые могут быть изменены при получении более надёжных данных
2A	Неясно	РКИ без важных ограничений	Средней надёжности рекомендации; наилучшее решение может зависеть от обстоятельств больного и социальной ситуации
2B	Неясно	РКИ с важными ограничениями (противоречивые результаты, методологические недостатки)	Ненадёжные рекомендации; для некоторых больных при определённых обстоятельствах; может быть предложено другое медицинское вмешательство
2C	Неясно	Наблюдательное исследование	Совсем малонадёжные рекомендации; возможен альтернативный выбор с таким же основанием

В этой классификации важную роль в оценке надёжности диагностического теста играет расчёт его чувствительности и специфичности. *Чувствительность теста* вычисляют по формуле:

$$\text{ЧТ} = \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛО}),$$

где ЧТ – чувствительность теста; ИП – истинно положительный результат теста; ЛО – ложноотрицательный результат теста.

– отношение числа больных с диагнозом, подтверждённым тестом (истинно положительный результат в числителе формулы), к реальному числу больных (истинно положительный + ложноотрицательный результат в знаменателе), поэтому его можно считать показателем истинной положительности теста (положителен при болезни).

Чувствительность теста

Специфичность теста вычисляется по формуле:

$$\text{СТ} = \text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛП}),$$

где СТ – специфичность теста; ИО – истинно отрицательный результат; ЛП – ложноположительный результат.

Специфичность теста – отношение числа здоровых лиц с диагнозом, не подтверждённым в тесте (истинно отрицательный результат в числителе формулы), к реальному числу здоровых (истинно отрицательный + ложноположительный результат в знаменателе). Его в связи с этим можно считать показателем истинной отрицательности теста (отрицателен у здоровых).

Рассмотрим на примере доказательной эндокринологии, как в рамках градаций 1А—2С оценивают некоторые диагностические тесты.

Пример. Для обоснования диагностической гипотезы «болезнь Кушинга» необходима магнитно-резонансная томография (МРТ) гипофиза. Опухоль гипофиза при этом исследовании выявляют у 50–70 % обследованных больных. Если диаметр опухоли превышает 6 мм и биохимические тесты положительны (дексаметазоновые пробы, характерные для болезни Кушинга), то диагноз считают подтверждённым (диагностическая гипотеза превращается в окончательный диагноз), и больному назначают соответствующее лечение. Однако при МРТ характерные для опухоли гипофиза изменения выявляют у 10 % обследуемых, причём без каких-либо эндокринных болезней, что было показано в работе качества 1С:

У 100 здоровых добровольцев и 57 пациентов с болезнью Кушинга была проведена МРТ высокого разрешения. Полученные снимки было предложено независимо оценить трём специалистам, которым диагноз обследуемых не сообщали («ослепление»). При болезни Кушинга патологические изменения на магнитно-резонансных томограммах выявлялись в 56 %, хотя они и не коррелировали с тем, что было обнаружено в процессе хирургической операции на гипофизе. У здоровых добровольцев на томограммах изменения были обнаружены в 10 % случаев.

Итак, если опухоль гипофиза небольших размеров (менее 6 мм), достаточно высока вероятность, что она никакого отношения к болезни Кушинга не имеет. Более того, даже при болезни Кушинга только у половины больных на томограммах видны характерные для опухоли гипофиза изменения. Следовательно, при опухоли гипофиза малых размеров или отсутствии каких-либо изменений на магнитно-резонансных томограммах диагноз болезни Кушинга остаётся предположительным. В этих двух случаях для верификации болезни Кушинга рекомендуют проводить билатеральный забор крови из нижнего каменистого синуса (*sinus petrosus inferior*) для определения содержания адренокортикотропного гормона (АКТГ) (рис. 2.2). Концентрация АКТГ в крови, оттекающей от гипофиза в синус, должна быть существенно выше, чем в периферическом венозном русле, если опухоль гипофиза синтезирует АКТГ (что, собственно, и есть болезнь Кушинга).

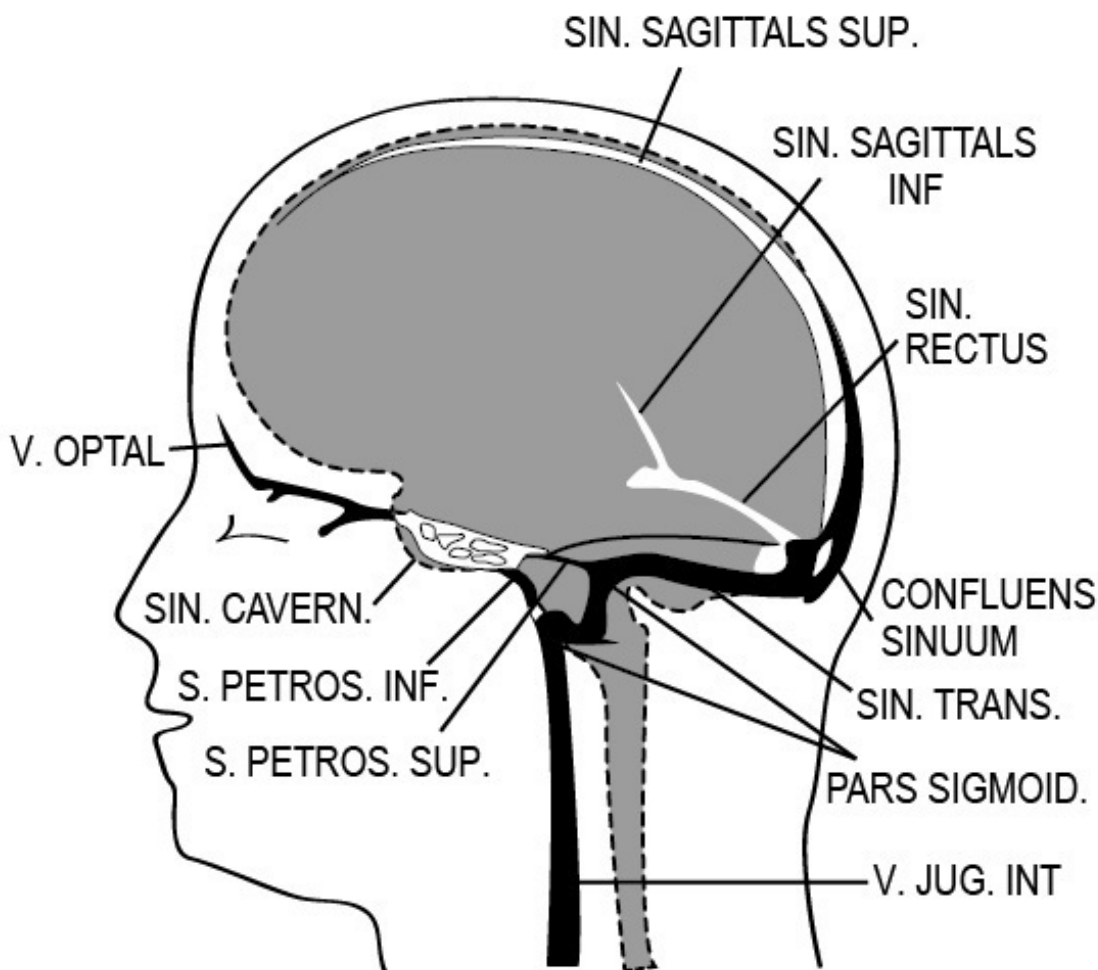


Рис. 2.2. Венозная система головного мозга

При этой диагностической процедуре катетеры для забора крови размещают в левом и правом каменистых (петрозных) синусах, и уровень АКТГ одновременно измеряют в синусах и периферических венах до и после введения кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ), который стимулирует секрецию АКТГ. Полученные результаты интерпретируют в соответствии с данными, представленными в работе качества 1С+².

В этой работе было проведено проспективное исследование 281 больного синдромом Кушинга, у которых были проведены заборы крови из каменистых (петрозных) синусов. Заборы крови на АКТГ до и после введения КРГ выполнены у 262 больных. Диагноз верифицирован хирургически у 246 пациентов. При болезни Кушинга концентрация АКТГ в каменистых синусах превышает концентрацию АКТГ в периферических венах: (а) в базальном состоянии (без введения КРГ) – в 2 раза; (б) после стимуляции КРГ – в 3 раза.

Чувствительность для (а) составляет 95 %, для (б) – 100 %, в то время как специфичность – 100 % для обоих тестов. Градиент $>1,4$ между левым и правым каменистыми синусами позволяет латерализовать поражение.

Рутинное использование забора крови на АКТГ из каменистых синусов вызывает возражения ввиду сложности процедуры, особенно в случае небольшого размера «немых» опухолей

² Oldfield E.N., Doppman J.L., Nieman L. et al. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing syndrome // N. Eng. J. Med. – 1991. – N. 325. – P. 897–905.

гипофиза, которые обычно не требуют каких-либо вмешательств. В связи с этим был предложен более простой альтернативный метод исследования – забор крови из яремной вены – в работе качества ниже, чем 1С+³.

В исследование включены 74 пациента с хирургически доказанной болезнью Кушинга и 14 больных с эктопическим АКТГ-синдромом (хирургически верифицирован у 11 больных, оккультный – у 3 человек). В случае забора крови на АКТГ из каменистого (петрозного) синуса чувствительность теста оказалась 98 %, а специфичность – 100 %. При заборе крови из яремной вены чувствительность – 83 %, специфичность – 100 %. В связи с этим рекомендовано при ограниченных технических возможностях для скрининговой диагностики брать кровь на АКТГ из яремной вены, при отрицательном результате и ненулевой вероятности болезни Кушинга – верифицировать диагноз забором крови из каменистого синуса.

Как видно из примера, степень надёжности исследований не превышает 1С+, что характерно для диагностических тестов: в литературе трудно найти исследование с надёжностью 1А. Отсюда очевидно, что качество диагностики болезни определяется не только адекватным выбором теста, соответствующего предполагаемому диагнозу, но и надёжностью самого теста, которая обычно не наивысшая с точки зрения доказательной медицины.

В 1989 г. была предложена иерархия надёжности (доказательности) представляемых в научной литературе данных⁴, в которой отдельно рассматривают надёжность и качество научного исследования (табл. 2.2).

Таблица 2.2.

Классификация результатов научных исследований по отношению к степени их доказательности

Надёжность рекомендации	А. Представлено достаточно убедительных данных в поддержку внедрения рекомендуемой диагностической процедуры.
	В. Представлено некоторое количество убедительных данных, которые позволяют поддержать внедрение диагностической процедуры.
	С. Убедительных данных явно недостаточно, чтобы внедрять процедуру в практику.
	Д. Представлено определённое количество данных, которые позволяют отказаться от внедрения процедуры.
	Е. Данных более чем достаточно, чтобы не рекомендовать процедуру к практическому использованию
Качество медицинского доказательства	(I) Доказательство получено, по крайней мере, в одном правильно организованном РКИ.
	(II-1) Доказательство получено из правильно организованного контролируемого исследования без рандомизации.
	(II-2) Доказательство получено из правильно организованного когортного исследования или аналитического исследования с контрольной группой, предпочтительно проведённого в нескольких независимых научных центрах или исследовательских группах.
	(II-3) Доказательство получено во множестве отдельных серий исследований с/без экспериментального вмешательства или в результате некоторых драматических событий в неконтролируемых экспериментах.
	(III) Мнение экспертов (медицинских авторитетов), основанное на их клиническом опыте, описаниях клинических случаев или выводах экспертных комитетов

³ Ilias I., Chang R., Pacak K. et al. Jugular venous sampling: an alternative to petrosal sinus sampling for the diagnostic evaluation of adrenocorticotrophic hormone-dependant Cushing syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – N. 89. – P. 3795–3800.

⁴ US Preventive Service Task Force. Report of the US Preventive Service Task Force. Guide to Clinical Preventive Services. An Assessment of the Effectiveness of 169 Interventions. – Baltimore: Williams and Wilkins, 1989.

Пример использования этой классификации – характеристика ведущих научных работ по влиянию снижения массы тела на проявления сахарного диабета 2-го типа (табл. 2.3). С помощью этой таблицы легко определить, какие научные рекомендации при сахарном диабете 2-го типа тучных целесообразны, а какие сомнительны.

Таблица 2.3.

Оценка научных работ, посвящённых влиянию снижения массы тела при сахарном диабете 2-го типа на его литературе течение⁵

Тематика научных работ	Надёжность	Качество
Снижение массы тела уменьшает риск развития осложнений сахарного диабета	B	II-2
Снижение веса улучшает показатели гликемии	A	I
Назначение диетотерапии эффективно снижает массу тела	A	I
Комбинация диеты и физической активности эффективно снижает массу тела	A	I
Повышение физической активности предотвращает прибавку массы тела	B	II-2
Фармакологические средства эффективны в снижении массы тела	A	I
Хирургические методы лечения ожирения эффективны	A	I
Повышение физической активности снижает риск хронических осложнений сахарного диабета	B	II-2
Повышение физической активности оказывает дополнительный (по отношению к снижению массы тела) положительный эффект на метаболические показатели	A	I
Изменение жирового состава диеты оказывает положительное влияние на гликемию	B	II-1
Добавление рыбьего жира из трески печени в диету снижает концентрацию триглицеридов в крови	A	I
Модификация типа углеводосодержащих продуктов в диете оказывает преимущественное влияние на углеводный обмен	B	II-1
Ограничение калорийности диеты в комбинации со снижением в её составе жиров не приводит к дополнительному (по отношению к снижению массы тела) эффекту	A	I
Диета с ограничением белков эффективно снижает скорость прогрессирования диабетической нефропатии	A	I
Диета с высоким содержанием белков (>20% калорийности) улучшает показатели гликемии, но её долгосрочные эффекты не исследованы, и в настоящее время она не рекомендована для снижения массы тела	C	III
Микроэлемент хром может оказывать положительный эффект на уровень гликемии, но доказательная база слабая, поэтому в настоящее время его приём не рекомендован	C	I
Потребление алкоголя должно быть умеренным, но следует учитывать, что в комбинации с углеводами оно может повышать гликемию	B	I
Приём антиоксидантов может улучшить гликемию, но долгосрочные эффекты и безопасность не исследованы. В связи с этим специальный приём витамина E и аскорбиновой кислоты, а также каротина в настоящее время обычно не рекомендуют	A	I
Микроэлемент магний улучшает гликемию, но его долгосрочные эффекты неизвестны	C	I

⁵ Williams R., Herman W., Kinmonth A.-L., Wareham N.J. The effectiveness of interventions aimed at weight loss and other effects of diet and physical activity in achieving control of diabetes and prevention its complications. Chapter 16. In: The evidence base for diabetes care / Ed. N.J. Wareham. – 2010. – P. 137–160. – DOI:10.1002/0470846585.ch16.

Chalmers и соавт.⁶ предложили классификацию надёжности научных исследований, в которой метаанализу отведено ведущее место (табл. 2.4).

Таблица 2.4.

Иерархия доказательности исследования, предложенная Chalmers и соавт.

Надёжность	Тип исследования
Высшая	Метаанализ РКИ
	РКИ
	Нерандомизированное контролируемое исследование
	Когортное исследование
	Исследование с контрольной группой
Низшая	Описание серии клинических случаев
	Описание отдельного клинического наблюдения

Реальный пример демонстрирует проблему практического использования этой классификации. В частности, какое следует выносить суждение, если в одних метааналитических работах показано, что лечение росиглитазоном увеличивает риск сердечно-сосудистых болезней, а в других – нет (рис. 2.3)? Можем к этой проблеме подойти арифметически: чем в большем количестве метааналитических работ это установлено, тем достовернее заключение. В трёх метаанализах было показано, что росиглитазон увеличивает сердечно-сосудистый риск, а только в одном – что не увеличивает, следовательно, росиглитазон увеличивает риск сердечно-сосудистых болезней (см. рис. 2.3). С другой стороны, совершенно очевидно, что Lago и соавт. построили свой *единичный* метаанализ на очень доброкачественно проведённых РКИ, – в противоположность Cobitz, Nissen и Sign, которые исключили из своего анализа именно эти работы. Таким образом, как было указано выше, от выбора исследований в метаанализ зависит окончательный результат. Научное диабетологическое сообщество, столкнувшись с этой проблемой, раскололось на сторонников повышения сердечно-сосудистого риска на фоне лечения росиглитазоном и его противников. Однако в конечном итоге окончательное решение – исключить росиглитазон из клинической практики – было вынесено в 2010 г. на основании решения небольшой научной группы американских экспертов «Управления по лекарствам и продуктам» (FDA – от англ. Food and Drug Administration, Федеральная служба США, контролирующая производство, хранение и реализацию пищевых продуктов, лекарственных препаратов и косметических средств) банальным голосованием.

⁶ Chalmers T.C., Celano P., Sacks H.S., Smith H.Jr. Bias in treatment assignment in controlled clinical trials // N. Engl. J. Med. – 1983. – N. 309. – P. 1358–1361.

Сердечно-сосудистая безопасность росиглитазона

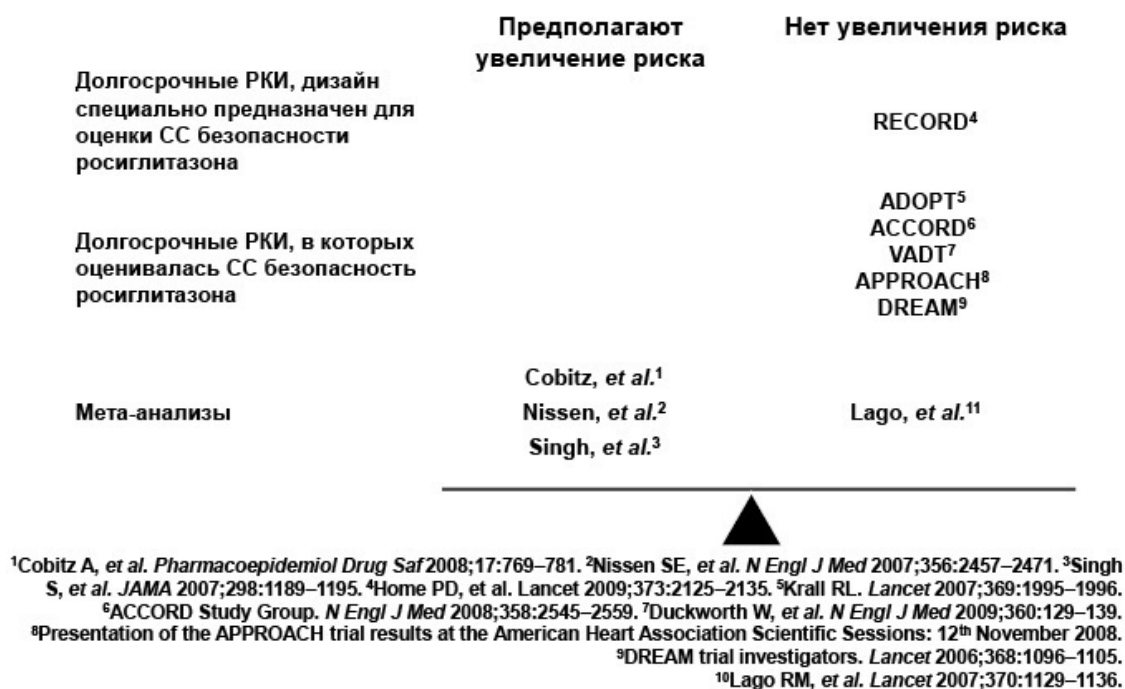


Рис. 2.3. Метаанализ, где в одной группе работ показано увеличение сердечно-сосудистого (СС) риска на фоне лечения росиглитазоном, а в другом метаанализе – нет. РКИ – рандомизированное клиническое исследование

Таким образом, и в настоящее время в спорных медицинских случаях решение принимают фактически интуитивно, а не в результате применения некоторых очевидных правил. Отношение медицинского научного сообщества к доказательной медицине становится наглядным, если суждения медицинских экспертов сравнить с точными математическими – невозможно результат умножения, например « $2 \times 2 = 4$ », считать правильным на основании исхода голосования группы уважаемых математиков. С результатами доказательной медицины по росиглитазону обошлись именно так! Однако справедливости ради следует заметить, что медицина всё ещё остаётся слишком сложной для человеческого интеллекта задачей, не поддающейся такой полной формализации, как «чистая» математика.

Сильная сторона доказательной медицины заключается в том, что она направляет клиническую практику от единичного опыта изучения болезни к экспертному заключению, основанному на масштабных научных исследованиях, которые непрерывно развиваются и способствуют прогрессу медицинской практики. В доказательной медицине научной основой является эксперимент, особенно РКИ, которое служит базисом клинической практики.

РКИ – очень мощный научно-исследовательский инструмент, позволяющий с высокой степенью надёжности добывать медицинские факты, но его научная изощрённость в то же время является слабой стороной с точки зрения медицинской практики. Далеко не всегда удастся в обычной медицинской практике обследовать (лечить) больного в точном соответствии с обследованием больного, отобранного в РКИ по строгим критериям включения/исключения. Отсюда следует, что результаты, полученные в РКИ, не в полной мере можно перенести в обычную клиническую практику. Врач, учитывая результаты РКИ, обычно вынужден использовать их с некоторой долей неопределённости, выходя в той или иной степени за пределы РКИ, рассматривая его как некий золотой стандарт, обычно недостижимый в клинической практике. Иначе большинство больных вообще останутся без обследования и/или лечения.

Другое ограничение РКИ – дороговизна и сложность проведения, в результате далеко не для всех, даже распространённых, клинических ситуаций такого рода исследования проведены. Характерный пример – использование высокоэффективного отечественного антиаритмического препарата Аллапинина♠, которого не найдёшь ни в одной зарубежной аптеке. Если учесть, что комбинированное лекарственное лечение – правило, а не исключение, то количество возможных и необходимых РКИ становится просто необозримым и, соответственно, невыполнимым.

Ещё одно ограничение РКИ – суждения в РКИ основаны на так называемых «твёрдых» критериях – смертность, заболеваемость (инфарктом или инсультом, например) и т. п., в то время как в клинической практике решение базируется только на «суррогатных» («мягких») критериях – уровни холестерина, липопротеинов, качество жизни больного, его предпочтения и т. п. По этой причине научные исследования служат только некоторой информационной базой для врача и не являются обязательной рекомендацией, так как не учитывают реальных обстоятельств конкретного больного. И задача практикующего врача как раз и заключается в том, чтобы интегрировать научные данные в лечебно-диагностическую практику.

Принципиальное разногласие между сторонниками доказательной медицины и практикующими врачами сводится не только к отсутствию надёжных исследований, отражающих клинические и поведенческие особенности конкретных больных, но и к тому, что такие исследования вряд ли когда-либо будут выполнены. Несмотря на ряд явных достоинств РКИ, готовность к их внедрению во всеобщую повседневную практику – не одно из них. Слишком категоричная рекомендация повсеместно внедрять результаты доказательной медицины в реальную клиническую практику легко может привести к нежеланию оказывать медицинскую помощь за пределами доказательной медицины. В итоге, в крайнем варианте, вместо позитивного результата можно получить «доказательный паралич» медицинской службы.

Приведённые критические замечания о клинических научных исследованиях совсем не означают, что все научные достижения в медицине ничего не стоят. Они лишь отражают необыкновенно высокую сложность предмета научного исследования – организма человека. Несмотря на многочисленные препятствия в проведении таких исследований, научные медицинские достижения огромны. Только благодаря их внедрению в клиническую практику происходит стремительный прогресс медицины, особенно в последние десятилетия. Причём медицинские технологии прогрессируют настолько быстро, что существует необходимость непрерывного последипломного медицинского обучения, и в Интернете такая возможность представлена на сайте www.medscape.cjm/internalmedicine.

2.3. Доказательная медицинская практика

С учётом сказанного выше целесообразнее использовать термин «доказательная медицинская практика» вместо более узкого, но чаще употребляемого термина «доказательная медицина». *Доказательную медицинскую практику* характеризуют следующие особенности:

- следует там, где это возможно, при принятии решения пользоваться научно доказанными данными;
- нужно использовать в клинической практике наиболее надёжные из существующих на момент принятия решения данные;
- из научно доказанных данных в практике следует использовать те, которые в наибольшей степени отвечают интересам больного.

Доказательная медицинская практика подразумевает работу высокопрофессионального врача с наиболее надёжными научными данными. Клинический профессионализм – квалификация и клиническое мышление, приобретаемые в процессе накопления клинического опыта.

В принятии клинического решения и оказании медицинской помощи профессионализм проявляется наиболее ярко в результативной диагностике и сочувственном отношении к проблемам больных, их правам и предпочтениям.

В конечном итоге научно-обоснованная практика – формализация процесса медицинской помощи, которым лучшие клиницисты занимаются с незапамятных времен и по настоящее время.

Сахарный диабет служит хорошим примером доказательной медицинской практики, по крайней мере, по четырём основным причинам:

- больной сахарным диабетом – центральная фигура оказания медицинской помощи;
- больному сахарным диабетом оказывают мультидисциплинарную медицинскую помощь;
- распространённость сахарного диабета в мире стремительно нарастает;
- наличие большой базы научно доказанных фактов.

Во-первых, лечебные и профилактические программы для больных сахарным диабетом рассчитаны на долгосрочное изменение образа жизни, которого невозможно достичь, если больной не желает меняться и если ему не оказывают профессиональную поддержку. Для внедрения доказательной медицинской практики необходимо осознание больным и врачом существующих научных рекомендаций и преимуществ (опасностей) их применения.

Во-вторых, больной нуждается в мультидисциплинарной помощи. Пациент с сахарным диабетом и в большинстве случаев его семья находятся в центре внимания диабетологической службы. Для успеха лечения в тесном сотрудничестве должны работать медицинские сёстры, диетологи, подиатры, психологи и врачи. В результате диабетологическая служба – яркий пример доказательной медицинской практики в противовес доказательной медицине.

В третьих, из-за возрастающей распространённости сахарный диабет становится социально значимой болезнью. И наконец, существует много научно доказанных данных о лечении сахарного диабета и его осложнений, которые требуют настоящего внедрения в широкую клиническую практику.

Каждый врач – реальный исследователь болезни, так как он всегда принимает клинические решения с некоторой долей неопределённости, поэтому должен быть готов встретиться с неожиданным диагностическим и лечебным результатом. Врачу необходимо анализировать не только получаемые данные, но и литературные источники, оценивая проявления и течение болезни, что позволяет оказать адекватную медицинскую помощь. Отсюда становится понятно, почему опытный врач ошибается реже начинающего клинициста, который, возможно, начитан больше.

Конечная цель диагностики заболевания – выявление критериев для выбора наилучшего лечения. В идеальном случае критерии лечения следует выбирать из спектра возможных, руководствуясь сопоставлением результатов лечения и плацебо. К примеру, в клиническом исследовании сравнивают два метода – А и В. В методе А оценивали уровень высокоспецифического С-реактивного белка у пациентов с ишемической болезнью сердца. В зависимости от уровня высокоспецифического С-реактивного белка назначали лечение статинами или плацебо. На фоне лечения плацебо у 24 % больных развился инфаркт миокарда и только у 12 % – на фоне лечения статинами. В методе В исследовали обычный С-реактивный белок, и по результатам исследования тоже назначали лечение статинами или плацебо. В результате на плацебо у 12 % больных развился инфаркт миокарда, а на фоне лечения статинами – тоже у 12 %. Эти результаты свидетельствуют, что метод В не позволяет выявить больных, которым следует назначать лечение, соответственно, он уступает методу А.

При отсутствии необходимых для принятия решения клинических исследований у врача, тем не менее, могут быть определённые соображения, которые позволяют ему определить

группу больных, в которой эффект лечения будет отличаться от плацебо, если он принимает в расчёт такие доступные для него показатели, как побочное действие препарата, его цена и т. п. Оценив баланс между преимуществами и недостатками выбора лечения, врач может сформировать некоторую диагностическую концепцию, в которой будут обобщены его теоретические рассуждения о целесообразности выбранного лечения при наличии определённой комбинации результатов обследования больного.

Пример – метод стартового лечения сахарного диабета 2-го типа, предложенный американским диабетологом Ralph DeFronzo, – «тройной удар». Он исходит исключительно из теоретического, т. е. не проверенного в клинических исследованиях предположения, что комбинация трёх сахароснижающих препаратов – бигуанида метформина, тиазолидиндиона пиоглитазона и инкретиномиметика эксенатид (Баеты♠) – сможет не только снизить уровень глюкозы крови, но также восстановить функции β -клеток и вызвать обратное развитие сахарного диабета. Его диагностическая концепция в этом случае – сахарный диабет 2-го типа с нарушенной секрецией инсулина (восстанавливают эксенатид и пиоглитазон), истощением массы β -клеток поджелудочной железы (восстанавливает эксенатид), гиперсекрецией глюкагона (подавляет эксенатид) и инсулинорезистентностью (снижают метформин и пиоглитазон).

2.4. Диагностический признак/ критерий и доказательная медицина

С точки зрения доказательной медицины *диагностический признак (критерий)* – медицинский параметр (например, уровень глюкозы крови, превышающий определённый порог), объединяющий группу больных, которой показано определённое лечение, вытекающее из сформулированного диагноза. К примеру, при превышении концентрацией глюкозы крови порогового значения (диагностический критерий) устанавливают диагноз «сахарный диабет» и назначают сахароснижающую терапию. При этом в результате научных исследований может оказаться, что использовавшийся ранее диагностический критерий/признак должен быть изменён, и это приводит к расширению группы больных, которой выставляют соответствующий диагноз. Типичным в этом отношении примером снова является сахарный диабет. В результате обширных исследований показано, что даже минимальное превышение гликемии по сравнению с некоторым среднестатистическим показателем существенно увеличивает риск развития диабетической ретинопатии. В результате критерии диагностики сахарного диабета были пересмотрены – порог «нормы гликемии» был снижен. И те пациенты, которые по старой классификации не страдали сахарным диабетом, по новой классификации оказались больными. Это, в свою очередь привело к увеличению распространённости сахарного диабета среди населения.

Вполне возможно, что в будущем будет открыт диагностический признак, который с большей эффективностью будет выделять группу больных, которой необходимо лечение. И если при использовании нового признака группа больных, которой необходимо будет назначить лечение, окажется шире, тогда он заменит старый диагностический признак. Таким образом, если новый признак заменяет старый на принципах доказательной медицины, то его использование должно привести к расширению группы больных, которым может быть назначено эффективное лечение, или, наоборот, с его помощью можно исключить из группы пациентов, у которых лечение будет заведомо неэффективно.

Замена старого диагностического признака на новый не всегда проходит гладко. Для диагностики сахарного диабета предложено заменить исследование концентрации глюкозы крови на исследование содержания гликированного гемоглобина. Обоснование этой замены идёт через сужение группы больных, которым показана сахароснижающая терапия, поскольку основным прогностическим критерием развития осложнений сахарного диабета является именно уровень гликированного гемоглобина, который может быть нормальным при незначи-

тельно повышенном содержании глюкозы крови. Противники этой замены обращают внимание на тот факт, что повышенный уровень глюкозы крови после приёма углеводов, с одной стороны, не влияет на концентрацию гликированного гемоглобина, а с другой – связан с развитием сосудистых осложнений сахарного диабета. В результате каждый из предложенных для диагностики диабета признаков (гликемия или содержание гликированного гемоглобина) покрывает только часть группы больных диабетом с неблагоприятным течением болезни. На этом основании в настоящее время не везде принят гликированный гемоглобин как диагностический тест сахарного диабета.

Часто диагностический критерий основан на таких статистических представлениях, как средняя норма и степень отклонения от неё. Чем в большей степени параметр отклоняется от средней величины, тем вероятнее патология. Однако неясно, что считать существенным отклонением от нормы. Статистиками выбрана относительная величина 95 %. Наглядный пример – рост. Средний рост мужчины в России составляет приблизительно 175 см. При обследовании большой группы мужчин рост находится в определённых пределах у 95 % мужчин. Эти крайние точки (допустим, 150 и 200 см) и выбирают за пределы нормальных значений. Этот 95 % интервал нормы ещё называют в статистике «два стандартных отклонения», и с медицинской (не статистической) точки зрения он является произвольным, поскольку не основан на принципах доказательной медицины. В качестве клинического примера может служить критерий диагностики при сахарном диабете «микроальбуминурии», когда скорость экскреции альбумина с мочой превышает 2 стандартных отклонения (т. е. > 20 мкг/мин). Рассмотрим на примере клинического исследования, почему выбранное пороговое значение этого критерия можно считать произвольным с точки зрения доказательной медицины.

В клиническом исследовании больных сахарным диабетом 2-го типа оценивали эффективность антигипертензивной терапии в зависимости от скорости экскреции альбумина – 20 или 40 мкг/мин. Антигипертензивное лечение не влияло на прогрессирование диабетической нефропатии, когда скорость экскреции альбумина изменялась в пределах 20–40 мкг/мин (эффект не отличался от плацебо). Следовательно, точкой принятия решения о целесообразности антигипертензивной терапии, должна быть экскреция альбумина > 40 мкг/мин, которая не соответствует двойному стандартному отклонению от средней (20 мкг/мин). Однако чтобы изменить принятый статистический критерий на медицинский доказательный, одного такого исследования недостаточно. Для этого нужно ещё доказать, что критерии 20 и 40 мкг/мин не различаются и по отношению к другим ожидаемым с патофизиологической точки зрения неблагоприятным исходам сахарного диабета.

Когда диагностический признак является абсолютным (т. е. не только необходим для диагностики болезни, но и достаточен), то диагностическая логика чрезвычайно проста: наличие признака подтверждает диагноз, а его отсутствие – исключает, например, если гликемия повышена – сахарный диабет есть, а если не повышена, то его нет. Более сложная клиническая логика освещена ниже в отдельном разделе.

2.5. Специфический признак/ критерий и доказательная медицина

С позиций доказательной медицины *специфический признак* болезни позволяет с высокой вероятностью обнаружить у больного диагностический признак. Так, если уровень гликемии натощак у обследуемого несколько повышен (так называемая нарушенная гликемия натощак), вероятность обнаружить у него явный сахарный диабет в ПТТГ существенно выше, чем при нормальной тощаковой гликемии. В этом случае нарушенная гликемия натощак – специфический признак сахарного диабета, который позволяет его обнаружить с высокой степенью вероятности в диагностическом тесте (ПТТГ). Когда специфический признак (например, гли-

кемия натошак) используют для обследования населения, его характеризуют такие параметры, как чувствительность (насколько хорошо тест *выявляет* лиц с искомой болезнью, например с сахарным диабетом), специфичность (насколько хорошо *исключает* лиц с искомой болезнью) и отношение правдоподобия (насколько вероятно, что тест будет положительным у человека с заболеванием по сравнению со здоровым).

Однако для оценки специфического признака в качестве дифференциально-диагностического используют другие характеристики. Одна из них – число болезней, при которых присутствует этот признак. Чем меньше – тем лучше. К примеру, глюкозурия возникает при сахарном и несахарном диабете (НД), а гипергликемия – только при сахарном диабете. Следовательно, гипергликемия – лучший специфический признак, чем глюкозурия.

Другая характеристика – способность теста дифференцировать пару сравниваемых диагнозов, например уровень гормонов щитовидной железы позволяет дифференцировать токсический и нетоксический зоб.

В дифференциальной диагностике можно пользоваться и расчётами чувствительности теста. К примеру, дифференцируют две болезни, приведшие к повышению у больного АД, – альдостерому и феохромоцитому. Для диагностики альдостеромы исследуют уровень альдостерона, а феохромоцитомы – уровень метанефринов. И пусть чувствительность теста на альдостерон составляет 70 %, а на метанефрины – 90 %. Отношение этих процентов покажет величину преимущества одного теста над другим.

2.6. Медицинская логика и доказательная медицина

Из описания принципов доказательной медицины может создаться впечатление, что в медицине логика принятия решения одношаговая – назначил больному научно обоснованный диагностический тест, и диагноз готов. Однако это лишь конечный шаг логики процесса диагностики болезни, к которому нужно как-то ещё приблизиться. Ведь диагностических тестов необозримое множество, и из него нужно выбрать тот, который позволит диагностировать болезнь. Фактически врач должен предположить диагноз до того, как будет назначен диагностический тест, т. е. врач ставит правильный диагноз до назначения диагностического теста, который лишь подтверждает мнение врача. И, как видно из изложенного выше, в доказательной медицине формализация обоснования диагноза медицинским тестом сводится к таким статистическим его параметрам, как чувствительность, специфичность и другие, но это характеристики лишь последнего логического шага диагностики болезни.

Проблема обоснованного выбора диагностического теста находится за пределами методов доказательной медицины и составляет основной предмет медицинской логики. Она так нетривиальна, что только небольшая её часть поддаётся формализации, позволяющей создавать компьютерные программы поддержки диагностических решений.

Из изложенного очевидно, что можно быть высококвалифицированным специалистом в доказательной медицине и при этом не уметь правильно ставить диагнозы и, наоборот, иметь только общие представления о доказательной медицине и быть эффективным диагностом. Что, собственно, мы и наблюдаем в реальной медицинской практике.

Часть II

Современные знания об эндокринной системе и клиническая практика

Глава 3

Физиология эндокринной системы

3.1. Гормоны и эндокринные железы

3.1.1. Определение гормона

Общепринятое определение гормона отсутствует часто его дают с точки зрения удобства использования в той или иной области медицинских знаний. Условно выделяют два определения – физиологическое (биохимическое) и клиническое.

Физиологическое определение термина «гормон», представленное в книге Williams «Textbook of Endocrinology» (2011): «**Гормоны** – химические сигналы (а), секретируемые в кровотоки (б), которые действуют на удалённые ткани (в), обычно в качестве регуляторов их функций (г)».

В этом определении выделены четыре отличительных качества гормона. Определим их в качестве примера у тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ):

- а) ТТГ гипофиза (химический сигнал);
- б) поступает из гипофиза в кровь (секретируется в кровотоки);
- в) влияет на секрецию гормонов щитовидной железы (действует на удалённые ткани);
- г) стимулирует секрецию гормонов щитовидной железы в зависимости от концентрации ТТГ в крови (регулирует функцию щитовидной железы).

Гормоны выполняют *системную роль регулятора* функций органов/тканей, поэтому потребность в них обычно достаточно высока. С этой точки зрения понятно возникновение у сложных организмов в процессе онтогенеза *эндокринных желёз*, которые специализируются на синтезе/секреции *массивных количеств* определённых гормонов.

Клиническое определение гормона несколько конкретнее для клинициста и даётся через представление об эндокринной железе: гормоны от других биологически активных веществ отличает ограниченное в организме место массивного их образования, которое обычно имеет чётко очерченную макроанатомическую структуру и называется эндокринной железой/органом.

Это клиническое определение термина «гормон» требует некоторого уточнения. Большинство эндокринных желёз – комбинация клеточных структур, причём каждая из них вырабатывает свой гормон. Примеры:

- гипофиз синтезирует/секретирует соматотропный гормон (СТГ), пролактин, АКТГ и др.;
- в надпочечнике – четыре слоя клеток, каждый из которых синтезирует свой гормон.

Поджелудочная железа, с точки зрения гастроэнтеролога, – экзокринный орган, так как она секретирует панкреатические ферменты; с точки зрения эндокринолога, – это эндокринный орган, так как она продуцирует пакет взаимозависимых гормонов (инсулин, глюкагон, соматостатин и др.).

Кроме того, некоторые гормоны образуются в нескольких местах:

- катехоламины – не только в мозговом слое надпочечников, но и в паравертебральных нервных ганглиях;

- соматостатин – и в островках Лангерганса и в гипоталамусе.

Вне эндокринных желёз обнаружены микроскопические скопления клеток, специализирующихся на синтезе биологически активных веществ со свойствами гормона:

- регуляторы секреции гормонов эндокринных желёз: ядра гипоталамуса синтезируют вещества, регулирующие секрецию гормонов гипофиза (соматолиберин, АКТГ-рилизинг-гормон и др.); скопления клеток в стенке кишечника, продуцирующие гормоны инкретины, которые регулируют секрецию инсулина и глюкагона поджелудочной железой;

- регуляторы функций органов: ядра гипоталамуса, вырабатывающие гормоны окситоцин и вазопрессин, которые транспортируются в заднюю долю гипофиза и регулируют функции матки и почек.

Относительно недавно обнаружены биологически активные вещества *лептин* и *адипонектин*, синтезируемые жировой тканью (адипоцитами), которые были отнесены к гормонам, так как обладают системным регулирующим действием – регулируют аппетит и энергообмен.

Итак, гормоны продуцирует не только эндокринная железа, вследствие чего это качество не может однозначно определять понятие «гормон». Вместе с тем в современной клинической эндокринологии практически все болезни представляют собой то или иное нарушение функций именно эндокринной железы. В связи с этим определение гормона и связанное с ним определение эндокринной железы в клинической эндокринологии все ещё остаётся «классическим».

Таким образом, можно дать следующее, достаточно полное *с клинической точки зрения* определение гормона.

Гормон – биологически активное вещество, вырабатываемое эндокринной железой, которое оказывает регулирующее действие на определённые структуры организма (другие эндокринные железы, органы, ткани) и обмен веществ (утилизацию субстратов из крови, энергообмен и др.), что часто проявляется внешне видимыми изменениями организма (например, рост) и/или изменением поведения (например, половое).

В этом классическом определении термины *эндокринная железа* и *гормон* взаимозависимы. Отсюда очевидна в клинической эндокринологии логика диагностического поиска – через исследование гормонов крови диагностировать болезни эндокринных желёз.

3.1.2. Определение эндокринной железы

Эндокринная железа – чётко очерченная макроанатомическая структура, главной функцией которой является синтез биологически активных веществ, называемых гормонами. В клинической эндокринологии выделяют семь эндокринных желёз, функции которых оценивают по исследованию в крови вырабатываемых железой гормонов. Для оценки её функций используют не весь спектр гормонов железы, а строго ограниченный их набор, с помощью которого определяют функцию эндокринной железы (табл. 3.1). Кроме гормонов, для диагностики болезней можно использовать их метаболиты, которые иногда оказываются более надёжным маркёром эндокринной болезни, чем исследование самих гормонов. Так, в диагностике феохромоцитомы надёжнее исследование метаболитов катехоламинов метанефринов, чем адреналина и норадреналина.

Таблица 3.1.

Эндокринные железы и синтезируемые ими гормоны, которые используют для диагностики эндокринных болезней

Эндокринные железы Гормоны эндокринной железы

Гипофиз

- СТГ, или гормон роста
- Пролактин
- АКТГ
- Передняя доля ТТГ
- Гонадотропины:
фолликулостимулирующий гормон (ФСГ);
лютеинизирующий гормон (ЛГ)
- Задняя доля Антидиуретический гормон (АДГ, вазопрессин)
- Окситоцин

Щитовидная железа

- Трийодтиронин (Т₃)
- Тироксин (Т₄)
- Кальцитонин

Паращитовидная железа

- Паратгормон (ПТГ)

Поджелудочная железа

- Инсулин
- Глюкагон

Надпочечники

- Кортизол
- Кора Альдостерон
- Дегидроэпиандростерон
- Мозговой слой Адреналин

Половые железы

- Яичники Эстрадиол
- Прогестерон
- Тестикулы Тестостерон

Исследование гормонов для диагностики эндокринных заболеваний не всегда оправдано. Наиболее яркий пример – сахарный диабет, в диагностике которого не используют исследование инсулина, хотя заболевание вызвано инсулиновой недостаточностью. Также исследование окситоцина и вазопрессина не используют для диагностики их недостаточной или избыточной секреции, а нарушение их синтеза определяют по их метаболическим эффектам.

Более того, в диагностике эндокринных болезней могут быть использованы гормоны, которые не синтезируются эндокринными железами, например инсулиноподобный ростовой фактор 1 (ИРФ-1), который образуется в печени под действием СТГ. Его используют для диагностики акромегалии, вызванной опухолью гипофиза.

Синтез гормона эндокринной железой может быть:

- единственной её функцией (например, передняя доля гипофиза, щитовидная и паращитовидные железы, надпочечники);
- совмещён с генерированием половых клеток (например, яичники и тестикулы);
- совмещён с экзокринной секрецией (например, поджелудочная железа);

- совмещён с депонированием гормонов, синтезируемых за её пределами (например, задняя доля гипофиза, накапливающая окситоцин и вазопрессин гипоталамуса).

Эндокринная железа способна синтезировать:

- единственный гормон, что встречается редко (например, парашитовидная железа);
- спектр гормонов (как правило):
 - ◆ специализированными клеточными субструктурами, в частности в надпочечниках две клеточные субструктуры – кора и мозговой слой – вырабатывают стероидные гормоны и катехоламины соответственно;
 - ◆ отдельными клетками, объединёнными или нет в изолированные комплексы, например в гипофизе определённые гормоны синтезируют отдельные клетки (соматотрофы, лактоотрофы, кортикотрофы, тиротрофы, гонадотрофы), которые не объединены в отчётливые клеточные образования; в поджелудочной железе инсулин и глюкагон продуцируются β - и α -клетками, объединёнными в островки Лангерганса.

3.1.3. Природа и функции гормонов

Гормоны разделяют на две основные группы.

- Полипептиды или производные аминокислот (большинство):
 - ◆ сложные полипептиды [ЛГ, хорионический гонадотропин человека (ХГЧ)];
 - ◆ пептиды средних размеров (инсулин и глюкагон);
 - ◆ малые пептиды (тиреотропин-рилизинг-гормон – ТРГ);
 - ◆ дипептиды (T_4 и T_3);
 - ◆ производные отдельных аминокислот (катехоламины, серотонин и гистамин).
- Производные холестерина – стероиды двух типов:
 - ◆ с интактным стероидным кольцом (стероиды надпочечников и гонад);
 - ◆ с разобщённым кольцом В (витамин D и его метаболиты). Выделяют четыре основные функции гормонов в организме:
 - размножение;
 - рост и развитие;
 - поддержание постоянства внутренней среды;
 - производство, утилизация и сохранение энергии.

Отдельный гормон, с одной стороны, может оказывать разные биологические эффекты на различные органы, а в одном органе – в разное время; с другой стороны, некоторые биологические процессы находятся под интегральным контролем нескольких гормонов.

Гормоны регулируют функции следующих своих мишеней:

- другие эндокринные железы (например, связь гипофиз-надпочечник);
- функциональные системы (например, катехоламины и сердечно-сосудистая система);
- органы (например, T_4 и функция сердца или T_4 и функция мозга);
- ткани (например, кортизол и костная ткань).

3.1.4. Синтез, хранение и секреция гормонов

Пептидные гормоны синтезируются по тому же механизму, что и любые другие белки. Часто сначала синтезируется большая молекула прогормона, которая затем преобразуется в гормон меньших размеров. К примеру, препропаратиреоидный гормон пропаратиреоидный гормон паратиреоидный гормон. С другой стороны, стероиды и катехоламины синтезируются из меньших молекул.

Эндокринные органы не являются уникальным местом синтеза гормонов (к примеру, ХГЧ синтезируется практически во всех тканях организма), вместе с тем только в них синтез гормонов и его регулирование происходят наиболее эффективно. *Три основные особенности* отличают эндокринный орган от неэндокринной ткани, синтезирующей какой-либо гормон:

- скорость синтеза намного выше в эндокринном органе;
- превращение прогормона в гормон осуществляется только в эндокринном органе (например, проопиомеланокортин превращается в АКТГ в гипофизе, но не в мозге);
- эндокринные железы снабжены механизмом транспорта гормона в кровь, который, как правило, регулируем.

Скорость секреции гормона железой определяется скоростью его синтеза, которую могут регулировать другие, тропные по отношению к этой железе гормоны. За исключением T_4 и 1,25-дигидроксистероидов, запасы гормонов в организме очень ограничены.

Стимуляция секреции гормона связана с деполяризацией клеточной мембраны и открытием кальциевых каналов, что приводит к поступлению кальция в клетку, где он соединяется с кальций-связывающим протеином. Повышение внутриклеточной концентрации кальция необходимо для активации экзоцитоза – процесса, в результате которого содержимое внутриклеточных везикул (гормонов, трансммиттеров) поступает в межклеточное пространство.

3.1.5. Транспорт и элиминация гормонов

Секретируемые в кровь гормоны транспортируются к тканям-мишеням.

- Стероиды и тиреоидные гормоны циркулируют в крови в связанном с белками плазмы состоянии.
- Полипептидные гормоны и катехоламины находятся в крови в свободном состоянии.

На уровне клеток гормоны взаимодействуют со специфическими рецепторами, расположенными:

- на клеточной мембране (кортикотропин, пролактин, ТТГ и ПТГ) – стимулируют образование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), который, в свою очередь, активирует протеинкиназу, участвующую в синтезе белка;
- в цитоплазме (кортизол, тестостерон и эстрадиол) – образуют комплекс с рецептором, который транспортируется в ядро, где связывается с хроматином; это в конечном итоге также изменяет синтез белка.

Гормоны элиминируются из крови в результате метаболических процессов, например пептидные гормоны инактивируются протеолитическими ферментами. В печени гормоны соединяются с глюкуроновой кислотой и секретируются с жёлчью, но при этом частично реабсорбируются, включаясь в так называемый enterohepatic цикл. Гормоны также выводятся с мочой.

Небольшие молекулы гормонов (T_4 , в частности) связываются с белками крови, что замедляет их элиминацию из крови и поддерживает небольшой пул свободного гормона в крови на необходимом уровне. Связывание с белками также облегчает транспорт жирорастворимых стероидов.

3.1.6. Гормональные рецепторы

Рецепторы гормонов – клеточные белки, которые связывают гормон. Они находятся на клеточной мембране, в цитоплазме или ядре и реализуют две функции гормонов на уровне клетки:

- селективность;
- взаимодействие с эффекторными механизмами клетки.

Взаимодействие с гормоном вызывает в рецепторе конформационное изменение, что активирует специфическую клеточную ферментную систему, которая фактически и реализует характерный эффект гормона (рис. 3.1). Когда гормон соединяется с рецептором клеточной мембраны, в цитозоле появляются так называемые вторые мессенджеры (первый – гормон), которые, в свою очередь, активируют ферментную систему клетки. В ядре клетки гормон-рецепторный комплекс связан с дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК) и регулирует экспрессию гена. Максимальный эффект гормона обычно проявляется уже в том случае, если связано менее 50 % рецепторов. Освободившиеся от связи с гормоном свободные рецепторы снова возвращаются в цитозоль или на мембрану клетки, где продолжают участвовать в гормон-рецепторном взаимодействии.

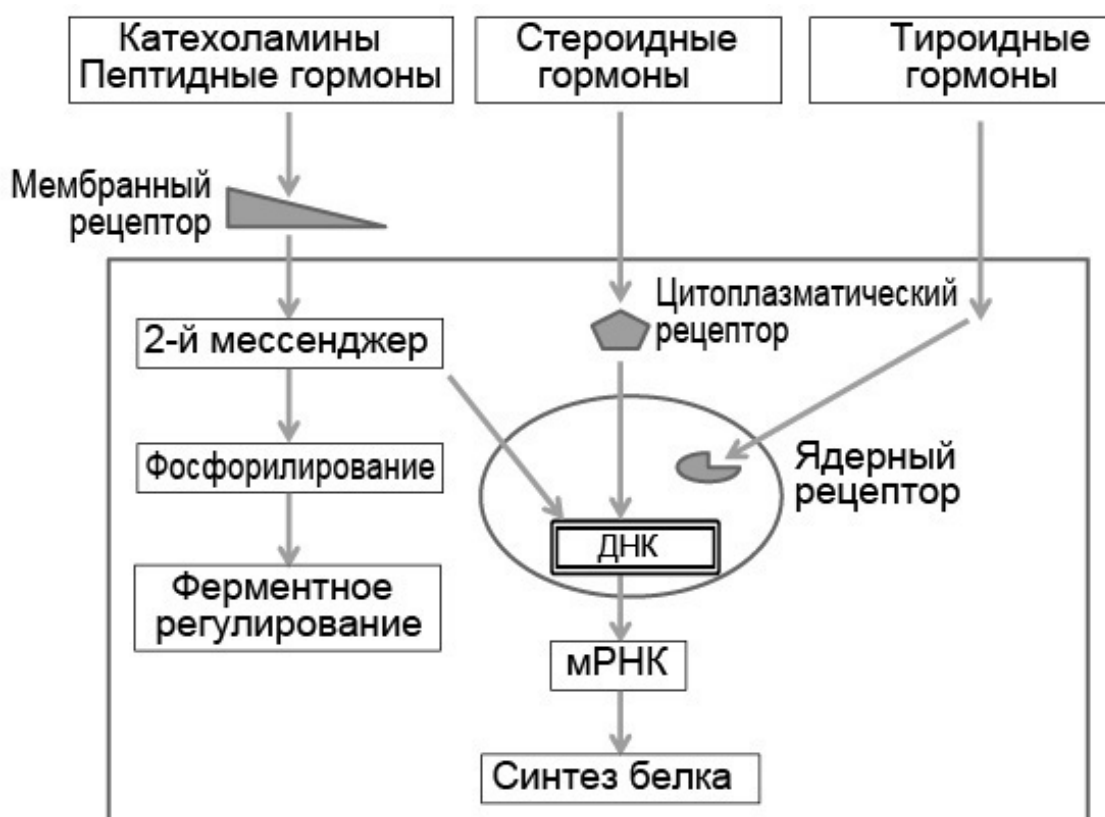


Рис. 3.1. Взаимодействие гормонов с клеточными рецепторами цитоплазматической мембраны, цитоплазмы и ядра. ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

Стероидные гормоны липофильны, поэтому свободно диффундируют через клеточную мембрану, а затем связываются с цитозольными рецепторными белками. Образовавшийся комплекс «стероидный гормон – рецептор» перемещается в ядро клетки, где он обратимо связывается с геном, изменяет ДНК, что модулирует транскрипцию матричной рибонуклеиновой кислоты (РНК).

Т₃ связывается с ядерными рецепторными белками, и комплекс Т₃-рецептор, соединяясь с ДНК, стимулирует образование матричной РНК. Нередко стероидные и тироидные гормоны действуют синергично, взаимно усиливая специфические эффекты (потенцируют экспрессию гена).

Количество рецепторов клеточной мембраны и внутриклеточных рецепторов изменяется, меняется и сила их связи с гормоном. Клетки миометрия и молочных желёз содержат окситоциновые рецепторы, число которых возрастает под действием эстрогенов (up-регулирование) и снижается под действием прогестерона (down-регулирование). В миокарде содержатся норадреналиновые рецепторы (β_1), число которых и сродство к норадреналину повышается под действием тиреоидных гормонов (T_3/T_4).

Водорастворимые гормоны (моноамины, аминокислоты и пептиды) связываются с рецепторами мембраны, которая насыщена липидами, поэтому не позволяет свободно диффундировать водорастворимым гормонам через мембрану. В гормональной реакции клетки водорастворимые гормоны называют первыми мессенджерами. В ответ на их взаимодействие с рецептором внутри клетки активируются так называемые вторые мессенджеры – цАМФ, циклический гуанозинмонофосфат, инозитолтрифосфат, ионы кальция, диацилглицерол и др. Ионы кальция служат очень важным вторым мессенджером. Поток ионов кальция через клеточную мембрану в цитозоль контролируется гормон-рецепторной связью, нервными стимулами или модифицируется другими вторыми мессенджерами.

Концентрация гормонов в большинстве случаев составляет 10–10 моль/л. При этом связывание одной молекулы с мембранным рецептором приводит к образованию 10 000 молекул цАМФ в клетке, и в этом отношении цАМФ выступает в качестве молекулярного усилителя гормонального сигнала (в 10 000 раз!). Фосфодиэстераза разрушает цАМФ, поэтому её ингибиторы – теофиллин и кофеин – действуют синергично с гормонами, у которых цАМФ является вторым мессенджером. цАМФ стимулирует катаболические процессы – липолиз, гликогенолиз (глюкагон), глюконеогенез и кетогенез, секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы.

Глава 4

Типы саморегуляции эндокринной системы

Эндокринная система, с одной стороны, осуществляет регулирующее влияние на различные органы и ткани, а с другой – это достаточно сложная структура, которая для нормального функционирования должна обладать механизмами саморегуляции. Выделяют *аутокринное*, *паракринное* и *эндокринное* саморегулирование. В эндокринной саморегуляции выделяют *прямую* и *обратную связи*, причём каждая из них может быть *положительной* или *отрицательной*.

Функция эндокринной системы тесно связана с биологическими часами, т. е. она обычно циклическая. При этом биоритмическая активность эндокринной железы может быть разной – от нескольких минут до сезонных колебаний.

4.1. Аутокринное, паракринное и эндокринное саморегулирование

Молекулы гормонов относятся к большому семейству сигнальных молекул.

Аутокринные и *паракринные* сигнальные молекулы, вырабатываемые клеткой, секретируются в окружающую интерстициальную жидкость. Регулирующее действие этих молекул ограничивается или клеткой, которая секретировала сигнальную молекулу (*аутокринное влияние*), или соседними клетками (*паракринное влияние*).

Если эндокринная железа состоит из групп клеток, синтезирующих различные гормоны, то обычно наблюдается паракринное регулирование и между ними.

Если одна эндокринная железа (например, гипофиз) регулирует функцию другой железы (например, надпочечника), то это называется *эндокринным* саморегулированием.

Таким образом, термины «аутокринное», «паракринное» и «эндокринное» отражают расстояние действия молекулы гормона – от самого короткого (аутокринное) до самого длинного (эндокринное).

Пример аутокринного регулирования – секреция инсулина в зависимости от концентрации инсулина в окружающей β -клетку среде. Чем больше концентрация инсулина в окружающей среде, тем меньше секреция инсулина β -клеткой. Это свойство используют в клинической эндокринологии для диагностики инсулиномы, когда большую дозу инсулина вводят внутривенно и отслеживают секрецию инсулина на это введение. В норме секреция инсулина падает, а при инсулиоме (автономно функционирующей опухоли) она не меняется.

Пример паракринного регулирования – взаимодействие α - и β -клеток островка Лангерганса: инсулин, поступающий в интерстициальную жидкость островка из β -клетки, тормозит секрецию глюкагона α -клетками. В этом примере инсулин – паракринный регулятор.

Примером эндокринной саморегуляции в системе «гипофиз-кора надпочечников» служит стимуляция секреции кортизола надпочечниками под действием АКТГ гипофиза.

Комбинированное *ауто*-, *пара*- и *эндокринное* регулирование типично для гормонов: часто гормон регулирующие действует по всей длине своей системы регуляции – от короткой (аутокринной) до длинной (эндокринной).

4.2. Биоритмы

Биоритмы секреции гормонов – характерная черта функционирования эндокринной системы, и нарушение биоритма сопровождается рядом эндокринопатий. Частота ритма может

составлять несколько минут или часов (пульсирующая секреция ЛГ и тестостерона), день (циркадный ритм секреции кортизола), недели (менструальный цикл) и даже более длительные периоды (сезонные изменения синтеза T_4).

4.3. Принципы прямой и обратной связи

Влияние гормона *регулирующей* железы на секрецию гормона *регулируемой* железы называют *прямой связью*. Влияние гормона *регулируемой* железы на секрецию гормона *регулирующей* железы – *обратная связь*. Если это влияние стимулирующее – связь *положительная*, а если подавляющее – *отрицательная* (рис. 4.1).



Рис. 4.1. Регулирующая железа гипофиза синтезирует адренокортикотропный гормон (АКТГ), который стимулирует образование кортизола в регулируемой железе надпочечнике (прямая положительная связь), а кортизол надпочечников подавляет секрецию АКТГ гипофиза (обратная отрицательная связь)

Отрицательная обратная связь направлена на снижение уровня гормона регулирующей железы. Так, в ответ на стресс повышается уровень АКТГ, который стимулирует секрецию кортизола надпочечниками (прямая положительная связь). В свою очередь, повышение уровня кортизола в крови подавляет секрецию АКТГ гипофизом (обратная отрицательная связь), а это, в свою очередь, ведёт к снижению концентрации кортизола в крови до предстрессового уровня. В итоге уровень управляемого гормона (в нашем примере – кортизола) всегда возвращается после значительного отклонения в некоторый заданный диапазон (базальное состояние). Почти все системы гормональной регуляции поддерживают гомеостаз гормонов путём отрицательной обратной связи. С физиологической точки зрения это очень целесообразный механизм, исключающий, с одной стороны, беспредельную стимуляцию секреции гормона регулируемой железы, а с другой – атрофию регулируемой железы.

Положительная обратная связь усиливает любую первичную стимуляцию регулируемой железы – *феномен самовозбуждения системы*, который встречается редко. Важный пример такой связи – повышение в крови уровня эстрадиола в середине менструального цикла. Если высокое содержание эстрадиола поддерживается более 35 ч, то активируется положительная обратная связь между яичниками и гипофизом и в результате стимулируется секреция ЛГ и ФСГ гипофиза, что, в свою очередь, приводит к дополнительной стимуляции секреции эстрадиола яичниками и т. д. В противоположность этому, более низкий уровень эстрадиола, наблю-

даемый в другие моменты менструального цикла, активирует отрицательную обратную связь между яичниками и гипофизом.

Обратную связь также подразделяют на длинную (например, между надпочечниками и гипофизом), короткую (например, между гипофизом и гипоталамусом), а также авторегулирующую (секретируемый гормон влияет на синтез гормона клеткой, которая его же и производит).

Глава 5

Патофизиология эндокринной системы: клинический аспект

5.1. Причины эндокринопатий

Причины эндокринопатий могут быть разделены на пять основных категорий:

- недостаточный или избыточный синтез гормона;
- синтез патологического гормона;
- резистентность к биологическому действию гормона;
- нарушение транспорта или обмена гормона;
- множественные гормональные нарушения.

Клинические проявления этих нарушений достаточно характерны и отражают усиление или снижение физиологического действия гормона. К примеру, изменение массы тела в ту или иную сторону связано с влиянием гормонов на метаболизм – анаболизм или катаболизм. АД также регулируется гормонами: кортизолом, альдостероном и катехоламинами. Повышенная секреция этих гормонов при синдроме Иценко – Кушинга, первичном альдостеронизме или феохромоцитоме проявляется артериальной гипертензией. С другой стороны, артериальная гипотензия наблюдается у больных с гипокортизолизмом, гипоальдостеронизмом или симпатической дисфункцией. Гормоны влияют на энергетический потенциал и функцию мышц, поэтому их недостаток сопровождается такими симптомами, как быстрая утомляемость и мышечная слабость. Поскольку менструальный цикл регулируется гонадотропинами и другими гормонами, то при ряде эндокринопатий развивается менструальная дисфункция.

Указанные в предыдущем разделе физиологические модели саморегуляции эндокринной системы трансформируются в определённые патофизиологические модели, которые и служат основой для интерпретации отклонений содержания гормонов в крови от нормы. Разберем их в этом разделе.

5.2. Одноуровневая (автономная) регуляция

Если функция эндокринной железы не регулируется другой железой, т. е. она работает автономно, тогда для интерпретации результатов исследования её гормонов не используют модели саморегуляции эндокринной системы. В частности:

- пониженная концентрация гормона в крови свидетельствует о поражении эндокринной железы со сниженной секрецией гормона (например, железа удалена);
- повышенное содержание гормона в крови свидетельствует о заболевании железы с повышенной секрецией гормона (например, опухоль, секретирующая большое количество гормона).

Регуляция такого типа – одноуровневая, или автономная, поскольку она не управляется другой железой.

Если секреция гормона какой-то железы не управляется какой-либо другой железой, то это не значит, что её секреция не регулируется вовсе. К примеру, секреция инсулина поджелудочной железой не управляется другой железой, однако она зависит от концентрации глюкозы в крови, т. е. регуляция всё равно существует.

5.3. Двухуровневая регуляция

Для интерпретации результатов исследования гормонов крови двух эндокринных желёз – регулирующей и регулируемой – используют модель двухуровневой регуляции, где первый уровень – регулируемая железа, второй – регулирующая железа (рис. 5.1). Такую регуляцию осуществляет исключительно гипофиз, поэтому регулирующую железу называют центральной, а регулируемую – периферической.



Рис. 5.1. Патолофизиологическая двухуровневая модель развития гипокортицизма вследствие поражения надпочечника (периферической железы), вызвавшего гипосекрецию кортизола и повышенную секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ, первичное поражение периферической железы, первичная надпочечниковая недостаточность)

В этой системе регуляции главный объект исследования – функция периферической железы, так как клинические проявления эндокринной болезни являются результатом нарушения секреции её гормона, а не гормона управляющей железы. Его используют для полноценной интерпретации результата исследования гормона периферической железы, в частности топической диагностики болезни – на первом (периферическом) или втором (центральном) уровне.

Итак, исследование гормона периферической железы может дать один из двух результатов: пониженное (гипосекреция) или повышенное (гиперсекреция) его содержание в крови/моче. Рассмотрим интерпретацию этих данных с учётом двухуровневой модели регуляции.

5.3.1. Гипосекреция

В качестве примера патолофизиологической двухуровневой модели рассмотрим регуляцию гипофизом функции надпочечников, которую используют для интерпретации сниженного уровня кортизола крови (см. рис. 5.1). В норме АКТГ гипофиза стимулирует секрецию кортизола надпочечниками, а повышение уровня кортизола в крови, в свою очередь, подавляет секрецию АКТГ гипофизом, т. е. прямая связь между гипофизом и надпочечниками положительная, а обратная (надпочечники гипофиз) – отрицательная.

Пример 1. У больного снижение секреции кортизола надпочечниками связано с их полным разрушением (например, при аутоиммунном процессе). Вследствие этого уровень кортизола в крови снижен. Низкое содержание кортизола в крови снимает его тормозящее влияние на секрецию АКТГ гипофизом, и концентрация АКТГ в крови значительно повышается. Эта реакция гипофиза на низкий уровень кортизола не патологическая: при временном снижении содержа-

ния кортизола высокий уровень АКТГ стимулирует надпочечники, способствуя быстрой нормализации концентрации кортизола крови. Однако в примере поражение надпочечников необратимо, потому высокий уровень АКТГ не может восстановить секрецию кортизола. Так как содержание кортизола в крови постоянно снижено, то, в соответствии с двухуровневой моделью регуляции, концентрация АКТГ будет постоянно высокой (см. рис. 5.1).

В примере поражённая периферическая (регулируемая) железа – надпочечники – не секретирует кортизол, потому его содержание в крови снижено. В ответ на сниженную концентрацию кортизола в крови секреция АКТГ гипофизом значительно повышается вследствие отрицательной обратной связи между надпочечниками и гипофизом.

Пример 2. У больного удалён гипофиз (гипофизэктомия), вследствие этого секреция АКТГ снижена и, соответственно, уровень АКТГ в крови понижен (рис. 5.2). При низкой концентрации в крови АКТГ секреция кортизола надпочечниками не стимулируется, вследствие этого содержание кортизола в крови снижено. В ответ на снижение уровня кортизола в крови секреция АКТГ гипофизом должна бы стимулироваться. Однако у больного произведена гипофизэктомия, следовательно, АКТГ не вырабатывается в принципе, и его концентрация в крови остаётся пониженной, несмотря на низкий уровень кортизола.



Рис. 5.2. Патологическая двухуровневая модель развития гипокортицизма вследствие поражения гипофиза, вызвавшего гипосекрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ). Снижение секреции гормона регулируемой (периферической) железы вследствие поражения регулирующей железы (вторичная гиподисфункция периферической железы)

В примере периферическая (регулируемая) железа – надпочечники – не секретирует кортизол из-за снижения секреции АКТГ гипофизом.

Обсуждение примеров. Итак, в случае пониженного уровня гормона периферической железы (кортизола) врач предполагает, что у больного патологический процесс локализован или в периферической, или в центральной железе. Для окончательного диагностического решения при двухуровневой модели регуляции необходимо дополнительное исследование гормона регулирующей (центральной) железы. Сопоставляя концентрации гормонов периферической и центральной желез с моделями (см. рис. 5.1 и 5.2), врач выносит окончательное диагностическое решение о локализации патологического процесса в двухуровневой системе регуляции.

Пониженную секрецию гормона периферической железой из-за её прямого поражения патологическим процессом называют *первичной* эндокринной недостаточностью периферической железы (в нашем примере – первичная надпочечниковая недостаточность). Если сни-

жение секреции гормона периферической железы происходит из-за недостаточной секреции гормона центральной железы, тогда такое состояние называют *вторичной* эндокринной недостаточностью периферической железы (в нашем примере – вторичная надпочечниковая недостаточность).

Приведёнными примерами исчерпывается интерпретация пониженного уровня гормона периферической железы при двухуровневой модели регуляции.

5.3.2. Гиперсекреция

Гиперсекреция гормона периферической железы в случае двухуровневой модели так же, как и в случае гипосекреции, описывается двумя вариантами патофизиологических моделей.

Пример 1. У больного опухоль надпочечника, секретирующая в повышенных количествах кортизол (рис. 5.3). В соответствии с моделью регуляции «гипофиз-надпочечник» в ответ на повышенный уровень кортизола секреция АКТГ будет подавленной, и содержание АКТГ в крови снизится. На сниженный уровень АКТГ в крови отреагирует непоражённая опухолью ткань коры надпочечников (в частности, пучковый слой), и она станет секретировать меньше кортизола. Более того, при длительном снижении концентрации АКТГ пучковый слой, вырабатывающий кортизол, даже атрофируется. Однако опухоль надпочечника – нерегулируемое образование, поэтому, несмотря на низкий уровень АКТГ в крови, она будет продолжать секретировать повышенное количество кортизола, что будет поддерживать на низком уровне секрецию АКТГ гипофизом. Итак, уровень кортизола в крови у больного будет повышен, а АКТГ – снижен.



Рис. 5.3. Патофизиологическая двухуровневая модель развития гиперкортизолизма вследствие опухоли коры надпочечника, гиперсекретирующей кортизол. Повышенная секреция гормона опухолью регулируемой (периферической) железы и пониженная секреция гормона-регулятора центральной железой в случае отрицательной обратной связи

Резюме по примеру 1. В периферической (регулируемой) железе (надпочечнике) опухоль избыточно секретирует кортизол, его уровень в крови повышается, что подавляет секрецию АКТГ гипофизом. Опухоль не снижает продукцию кортизола в ответ на низкий уровень АКТГ в крови, так как она функционирует автономно.

Пример 2. У больного опухоль гипофиза, синтезирующая в повышенных количествах АКТГ (рис. 5.4). В соответствии с моделью регуляции «гипофиз-надпочечник» в ответ на повышенную концентрацию АКТГ секреция кортизола увеличивается. Однако повышенный уровень кортизола в крови не вызовет, как в норме, подавление секреции АКТГ, так как опу-

холь гипофиза – нерегулируемое образование, и она будет продолжать секретировать повышенное количество АКТГ. Итак, в крови у больного будет повышен не только уровень кортизола, но и АКТГ.

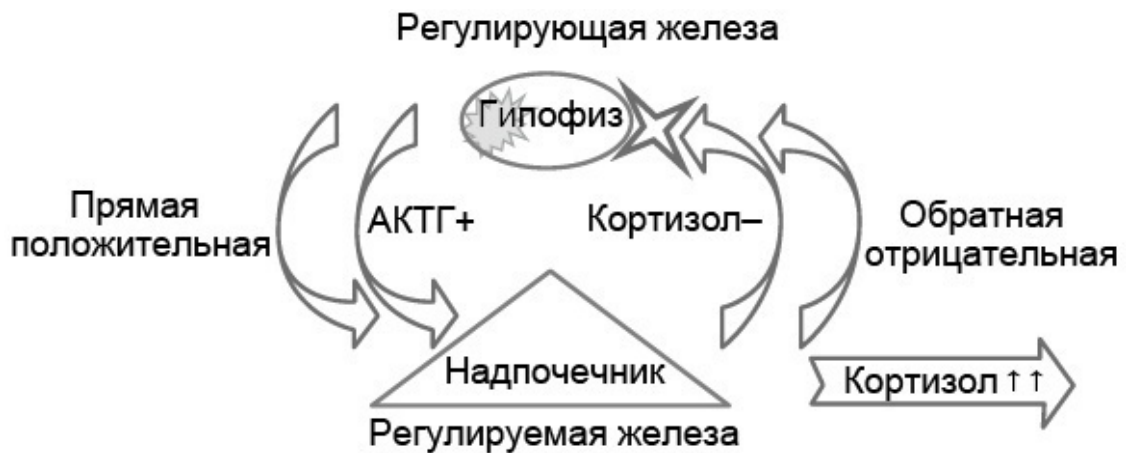


Рис. 5.4. Патофизиологическая двухуровневая модель развития гиперкортизолизма вследствие опухоли гипофиза, гиперсекретирующей адренокортикотропный гормон (АКТГ). Повышенный синтез гормона опухолью регулирующей (центральной) железы и, соответственно, повышенная секреция гормона регулируемой железы в случае положительной прямой связи

Резюме по примеру 2. Опухоль центральной (регулирующей) железы (гипофиза) избыточно секретирует АКТГ, его уровень в крови повышается, что стимулирует секрецию кортизола надпочечниками. Опухоль гипофиза не снижает синтез АКТГ в ответ на высокое содержание кортизола в крови, так как она функционирует автономно.

Обсуждение примеров. Итак, в случае повышенного уровня гормона периферической железы (кортизола) врач может предположить, что у больного патологический процесс локализован или в периферической, или в центральной железе. Для окончательного диагностического решения при двухуровневой модели регуляции необходимо дополнительное исследование гормона регулирующей (центральной) железы. Сопоставляя уровни гормонов периферической и центральной желез с моделями регуляции (см. рис. 5.3 и 5.4), врач выносит окончательное решение о локализации патологического процесса в двухуровневой системе регуляции.

Приведёнными примерами исчерпывается интерпретация повышенного уровня гормона периферической железы в случае двухуровневой модели и указанными между этими уровнями связями (прямой положительной и обратной отрицательной).

5.4. Трёхуровневая регуляция

Для интерпретации результатов исследования гормонов крови в случае эндокринной системы, состоящей из трёх центров регуляции, например гипоталамус, гипофиз и периферическая железа, используют модель трёхуровневой регуляции, где первый уровень – периферическая железа, второй – центральная, третий – гипоталамус (рис. 5.5).

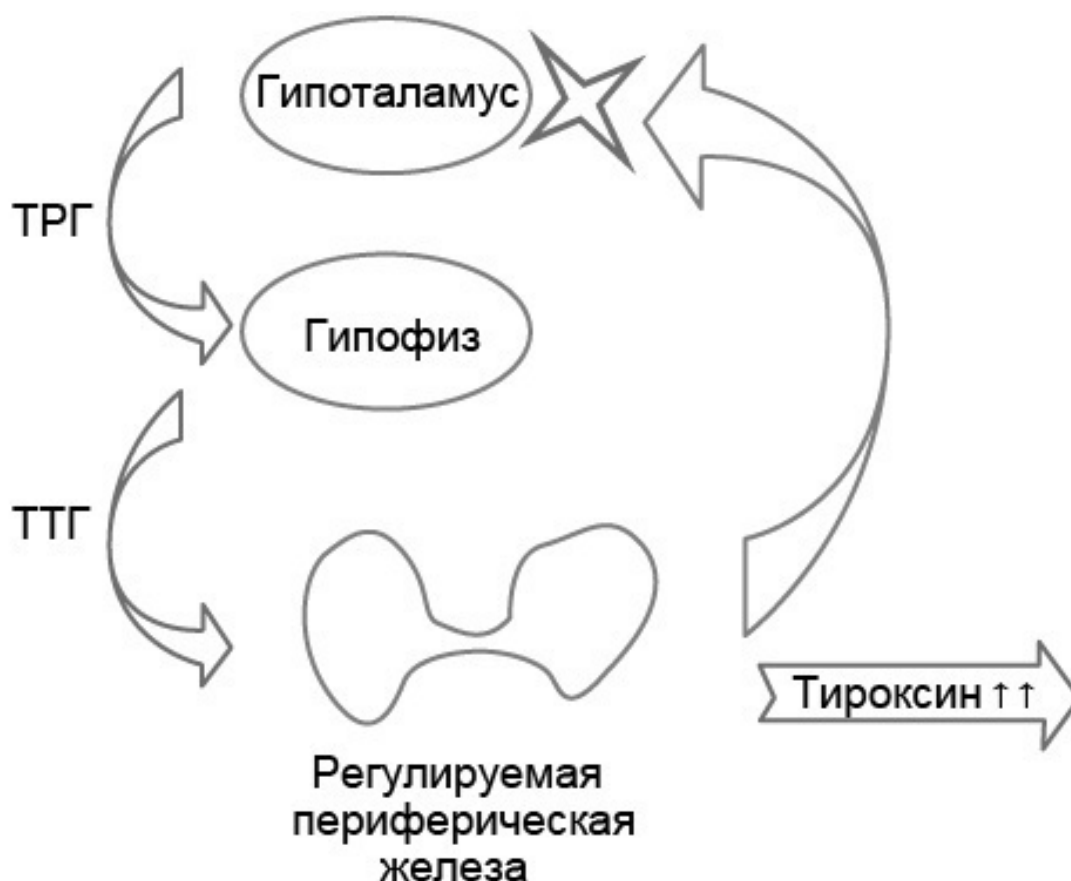


Рис. 5.5. Патофизиологическая трёхуровневая модель развития третичного тиреотоксикоза

В этой системе эндокринной регуляции, как обычно, главный объект исследования – функция периферической железы, так как все клинические проявления эндокринной болезни – результат нарушения секреции её гормона, а не гормонов управляющих центров. Исследование гормонов двух управляющих центров используют для полноценной интерпретации результатов исследования гормона периферической железы, в частности топической диагностики болезни – на первом (периферическом), втором (центральном) или третьем (гипоталамус) уровнях.

Трёхуровневая регуляция в клинической эндокринологии предельна, четырёхуровневую уже не рассматривают. Трёхуровневая модель регуляции не исключает заключённой внутри себя двухуровневой модели, т. е. регуляции между периферической железой и центральной. Однако при рассмотрении трёх уровней регуляции двухуровневая подсистема игнорируется, упрощая клиническое мышление без ущерба для окончательного диагностического суждения.

Рассмотрим в качестве примера трёхуровневую систему регуляции функции щитовидной железы, в которой гипоталамус синтезирует ТРГ, гипофиз – ТТГ, а щитовидная железа – T_4 (см. рис. 5.5). В этой системе регуляции ТРГ стимулирует секрецию ТТГ, а повышение уровня ТТГ в крови стимулирует синтез T_4 щитовидной железой. В свою очередь, повышение концентрации T_4 в крови подавляет секрецию ТРГ гипоталамусом.

Допустим, что в этой системе регуляции произошло нарушение на уровне гипоталамуса – он потерял чувствительность к подавляющему действию T_4 , и в итоге секреция ТРГ остаётся все время повышенной. В результате постоянно увеличен уровень ТТГ, и у больного развивается тиреотоксикоз из-за постоянно повышенного содержания T_4 .

При обследовании у больного обнаруживают повышенный уровень ТТГ и Т₄. Технической возможности исследовать ТРГ в настоящее время нет. Диагностический поиск после получения результатов исследования двух гормонов (повышенные концентрации ТТГ и Т₄) заключается в дифференцировании опухоли гипофиза, секретирующей повышенное количество ТТГ, и первичной гиперпродукции ТРГ. МРТ гипофиза позволяет исключить/подтвердить наличие опухоли гипофиза и поставить точку в диагностическом поиске.

С учётом третьего центра регуляции периферической железы выделяют *третичное нарушение* её функции. В нашем примере – это третичный тиреотоксикоз, связанный с чрезмерной секрецией ТРГ.

Кроме вышеописанной, возможны и другие патофизиологические трёхуровневые модели регуляции в системе «гипоталамус— гипофиз – периферическая железа». Они достаточно очевидны.

Резюме по примеру. Резистентность ядер гипоталамуса, синтезирующих ТРГ, к подавляющему секрецию действию Т₄ вызывает повышенную секрецию ТРГ. В свою очередь, постоянная гиперсекреция ТРГ приводит к постоянной гиперсекреции ТТГ и соответственно Т₄ щитовидной железой, что проявляется у больного синдромом тиреотоксикоза.

5.5. Эктопическая регуляция

Эктопическая регуляция – управление периферической железой тропным гормоном, вырабатываемым вне гипофиза.

Типичным примером АКТГ-эктопического синдрома служит опухоль лёгкого, которая секретирует в больших количествах АКТГ, что приводит к гиперпродукции кортизола надпочечниками (синдром Иценко – Кушинга; рис. 5.6). Повышенный уровень кортизола в крови подавляет секрецию АКТГ гипофизом, но не эктопическую секрецию АКТГ опухолью лёгкого. В результате при лабораторном обследовании у больного с эктопическим АКТГ-синдромом выявляют в крови повышенное содержание кортизола и АКТГ. Поскольку АКТГ, синтезируемый в опухоли лёгкого, невозможно лабораторно отличить от АКТГ, вырабатываемого гипофизом, то по лабораторным результатам нельзя установить источник АКТГ. Для дифференциальной диагностики кровь забирают из вен, по которым кровь оттекает от гипофиза, и если содержание АКТГ оказывается в них повышено – тогда опухоль не эктопическая, и *vice versa*.

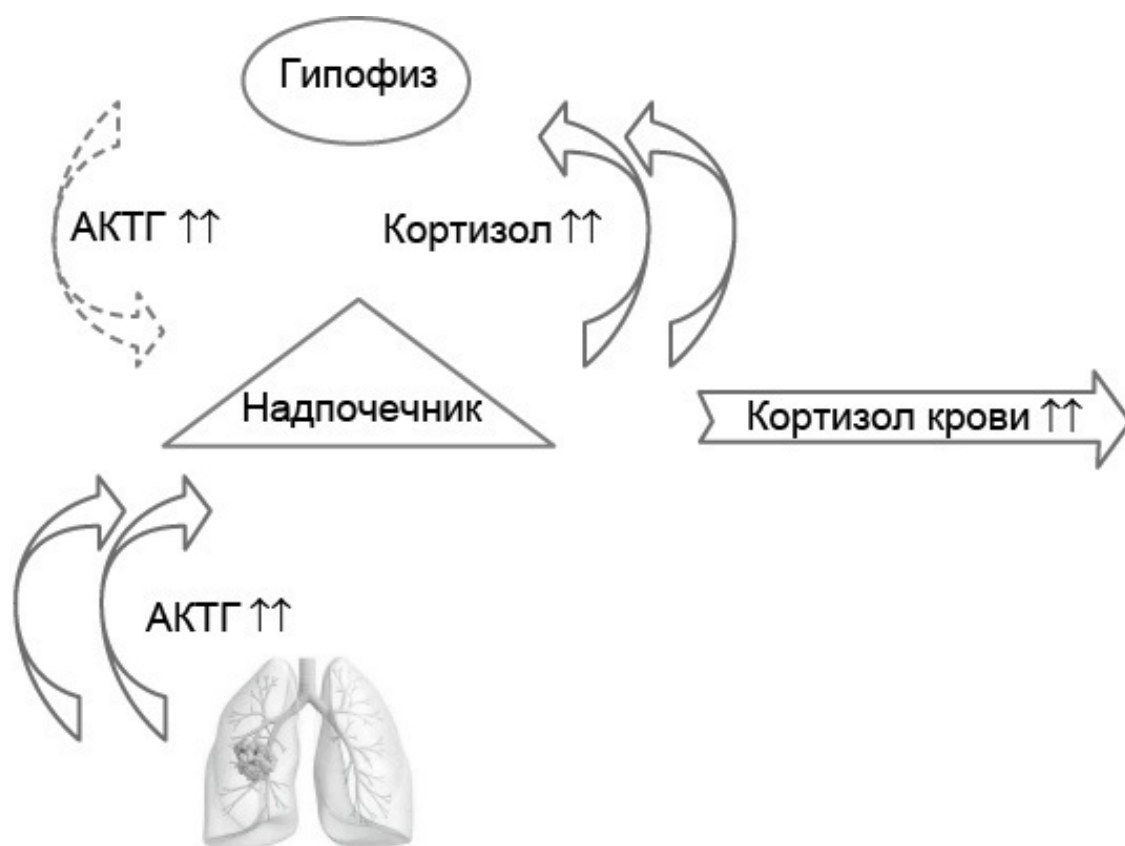


Рис. 5.6. Эктопическая секреция аденокортикотропного гормона (АКТГ) опухолью лёгкого стимулирует синтез кортизола надпочечниками

Часть III

Клиническая эндокринология

Глава 6

Принципы диагностики эндокринопатий

6.1. Особенности обследования больного эндокринологом

6.1.1. Общие принципы

Эндокринология исторически составляет раздел науки о внутренних болезнях, поэтому опрос, лабораторное и инструментальное обследование больного эндокринологом совпадают с обычным терапевтическим. Отличие заключается в том, что эндокринолог в первую очередь старается выявить симптомы и признаки, характерные для эндокринных болезней. В результате каждый раздел истории болезни по сути является эндокринологическим, а в специальный раздел «Эндокринные болезни» обычно включают описание болезней щитовидной железы и репродуктивной системы (она отделяется от «мочеполовой» в схеме эндокринолога).

Для систематизации эндокринных болезней в учебных курсах их обычно группируют в последовательности сверху вниз: голова (гипоталамо-гипофизарная система), шея (щитовидная и паращитовидные железы), живот (надпочечники), малый таз и наружные половые органы (яичники и тестикулы; табл. 6.1). Эта последовательность, кстати, соответствует организации обследования органов и систем больного терапевтом.

Таблица 6.1.

Группы эндокринных болезней

Группа Болезни

- 1 Гипоталамо-гипофизарные болезни
- 2 Болезни щитовидной железы
- 3 Болезни паращитовидной железы и метаболические болезни костей
- 4 Болезни надпочечников
- 5 Болезни репродуктивной системы
- 6 Синдром множественной эндокринной неоплазии
- 7 Паранеопластический эндокринный синдром и карциноид
- 8 Генетические болезни

В этот перечень не включён сахарный диабет, так как диабетология стала настолько обширной, что выделен отдельный от эндокринолога специалист – диабетолог, поэтому диабетологию целесообразно изучать по диабетологическим монографиям.

Метаболические болезни костей неразрывно связаны с паращитовидными железами, поэтому их можно рассматривать при выявлении симптомов как признак поражения паращитовидных желёз.

Синдром множественной эндокринной неоплазии рассматривают после перечня отдельных эндокринных болезней, так как он включает поражение нескольких эндокринных желёз –

сочетанная эндокринопатия. Аналогично и паранеоплазии/карциноид могут сопровождаться различными эндокринопатиями, в том числе и их сочетанием.

Генетические болезни не имеют никакого отношения к отдельным частям тела, поэтому расположены в конце списка.

Вместе с тем *обследование пациента* с эндокринной болезнью – достаточно сложная задача. В отличие от врачей других терапевтических специальностей, эндокринолог не может сосредоточить своё внимание только на одной анатомической структуре или органе (например, как гепатолог на печени или нефролог на почках). Большинство эндокринных болезней не проявляется в доступном для осмотра или пальпации виде, за исключением щитовидной железы и тестикул, которые можно пропальпировать. В результате качество диагностики в значительной степени основано на проницательности эндокринолога, который после тщательного опроса и физикального обследования больного получает обычно ключ к оптимальному инструментальному и лабораторному обследованию больного. В последние десятилетия в эндокринологии стали меньше внимания уделять опросу и осмотру больного, делая основной акцент на лабораторных методах обследования. Однако можно сэкономить достаточно средств как больного, так и здравоохранения, если в большей степени полагаться на клинические суждения, которые базируются на том, что эндокринолог слышит, видит и ощущает. В этом случае лабораторные тесты будут служить лишь подтверждением высказанных диагностических гипотез.

6.1.2. Опрос и осмотр пациента с эндокринной болезнью

Даже если эндокринная болезнь очевидна либо исходя из внешнего вида больного, или из предоставленной им медицинской документации, его опрос нужно проводить столь же обстоятельно, как и в случае неясной болезни. Такой подход к опросу больного позволяет избежать пропуска комплексной эндокринной болезни, тем более что ряд эндокринных заболеваний часто сопутствуют друг другу. В частности, при болезни Хашимото (аутоиммунный тиреоидит) повышен риск поражения аутоиммунным процессом и других эндокринных желёз (надпочечниковая, тестикулярная или овариальная недостаточность).

Сначала предоставьте больному возможность рассказать о проявлениях своей болезни, задав ему общий вопрос: «Что вас беспокоит?» Нередко из истории болезни, которую излагает больной, даже без наводящих вопросов становится очевидной причина эндокринной болезни. Причём довольно быстро – буквально через несколько минут после начала рассказа. К примеру, характер голоса может указать на причину эндокринопатии. На фоне гипогонадизма у мужчин голос обычно высокого тембра, в то время как андрогенизация у женщин сопровождается более низким тембром, чем ожидаешь услышать.

Ряд эндокринных заболеваний протекает с характерным изменением внешности (акромегалия, гипергликекортицизм и др.), что требует особого внимания при осмотре больного. Щитовидная железа, увеличенная паращитовидная железа, а также тестикулы доступны осмотру и пальпации. В связи с этим необходим навык осмотра и пальпации этих желёз. Эндокринная офтальмопатия проявляется комплексом характерных симптомов, причём большинство из них обычно незаметно не обученному их исследовать врачу.

При опросе и осмотре больного не следует полагаться только на некоторое клиническое озарение: увидел симптом (признак) – и тут же поставил правильный диагноз. Необходимо иметь достаточно чётко систематизированные знания о проявлениях эндокринных синдромов/болезней. При этом идёт не примитивное сопоставление «симптом-болезнь», а весь комплекс проявлений болезни сопоставляется с базой знаний врача. Эту сложную творческую работу не в состоянии имитировать ни одна компьютерная программа. Именно по этой причине до сих пор врача-диагноста не может заменить даже самый мощный компьютер.

Таким образом, обучение врача состоит в приобретении обширных знаний, в частности в области эндокринологии. Чётко структурированные знания легче запоминаются. Именно с этой позиции дано описание эндокринных синдромов и болезней в руководстве. Врач, вооружённый такой базой знаний, не будет испытывать особых затруднений при диагностике подавляющего большинства эндокринных болезней и синдромов.

6.2. Типичные ошибки лабораторной диагностики эндокринопатии

Наиболее распространены в клинической практике *радио- иммунологический* и *иммунохимический методы* исследования гормонов, основанные на конкурентном связывании меченого и немеченого гормона антителами к гормону. Эти методы позволяют определять количество гормона в биологической жидкости, но не его биологическую активность. В этом отношении их дополняет *радиорецепторный метод*, который позволяет исследовать взаимодействие гормона с рецепторами клеточных мембран и рецепторами субклеточных структур. Предложен также ряд методов тестирования биологического действия гормона *in vitro*. Однако пока радиорецепторный метод и тестирование биологического действия не получили широкого клинического применения.

Лабораторные методы исследований гормонов сложны, на них влияет множество факторов, которые искажают результаты анализа. В связи с этим эндокринолог должен работать в очень тесном сотрудничестве с лабораторией, уточняя, какой метод исследования использован, каковы правила подготовки больного к исследованию, а также принятые нормы исследуемых параметров. Некритичное использование параметров лабораторных тестов и рекомендаций по их проведению, представленных в научной литературе, приводит к серьёзным диагностическим ошибкам, неправильной трактовке результатов и ошибочным решениям.

Ошибки гормонального лабораторного обследования больного могут быть совершены на нескольких этапах.

- Подготовка к исследованию:
 - ◆ не соблюдено время взятия крови;
 - ◆ проблемы забора образца (крови, мочи и т. п.),
 - ◆ например в не подготовленную специально пробирку и др.;
 - ◆ не соблюдены условия транспортировки взятых образцов; не учтены биологические вариации исследуемого параметра;
 - ◆ неверно выбран стимулятор секреции гормона.
- Проведение лабораторного исследования:
 - ◆ не учтена специфичность исследования;
 - ◆ не проведена стандартизация теста;
 - ◆ допущены технические ошибки в выполнении исследования;
 - ◆ не учтен эффект «крюка»;
 - ◆ на результат повлияли эндогенные антитела к исследуемому показателю;
 - ◆ был выбран проблематичный, ненадёжный метод исследования.
- Анализ результатов исследования:
 - ◆ неадекватный выбор референтных значений;
 - ◆ перепутаны единицы измерения;
 - ◆ ошибочная интерпретация полученных результатов.

С *этапом подготовки* к исследованию связана приблизительно половина случаев лабораторных диагностических ошибок, с проведением самого исследования в лаборатории – только 20 %. Даже в стационарах, где к точности лабораторного исследования обычно проявляют повышенное внимание, ошибки на этапе подготовки к исследованию достигают 1 %. Однако и этого достаточно для провоцирования клинической ошибки. Часто для предотвращения таких ошибок достаточно чётко написанной инструкции по подготовке больного к исследованию и взятию у него исследуемых биологических проб (крови, мочи и т. п.).

Примеры ошибок на этапе подготовки к исследованию:

- неверно взята кровь или отсутствует маркировка взятого образца;
- не указано необходимое для интерпретации данных время взятия пробы или оно неверно указано;
- перепутаны пробирки;
- гемолиз;
- липемия;
- время доставки в лабораторию просрочено;
- нарушен температурный режим транспортировки пробы.

Некоторые рекомендации бывают очень простыми, например забор образца крови в соответствующую пробирку и обеспечение своевременной доставки взятой крови в лабораторию с соблюдением температурного режима доставляемого образца. В более сложных случаях, с обстоятельным списком рекомендаций можно ознакомиться в Интернете по адресу www.diagnosticsample.com.

Чтобы убедиться в том, что два или более образцов крови действительно взяты у больного в разное время, следует учитывать естественную биологическую вариабельность параметров организма – значения не должны совпадать (табл. 6.2). Величину вариабельности исследуемого параметра можно уточнить в Интернете по адресу www.westgard.com/intra-inter.htm, где представлен достаточно полный список биохимических параметров человека. Используют также простой расчёт, в который включён период полувыведения ($t_{1/2}$) исследуемого параметра: для эндогенных гормонов и маркёров опухолей изменения концентрации на 90 % происходят после $4,5 \times t_{1/2}$ минуты, а не до этого момента времени. В противном случае лабораторное исследование заведомо проведено с ошибкой.

Таблица 6.2.

Индивидуальная (биологическая, т. е. у отдельного человека) вариабельность концентрации в крови некоторых гормонов

Гормон	Вариабельность концентрации, %
Альдостерон	29
Андростендион	16
Дегидроэпиандростерон	3,4
Прولاктин	24
Глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ)	9
Тестостерон у мужчин	10
ТТГ	20

Во многих функциональных эндокринных тестах используют стимуляторы секреции. В этих случаях приходится отвечать на вопросы: насколько надёжна доказательная база для такого рода тестов, насколько велики различия при использовании различных стимуляторов? Примеры действия различных стимуляторов представлены для СТГ в работе А. Rahim и соавт.⁷.

Ошибки возможны на *этапе проведения лабораторных исследований*. Большинство лабораторных эндокринологических исследований – иммунологические, т. е. основанные на связывании исследуемого вещества (гормона, в частности) с диагностическим антителом. Специфичность связывания в значительной степени зависит от качества поставляемых реактивов и свойств самого исследуемого вещества. К примеру, в исследовании кортизола вмешивается дигоксин, который тоже связывает антитела к кортизолу.

Лабораторные стандарты для исследования пептидных гормонов разработать намного сложнее, чем для простых молекул типа кортизола. Для такого рода диагностических лабораторных систем достигнуто международное соглашение, причём в наибольшей степени они касаются СТГ и гликированного гемоглобина. Эндогенные антитела к исследуемому веществу также искажают результаты иммунологических лабораторных методов исследования.

Можно было бы перечислить и другие потенциальные ошибки определения уровня гормонов, но это задача квалифицированной лабораторной службы – максимально предотвращать ошибки метода исследования. Клиницист же, на *этапе анализа результатов*, должен достаточно критично относиться к лабораторным данным, если они явно противоречат клинической картине болезни. Это должно быть поводом для повторного исследования в той же или другой лаборатории. В литературе описаны случаи исследования пролактина тремя различными методами, которые давали несопоставимые результаты. Таким образом, изменение результатов исследования после повторного исследования в различных лабораториях ещё не указывает на ошибочность исследования в одной из них.

6.3. Интерпретация результатов обследования двухуровневой эндокринной регуляции

В клинической практике обычно используют двухуровневые модели регуляции, причём с положительной прямой и отрицательной обратной связями. В связи с этим обобщим в данном разделе интерпретацию гормонального обследования таких случаев.

Повышенный или пониженный уровень гормона – признак, соответственно гипер- или гипопункции периферической железы. Двухуровневая эндокринная регуляция основана на механизме обратной связи, поэтому одновременное исследование взаимодействующей в регуляции *гормональной пары* (например, кортизол и АКТГ или Т₄ и ТТГ) даёт дополнительную диагностическую информацию (рис. 6.1):

- низкий уровень обоих членов гормональной пары свидетельствует о недостатке тропного гормона;
- высокое содержание гормона железы-мишени в сочетании с низким уровнем тропного гормона указывает на автономную секрецию гормона периферической железой;
- при повышенной концентрации обоих гормонов возможны два объяснения:
 - ◆ автономная секреция тропного гормона или релизинг гормона;
 - ◆ резистентность тканей к биологическому действию гормона железы-мишени.

⁷ Rahim A., Toogood A.A., Shalet S.M. The assessment of growth hormone status in normal young adult males using a variety of provocative agents // Clin. Endocrinol. – 1996. – Vol. 45. – P. 557–562.

Дифференцируют эти два состояния по клинической картине заболевания, которая в случае (1) проявляется симптомами гиперфункции, а при варианте (2) – гипофункции железы.

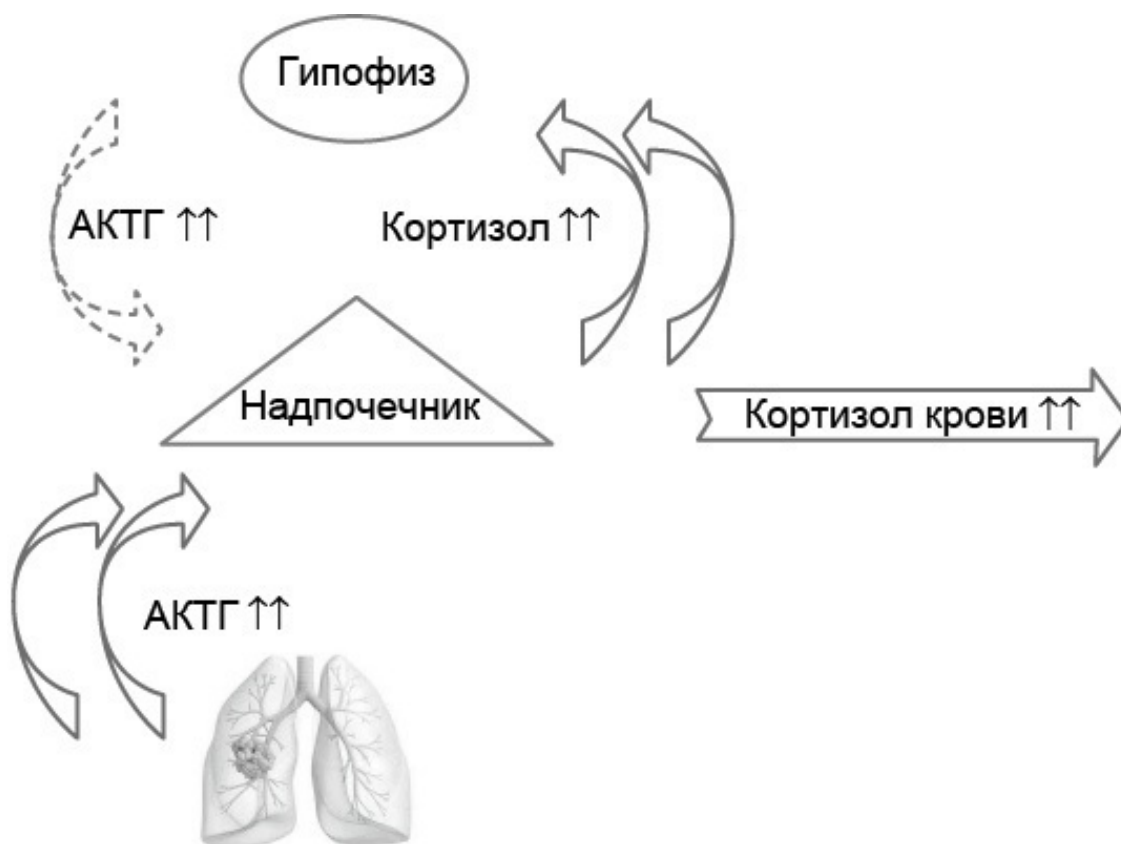


Рис. 6.1. Интерпретация результатов исследования пары гормонов (тропный гормон + гормон железы-мишени) в системе двухуровневой эндокринной регуляции, когда прямая связь положительная, а обратная – отрицательная

Если при базальном состоянии, обычно натощак и без специальных воздействий, выявлено нарушение секреции гормона периферической железы или гормональной пары, дополнительную диагностическую информацию получают в так называемых *динамических тестах*. У больных с синдромом гиперпродукции проводят тесты на *подавление* секреции гормона с целью диагностирования автономности функционирования железы. При гипофункции – *стимулируют* тропную железу и/или железу-мишень, что позволяет установить локализацию поражения в системе эндокринной регуляции.

6.4. Различие в диагностике эндокринных синдромов и болезней

Эндокринный синдром – патологическое состояние, обусловленное нарушением секреции определённого гормона (повышение, понижение, дисфункция). Понятие эндокринной болезни шире, чем эндокринный синдром, так как, с одной стороны, один и тот же эндокринный синдром способен возникать при разных эндокринных болезнях, а с другой – при одной и той же болезни может нарушаться секреция одновременно нескольких гормонов и, соответственно, можно наблюдать одновременно проявление нескольких эндокринных синдромов.

Эндокринная болезнь – патологическое состояние, обусловленное нарушением секреции одного или нескольких гормонов, которое проявляется, соответственно, одним или

несколькими эндокринными синдромами. Так, синдром гиперглюкокортицизма развивается при кортизол-синтезирующей опухоли коры надпочечников или при повышенной секреции АКТГ, который стимулирует синтез кортизола корой надпочечников. При пангипопитуитаризме нарушается одновременно секреция всех гормонов передней доли гипофиза. Возможны и более сложные взаимоотношения эндокринных синдромов и болезней: множественная эндокринная неоплазия I и II типов – болезни, при которых одновременно или последовательно возникают эндокринные опухоли различных желёз.

Итак, понятие «эндокринная болезнь» шире понятия «эндокринный синдром». Эндокринный синдром – лишь часть проявлений эндокринных болезней. Вместе с тем, если болезнь ничем, кроме эндокринного синдрома, не проявляется, тогда определение эндокринной болезни и эндокринного синдрома совпадают. К примеру, проявления врождённой СТГ-недостаточности как болезни исчерпываются эндокринным синдромом гипосекреции гормона роста.

При диагностике эндокринных синдромов гормоны удобно разделить на *группы*:

- регуляторы эндокринных желёз (ТТГ, АКТГ, ЛГ, ФСГ);
- регуляторы метаболических процессов в организме (инсулин, глюкагон, катехоламины, альдостерон, ПТГ, кальцитонин);
- комбинированные регуляторы эндокринных желёз и метаболических процессов (тиреоидные гормоны, половые гормоны, глюкокортикоиды).

«Чистый» регулятор эндокринных желёз – например, ТТГ изменение концентрации которого в крови никак не проявляется клинически, а только через нарушение секреции Т₄ щитовидной железой. Т₄ действует системно на организм, и его недостаток или избыток проявляется определённым набором симптомов. Из этого примера видно, что эндокринные синдромы (комплекс симптомов) формируются вследствие нарушения секреции только тех гормонов, которые действуют системно. С учётом этого можно уточнить определение: **эндокринный синдром** – клинические проявления нарушения секреции гормона, обладающего системным действием на организм.

Исходя из этого определения ясно, на каком этапе завершается диагностический поиск эндокринного синдрома:

- первый этап – по жалобам больного и видимым клиническим признакам высказывают предположение (диагностическую гипотезу) о нарушении секреции определённого гормона или ряда гормонов;
- второй и он же заключительный этап – лабораторное подтверждение повышенного или сниженного уровня системно действующего гормона/гормонов или выявление более сложных нарушений секреции или действия такого гормона (биоритма, например, или резистентности).

Как правило, нарушение секреции гормона может быть следствием целого спектра причин. Установление причины нарушения секреции гормона (т. е. эндокринного синдрома) представляет собой уже следующий за диагностикой синдрома этап диагностического поиска – *диагностику эндокринной болезни*.

К примеру, у больного присутствуют следующие симптомы: розовые стрии на животе, склонность к образованию синяков, центрипетальное перераспределение подкожной жировой клетчатки, гипергликемия. В этом случае может быть высказана диагностическая гипотеза – синдром гиперкортицизма. Определение в крови повышенного содержания кортизола подтверждает наличие у больного этого синдрома. Диагностический поиск эндокринного синдрома завершён.

Однако причиной этого синдрома могут быть, по крайней мере, опухоль надпочечника (глюкостерома) и опухоль гипофиза, гиперсекретирующая АКТГ. Уточнение причины синдрома гиперкортизолизма и есть по сути диагностический поиск эндокринной болезни.

Для диагностики эндокринных синдромов обычно нет необходимости исследовать гормоны, являющиеся «чистыми» регуляторами функции эндокринных желёз, – их используют только для диагностики эндокринных болезней, за исключением субклинических эндокринных синдромов, когда уровень регулируемого системного гормона оказывается нормальным, а его регулятора секреции – нарушен. К примеру, при субклиническом гипотиреозе уровень тиреоидных гормонов в крови нормальный, а содержание ТТГ повышено. И наоборот, в случае субклинического тиреотоксикоза на фоне нормального уровня тиреоидных гормонов концентрация ТТГ понижена. В этом случае диагностика субклинического синдрома – исключительно лабораторная, так как клиническими симптомами он не проявляется, уровень системного гормона по определению субклинического синдрома нормальный.

В указанной классификации гормонов также выделены гормоны, не регулирующие функцию других эндокринных желёз (обладающие только системным действием на организм). Эти гормоны секретируются автономными эндокринными железами (ПТГ, инсулин, глюкагон и др.). Если в крови повышен или понижен уровень такого гормона, то это однозначно указывает на локализацию патологического процесса в железе, которая его синтезирует. Однако и в этом случае эндокринолог поначалу имеет обычно дело с эндокринным синдромом, и ему следует ещё продолжить диагностический поиск эндокринной болезни. К примеру, повышенная секреция ПТГ может быть следствием дефицита витамина D, гиперплазии паращитовидных желёз или аденомы паращитовидной железы.

Гормон периферической железы, секреция которого регулируется тропным гормоном гипофиза, всегда обладает системным действием. Кроме того, он участвует и в регуляции функции центральной железы (гипофиза), замыкая обратную связь. Следовательно, гормоны периферических желёз обладают двумя свойствами: они – системные регуляторы, с одной стороны, и регуляторы функций эндокринных желёз, с другой. Последнее обстоятельство важно на этапе диагностики эндокринных болезней, но не синдромов.

Существуют эндокринные болезни, которые не сопровождаются какими-либо характерными эндокринными синдромами, например гиперпродукция кальцитонина при медуллярном раке щитовидной железы. Следовательно, отсутствие у больного эндокринного синдрома не исключает наличия у него эндокринной болезни.

Существуют опухоли, которые синтезируют гормоны, но не секретируют их (например, некоторые нейроэндокринные опухоли). В этом случае эндокринологическая диагностика возможна только при гистохимическом исследовании опухолевых клеток, при котором выявляют гормоны в опухолевых клетках, не секретирующиеся в кровь.

Таким образом, современная клиническая эндокринология не исчерпывается болезнями, которые проявляются эндокринными синдромами.

Некоторые эндокринные болезни называют синдромами: аденогенитальный синдром, синдром Клайнфельтера, синдром склерокистозных яичников и др. Происхождение их очевидно из определения термина «синдром» – сочетание характерных для определённого патологического состояния симптомов. Однако если определённый синдром встречается при единственном (уникальном) патологическом состоянии, то обнаружение такого синдрома эквивалентно диагностике соответствующей ему болезни. Именно к этой категории относятся эндокринные болезни, которые в эндокринологии называются синдромами по имени авторов, их описавших, хотя не всем нозологиям-синдромам присвоены имена врачей, например аденогенитальный синдром или синдром склерокистозных яичников.

Особое место в эндокринологии занимают определения синдрома и болезни Иценко-Кушинга, которые следует обсудить в этом разделе, чтобы снять естественные вопросы. С

одной стороны, симптомокомплекс, вызванный повышенным содержанием глюкокортикоидов в крови, называют синдромом Иценко – Кушинга. Этот синдром может быть вызван опухолью гипофиза, секретирующей в повышенных количествах АКТГ, который, в свою очередь, стимулирует синтез надпочечниками глюкокортикоидов. Его же вызывает опухоль надпочечников, которая в повышенных количествах производит глюкокортикоиды (глюкостерома). Для разделения этих двух болезней, при которых возникает синдром Иценко – Кушинга, АКТГ-секретирующую опухоль гипофиза было предложено назвать болезнью Иценко – Кушинга, но при этом за глюкостеромой оставлено схожее название – синдром Иценко – Кушинга.

Итак, если больной поступает для уточнения причины заболевания в клинику с диагнозом «синдром Иценко – Кушинга», то у него дифференцируют, по крайней мере, АКТГ-продуцирующую аденому гипофиза и глюкостерому. Однако если после завершения диагностического поиска больному ставят диагноз «синдром Иценко – Кушинга», то это означает, что у больного обнаружили опухоль надпочечника, секретирующую глюкокортикоиды. Таким образом, диагноз «синдром Иценко – Кушинга» в начале диагностического поиска рассматривают как патологическое состояние, которое может быть вызвано различными болезнями («классический» синдром), а при завершении обследования диагноз «синдром Иценко – Кушинга» является коротким обозначением болезни – опухоли надпочечника, которая в повышенных количествах секретирует глюкокортикоиды.

После того как были обнаружены опухоли, локализованные вне гипофиза и при этом продуцирующие в повышенных количествах АКТГ, разделение синдрома гиперглюкокортицизма на болезнь и синдром Иценко – Кушинга оказалось недостаточным. В связи с этим введены термины «АКТГ-зависимый» и «АКТГ-независимый» синдромы Иценко – Кушинга. В *АКТГ-зависимый синдром* входят болезнь Иценко – Кушинга и эктопический АКТГ-синдром. К *АКТГ-независимым синдромам* относят глюкостерому и ятрогенный гиперглюкокортицизм. Во всех этих определениях фигурирует слово «синдром», но по сути это классификация болезней, при которых развивается синдром гиперглюкокортицизма. Из изложенного выше очевидно, что термин «синдром» неоднозначен в клинической эндокринологии, поэтому нужно внимательно относиться к медицинскому контексту когда описывается определённый эндокринный синдром.

В разделе «Эндокринные синдромы» приведены только те эндокринные синдромы, которые не являются болезнью, а встречаются при различных эндокринных заболеваниях и вызваны повышенной или пониженной секрецией гормона с системным действием. Выявление у больного такого рода синдрома не завершает эндокринологический диагностический поиск, а только его начинает.

Вместе с тем граница между определением эндокринного синдрома и эндокринной болезни бывает размытой. В одних клинических ситуациях нарушение секреции гормона может выступать в качестве синдрома, в других – болезни. Это связано с тем, насколько полно проявления болезни объясняются нарушением секреции гормона.

Пример. Вследствие абсолютного или относительного дефицита АДГ развивается НД. В процессе обследования больного выясняется, что это состояние связано с нарушением синтеза АДГ и никаких морфологических признаков поражения гипоталамо-гипофизарной области нет (опухоли и т. п.). В этом случае диагностируют болезнь «НД», так как недостатком секреции АДГ исчерпываются все клинические проявления заболевания. Однако если НД является проявлением макроаденомы гипофиза, то НД – один из синдромов этой опухоли. Итак, в последнем случае НД не исчерпывается проявлением заболевания у больного. НД патогенетически связан с другим заболеванием и фактически является одним из его проявлений, т. е. синдромом. Это и определяет НД как синдром вызвавшей его болезни.

С описанной выше точки зрения достаточно понятно разделение синдрома гиперглюкокортицизма на болезнь и синдром Иценко – Кушинга. Когда гиперглюкокортицизм – про-

явление кортизол-секретирующей опухоли надпочечника, его называют «синдром Иценко – Кушинга», что вполне оправдано, так как «первичным» заболеванием является опухоль надпочечника, а одним из её проявлений – синдром гиперглюкокортицизма.

Допустим теперь, что у больного выявлена гиперпродукция АКТГ гипофизом, которая или связана с микроаденомой гипофиза, или протекает вообще без каких-либо морфологических признаков аденомы. В этих случаях устанавливают диагноз «болезнь Иценко – Кушинга», так как синдромом гиперглюкокортицизма фактически исчерпываются проявления этого патологического состояния – микроаденома не сопровождается какой-либо клинически заметной симптоматикой, кроме чрезмерной секреции АКТГ и, соответственно, кортизола. Однако если гиперпродукция АКТГ эктопическая, т. е. является следствием обычно злокачественной опухоли, тогда это состояние логично называть синдромом: АКТГ-эктопический синдром. Это название отражает то обстоятельство, что АКТГ-обусловленный синдром гиперкортицизма – часть клинической картины по сути неэндокринной болезни (злокачественной опухоли).

В связи со сказанным выше такого рода «синдромы-болезни» тоже включены в раздел «Эндокринные синдромы».

Функция эндокринных желёз регулируется не только управляющими гормонами, но и рядом метаболитов крови. В частности, концентрация глюкозы в крови регулирует секрецию инсулина и глюкагона, а уровень кальция в крови – секрецию ПТГ и т. п. Такого рода биологические вещества крови – *регуляторы-метаболиты* эндокринных желёз. При диагностике эндокринных синдромов их тоже необходимо иметь в виду, так как иногда их изменение может быть ведущим или даже единственным диагностическим признаком эндокринного синдрома, поскольку их уровень всегда сильно коррелирует с интенсивностью секреции специфического гормона.

6.5. Особенности лечения эндокринных синдромов

Возможны патогенетические и симптоматические методы лечения эндокринных синдромов. Если устраняют причину синдрома, лечение *патогенетическое*, если не устраняют – *симптоматическое*, например удаление глюкостеромы или опухоли, секретирующей АКТГ, – патогенетическое лечение синдрома гиперглюкокортицизма.

Однако патогенетическое лечение возможно не всегда – тогда применяют симптоматическое лечение эндокринного синдрома, например блокирование повышенного синтеза гормона или, наоборот, замещение недостающей секреции гормона.

К примеру, НД. Независимо от того, является диабет центральным или нефрогенным, основное лечение – лекарственное замещение дефицита АДГ. Для центрального НД способа восстановления функции АДГ-синтезирующих клеток не существует, при нефрогенном нет метода восстановления чувствительности почек к действию АДГ, что было бы лечением не симптоматическим, а патогенетическим, и приводило бы практически к выздоровлению больного. По этой причине при большинстве эндокринных синдромов больной зависит от заместительной гормональной терапии.

Устранение гиперпродукции гормона нередко тоже симптоматическое. Так, один из последних методов лекарственного лечения акромегалии направлен на блокирование биологического действия СТГ – симптоматическое лечение в чистом виде.

Хирургическое лечение тоже может быть симптоматическим, например удаление щитовидной железы при ДТЗ, цель которого – удаление гиперфункционирующей щитовидной железы. Патогенетическое лечение заключалось бы в удалении тиреоид-стимулирующих антител, которые хирургическая операция на щитовидной железе не затрагивает. Патогенетических методов лечения аутоиммунных заболеваний до сих пор не разработано.

Хирургическое удаление гиперфункционирующей эндокринной опухоли – патогенетическое лечение, так как оно полностью устраняет патологический процесс и нормализует гормональный статус больного (например, удаление глюкостеромы надпочечников). Однако если в результате операции нарушается функция железы (например, развивается гипопитуитаризм после удаления СТГ-секретирующей аденомы гипофиза), возникает осложнение патогенетического лечения – операции.

С учётом сказанного методы лечения эндокринных синдромов можно разделить на две группы.

- Устранение недостатка гормона (абсолютного или относительного) путём назначения:
 - ◆ экзогенного нативного гормона (например, гидрокортизона) или аналога [например, лираглутида (Виктозы♠) – аналога глюкагоноподобного пептида-1] с терапевтически оправданным изменением его биологических свойств;
 - ◆ лекарственных средств, усиливающих действие как эндогенного, так и экзогенного гормонов (например, метформина, снижающего инсулинорезистентность).
- Устранение избытка гормона путём:
 - ◆ назначения препаратов, блокирующих синтез/секрецию гормона (например, аналоги соматостатина);
 - ◆ назначения препаратов, блокирующих действие гормона на уровне органа-мишени прямо или опосредовано (например, β -адреноблокаторов при тиреотоксикозе);
 - ◆ удаления (хирургического, лучевого и т. п.) гиперфункционирующей железы.

В руководстве представлены методы лечения как эндокринных синдромов, так и эндокринных болезней. Медикаментозное лечение эндокринного синдрома может быть подготовительной фазой для каких-то других методов, например радикального хирургического лечения, или же оно может быть лечением выбора, если другие методы устранения гиперпродукции/гипопродукции гормона недоступны.

Раздел 1

Эндокринные синдромы

Клиническая медицина в значительной степени остаётся описательной наукой, особенно в той части, которая касается проявления заболевания у больного (симптомы и признаки). В результате чем более полным будет описание болезни в руководстве, тем более широкий спектр больных окажется в зоне внимания специалиста, и в частности эндокринолога. И тем больше шансов у больного получить адекватное лечение. Именно исходя из этого предположения, дано описание эндокринопатий в данном разделе. Однако проблема составления обстоятельного списка симптомов/признаков заболевания заключается в том, что такая работа требует некоторой первичной достаточно обширной базы симптомов/признаков болезней, из которой можно было бы формировать «пакеты» специфических симптомов болезней, что вручную сделать практически невозможно.

В этом отношении указанная проблема, по крайней мере отчасти, разрешена созданием сайта <http://www.diagnosispro.com/>, в котором представлено до 7000 болезней и до 15 000 их симптомов и признаков. Эти данные сформированы на базе наиболее респектабельных медицинских ресурсов, покрывающих внутренние болезни, неотложные состояния, педиатрию, акушерство и гинекологию, эндокринологию и многие другие клинические направления. Эта система разработана клиницистами для клиницистов с целью повышения качества их работы и предотвращения, по крайней мере, банальных диагностических ошибок. И главное её достоинство – именно автоматизация формирования пакета симптомов/признаков болезни, что в значительной мере упростило задачу создания обстоятельной симптоматиологии эндокринопатий, представленной в этой книге.

Глава 7

Гипофиз и гипоталамус

7.1. Методы исследования гипофиза

7.1.1. Визуализация гипофиза

Современные методы рентгенологического исследования настолько совершенны, что позволяют увидеть внутреннее анатомическое строение органов, в том числе мозга и гипофиза (рис. 7.1, 7.2). В связи с этим представление об анатомии гипоталамуса, гипофиза и окружающих гипофиз структур, по крайней мере на двух основных срезах (фронтальном и сагиттальном), – необходимое условие понимания результатов компьютерной томографии (КТ) или МРТ (см. рис. 7.1, 7.2).

Гипофиз состоит из двух долей – передней (аденогипофиз) и задней (нейрогипофиз), которые отчётливо видны на сагиттальной томограмме (см. рис. 7.1).

МРТ в настоящее время является оптимальным методом визуализации гипофиза. КТ может всё ещё быть полезной для обнаружения кальцификатов в опухоли (например, при краниофарингиомах) и гиперостоза в сочетании с менингиомами или выявления очагов костной деструкции. На обычной рентгенограмме черепа можно выявить изменения костных контуров турецкого седла, в частности его увеличение, но в ней нет необходимости, если есть возможность проведения МРТ. Хотя при ограниченных ресурсах здравоохранения прицельная рентгенография турецкого седла может служить определённым скрининговым исследованием при подозрении на опухоль гипофиза.

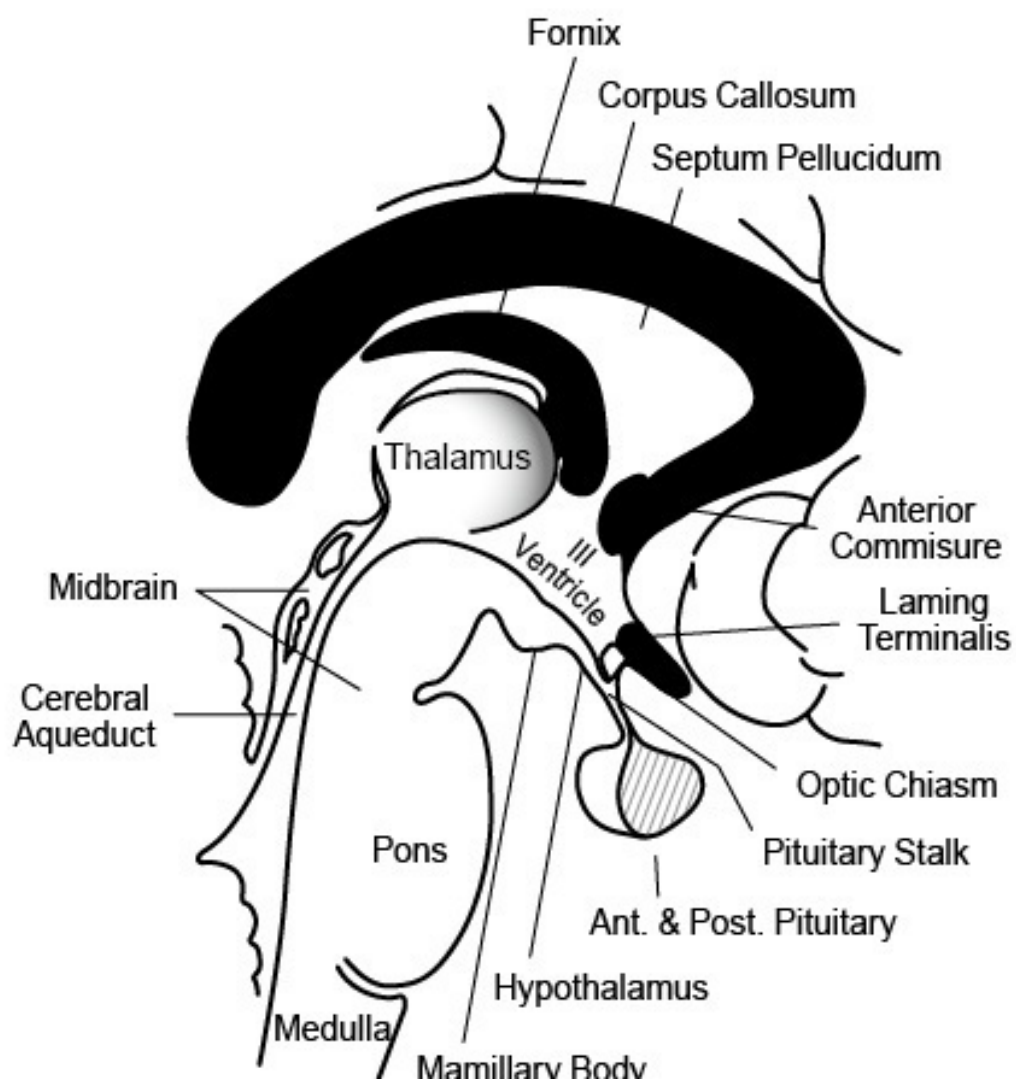


Рис. 7.1. Сагиттальный срез гипофиза при магнитно-резонансной томографии: а – томограмма; б – схема

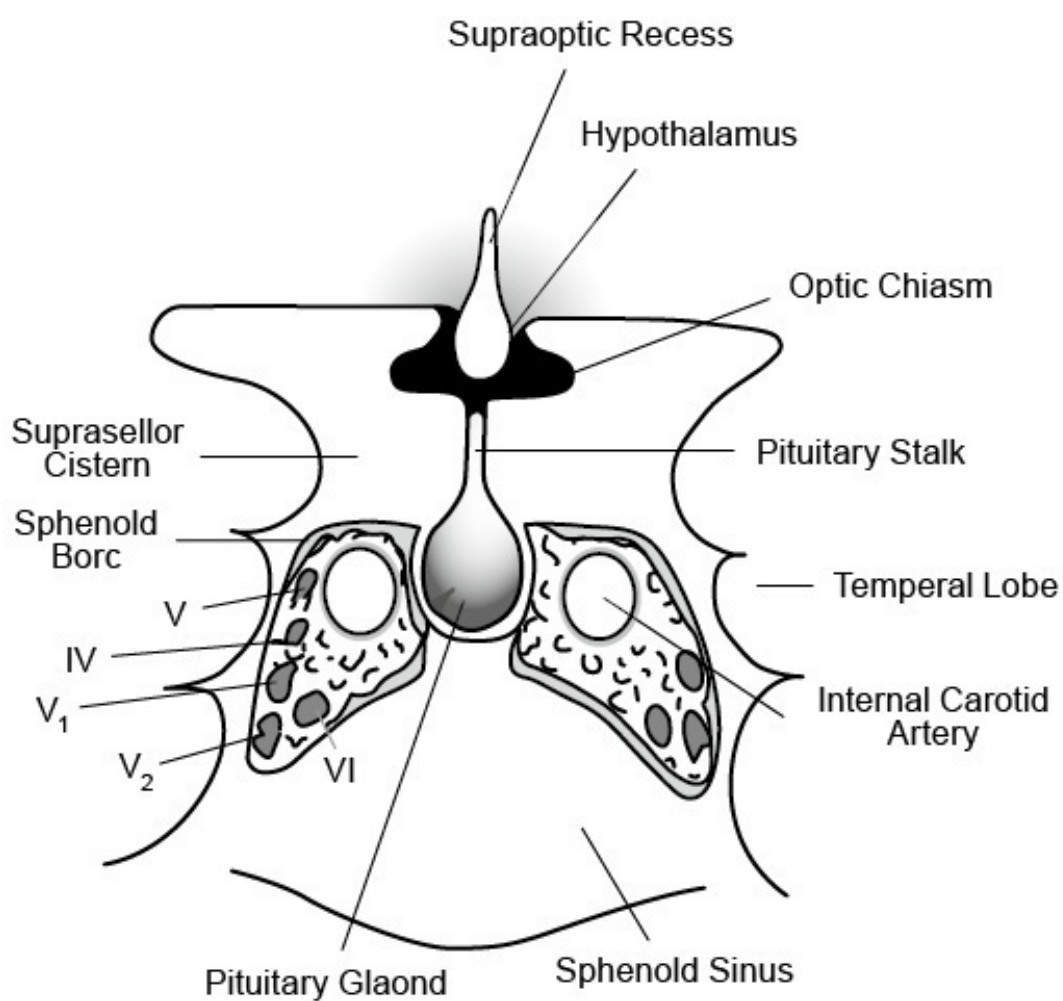


Рис. 7.2. Фронтальный срез гипофиза при магнитно-резонансной томографии: а – томограмма; б – схема

При МРТ выделяют T1-взвешенное изображение, на котором спинномозговая жидкость выглядит в виде тёмных серых пятен, в то время как ткань мозга намного светлее. Этот тип изображения позволяет получить отчётливую картину анатомических структур. В норме на T1-взвешенном изображении задняя доля гипофиза выглядит как яркое белое пятно (вследствие «жидких» нейросекреторных гранул и фосфолипидов), в то время как передняя доля – белого цвета (см. рис. 7.1). Костные образования отражают сигнал малой интенсивности (тёмные пятна), а воздух под турецким седлом в сфеноидальном синусе сигнал вообще не отражает и выглядит в виде чёрных пятен при МРТ. Скопление жира в задней части турецкого седла тоже может выглядеть в виде белого пятна. T2-взвешенную томографию иногда используют для выявления гемосидерина и содержащих жидкость кист. Для проведения МРТ с контрастированием используют внутривенное введение контрастного вещества, содержащего гадолиний. Так как у гипофиза и у его ножки нет гематоэнцефалического барьера в отличие от других структур мозга, то введение гадолиния делает изображение гипофиза и ножки более ярким. В наибольшей степени это исследование полезно для выявления вовлечённости в патологический процесс кавернозных синусов и обнаружения микроаденом (например, при болезни Иценко – Кушинга).

7.1.2. Нормальные уровни гормонов аденогипофиза в крови

Нормальные уровни гормонов гипофиза представлены в табл. 7.1. Однако следует обратить внимание, что эти цифры в общем ориентировочные, так как нормы могут различаться для различных лабораторных тест-наборов.

Таблица 7.1.

Нормальные уровни гормонов гипофиза в сыворотке крови

Гормоны	Особенности исследования	В единицах СИ	Традиционная размерность	Коэффициент пересчёта
ФСГ	Фолликулярная фаза	0,5–5 ЕД/л	0,5–5 мЕД/мл	1
	Середина цикла	8–33 ЕД/л	8–33 мЕД/мл	
	Лютеальная фаза	2–8 ЕД/л	2–8 мЕД/мл	
	Постменопаузальный период	>30 ЕД/л	>30 мЕД/мл	
	У мужчин	1,4–18,1 ЕД/л	1,4–18,1 мЕД/мл	
ЛГ	Фолликулярная фаза	3–12 ЕД/л	3–12 мЕД/мл	1
	Середина цикла	20–80 ЕД/л	20–80 мЕД/мл	
	Лютеальная фаза	3–16 ЕД/л	3–16 мЕД/мл	
	Постменопаузальный период	>30 ЕД/л	>30 мЕД/мл	
	У мужчин	3–8 ЕД/л	3–8 мЕД/мл	
Пролактин	У женщин	60–620 мЕД/л	3–31 нг/мл	20
	У мужчин	45–375 мЕД/л	2,2–19 нг/мл	
СТГ (базальный)	—	0–20 мЕД/л	0–10 нг/мл	3 (2)*
АКТГ**	—	2,2–17,6 пмоль/л	10–80 нг/л	0,22
ТТГ	—	0,5–5,0 мЕД/л	0,5–5,0 мкЕД/мл	1

ФСГ	Лютеальная фаза	2–8 ЕД/л	2–8 мЕД/мл	1
	Постменопаузальный период	>30 ЕД/л	>30 мЕД/мл	
	У мужчин	1,4–18,1 ЕД/л	1,4–18,1 мЕД/мл	
	Фолликулярная фаза	3–12 ЕД/л	3–12 мЕД/мл	
	Середина цикла	20–80 ЕД/л	20–80 мЕД/мл	
ЛГ	Лютеальная фаза	3–16 ЕД/л	3–16 мЕД/мл	1
	Постменопаузальный период	>30 ЕД/л	>30 мЕД/мл	
	У мужчин	3–8 ЕД/л	3–8 мЕД/мл	
Пролактин	У женщин	60–620 мЕД/л	3–31 нг/мл	20
	У мужчин	45–375 мЕД/л	2,2–19 нг/мл	
СТГ (базальный)	—	0–20 мЕД/л	0–10 нг/мл	3 (2)*
АКТГ**	—	2,2–17,6 пмоль/л	10–80 нг/л	0,22
ТТГ	—	0,5–5,0 мЕД/л	0,5–5,0 мкЕД/мл	1

* В последнее время рекомендуют использовать коэффициент пересчёта 3, а не 2, как ранее, но при этом возникает определённая несопоставимость СИ и традиционных диапазонов значений (авт.).

** Литий-гепариновая пробирка откручивается немедленно на холоде.

7.2. Нарушение секреции гормонов аденогипофиза

7.2.1. Нарушение секреции адренокортикотропного гормона

Поскольку АКТГ регулирует секрецию кортизола надпочечниками, то его дефицит/избыток проявляется жалобами, связанными с недостатком/избытком секреции кортизола (см. ниже).

Прямым *диагностическим признаком* нарушения секреции АКТГ служит уровень АКТГ в крови – повышенный (гиперсекреция) или пониженный (гипосекреция).

Сниженная секреция АКТГ гипофизом обычно связана с поражением гипоталамо-гипофизарной области и, которое, как правило, не бывает изолированным, а является частью синдрома гипопитуитаризма (см. ниже). Вместе с тем секреция АКТГ или КРГ может быть изолированно подавленной у больных с длительным гиперкортизолизмом – ятрогенным или эндогенным (глюкостерома, например). В этом случае после отмены глюкокортикоидов или удаления глюкостеромы может развиваться надпочечниковая недостаточность за счёт снижения секреции АКТГ. Для диагностирования последней применяют стимулирующие секрецию АКТГ тесты (см. ниже).

Повышенная секреция АКТГ происходит в следующих случаях:

- АКТГ-секретирующая аденома гипофиза или резистентность гипоталамических центров, синтезирующих КРГ, к подавляющему действию кортизола (оба состояния относятся к болезни Иценко – Кушинга, хотя последнее, скорее, гипотетическое);
- эктопическая секреция АКТГ нейроэндокринной опухолью, чаще всего лёгких;
- растормаживание продукции АКТГ/КРГ гипофизом при снижении/отсутствии секреции кортизола надпочечниками.

Так как в молекулярную структуру проопиомеланокортина входит меланоцит-стимулирующий гормон, то при повышенной секреции АКТГ усиливается пигментация кожи и проявляется симптомом – *меланодермия*.

7.2.2. Нарушение секреции гонадотропинов

Симптомы недостатка/избытка гонадотропинов проявляются симптомами недостатка/избытка половых гормонов, секрецию которых они регулируют (см. ниже).

Прямым *диагностическим признаком* нарушения секреции гонадотропинов служит их уровень в крови – повышенный (гиперсекреция) или пониженный (гипосекреция).

Снижение секреции гонадотропинов гипофизом обычно связано с поражением гипоталамо-гипофизарной области и, как правило, не бывает изолированным, а является частью синдрома гипопитуитаризма (см. ниже). Вместе с тем секреция гонадотропинов и гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) может быть изолированно подавленной у больных, получающих половые гормоны или ГнРГ (при раке предстательной железы) или при гиперсекреции половых гормонов опухолью половых желёз.

Повышенная секреция гонадотропинов может наблюдаться в следующих случаях:

- растормаживание секреции гонадотропинов/ГнРГ при снижении/отсутствии секреции половых гормонов (климакс, первичный гипогонадизм);
- опухоль гипофиза – гонадотропинома.

7.2.3. Нарушение секреции тиреотропного гормона

Нарушение секреции ТТГ клинически проявляется через снижение/повышение секреции тиреоидных гормонов, которую он регулирует. Прямым *диагностическим признаком* нарушения секреции ТТГ служит его уровень в крови – повышенный (гиперсекреция) или пониженный (гипосекреция).

Снижение секреции ТТГ гипофизом обычно связано с поражением гипоталамо-гипофизарной области и, как правило, не бывает изолированным, а является частью синдрома гипопитуитаризма (см. ниже). Вместе с тем секреция ТТГ и ТРГ может быть изолированно подавленной у больных, получающих тиреоидные гормоны или при гиперсекреции тиреоидных гормонов щитовидной железой (ДТЗ, токсическая аденома).

Повышенная секреция ТТГ возможна в следующих случаях:

- растормаживание секреции ТТГ/ТРГ при снижении/отсутствии синтеза тиреоидных гормонов;
- опухоль гипофиза – тиреотропинома;
- резистентность гипоталамических структур, синтезирующих ТРГ, к подавляющему действию тиреоидных гормонов.

7.2.4. Нарушение секреции пролактина

7.2.4.1. Гипопролактинемия

Пониженный уровень пролактина не сопровождается какими-либо характерными симптомами, разве что нарушением лактации после родов, что может быть первым признаком болезни Шихана (послеродового кровоизлияния в гипофиз).

7.2.4.2. Гиперпролактинемия

Причины

Причины гиперпролактинемии указаны в табл. 7.2.

Таблица 7.2.

Причины гиперпролактинемии

I. Прямая стимуляция лактотрофов

	Беременность
Избыток эстрогенов	Пероральные контрацептивы
	Другие эстрогены
	Стимуляция сосков
Неврогенные воздействия	Травма грудной клетки или операция на грудной клетке
	Опоясывающий лишай в области грудной клетки
Стимуляция ТТГ	Первичный гипотиреоз

II. Дисфункция ингибирующего влияния дофамина на секрецию пролактина

Истощение запасов дофамина в гипоталамусе	Приём резерпина
	Метилдопа
Блокирование дофаминовых рецепторов на лактотрофах	Фенотиазины и антипсихотические препараты (например, хлорпромазин, тиоридазин, галоперидол, рисперидон)
Антагонисты дофамина	Метоклопрамид
	Сульпирид

III. Первичная дисфункция гипоталамуса и гипофиза

Гипоталамус	Краниофарингиома
	Саркоид и другие гранулематозные болезни
	Идиопатическая гиперпролактинемия
	Микроаденома гипофиза
Гипофиз	Макроаденома гипофиза
	Пересечение ножки гипофиза
	Синдром пустого турецкого седла

IV. Другие причины

Хроническая почечная недостаточность (ХПН)

Симптомы

Симптомы, возникающие при гиперпролактинемии, систематизированы в табл. 7.3.

Таблица 7.3.

Симптомы гиперпролактинемии

Система	Жалобы	Объективные признаки (анализ жалоб/осмотр/ тесты)
Общие признаки/ симптомы	Прибавка массы тела	Избыточная масса тела/ ожирение
Опорнодвигательная система	Переломы в анамнезе	Последствия перелома
Молочные железы	Выделения из молочных желёз (до 90% у женщин и 10% у мужчин)	Выделения из молочных желёз при надавливании на соски, повышен уровень пролактина
	Увеличение молочных желёз	—
	Набухание молочных желёз	—
	Рост молочных желёз у мужчин (редко)	Гинекомастия
Дисфункция гонад у женщин	Снижение частоты менструаций	Олигоменорея
	Отсутствие менструаций	Аменорея первичная/ вторичная
	Обильные менструации	Гиперменорея
	Кровянистые выделения из влагалища	Метроррагия
Дисфункция гонад у мужчин	Снижение сексуального влечения	Снижение либидо
	Недостаточная эрекция	Эректильная дисфункция
	Снижение сексуального влечения	Снижение либидо
	Бесплодие(редко)	Олигоспермия

Инструментальное обследование

- Остеопороз при длительной гиперпролактинемии – денситометрия.
- Аденома гипофиза – КТ/МРТ.
- Поля зрения – необходимо исследовать в случае макроаденомы или краниофарингиомы, если они при рентгенологическом исследовании распространяются в область хиазмы зрительных нервов. Обычно макропролактинома вызывает битемпоральную гемианопсию, а краниофарингиома сначала может вызывать нижнюю битемпоральную гемианопсию, так как вызывает сдавление верхнего края хиазмы.

Гормональное обследование и диагностические признаки

Основное показание для исследования сывороточного пролактина – нарушение менструального цикла и бесплодие у женщин и импотенция и бесплодие у мужчин.

Пролактин в сыворотке крови

Прямой *диагностический признак* гиперсекреции пролактина – его повышенный уровень в крови. Однако следует обратить внимание, что стресс, в частности боль при венопункции, может вызвать умеренное повышение концентрации пролактина. В связи с этим, если она повышена только в 2–3 раза, желательно повторно взять кровь с помощью катетера через 30 мин после установки катетера, чтобы избежать пункции вены в момент взятия крови.

По уровню пролактина в сыворотке крови можно высказать ряд диагностических гипотез:

- если он более 200 нг/мл, то это обычно большая опухоль гипофиза; однако высокое содержание пролактина может быть выявлено и без макроаденомы гипофиза при сочетании нескольких патологических состояний, например у больных ХПН, которые получают метоклопрамид;

- если он ниже 200 нг/мл, то, скорее всего, это идиопатическая гиперпролактинемия или микроаденома гипофиза;
- в том случае, когда какой-то патологический процесс в области ножки гипофиза (например, краниофарингиома) разрывает связь между гипоталамусом и гипофизом, снимается тормозящее влияние гипоталамуса на секрецию пролактина, и его уровень в крови повышается в пределах 40–90 нг/мл; В этих пределах повышается уровень у пациентов с гипотиреозом и вызванной лекарствами гиперпролактинемией.

Эффект крюка возникает при иммунологическом исследовании пролактина у больных с очень высокой концентрацией этого гормона. В этом случае концентрация пролактина выходит за пределы возможности метода исследования, и тест даёт заниженные результаты – при явных симптомах гиперпролактинемии уровень пролактина может оказаться нормальным или слегка повышенным. Рекомендуют повторить исследования с разведённой сывороткой.

Макропролактин (большой пролактин). Иногда пролактин связывают иммуноглобулины сыворотки, что существенно увеличивает молекулярную массу этого комплекса (150–170 кДа) и замедляет его деградацию. В результате у таких больных концентрация определяемого пролактина в крови оказывается повышенной, но биологическим эффектом такой пролактин не обладает, поэтому отсутствуют характерные клинические признаки гиперпролактинемии. Такая форма пролактина встречается в 10 % случаев у людей с повышенным уровнем пролактина. В связи с этим рекомендуют специальное исследование на «большой пролактин», особенно при сомнительных клинических проявлениях гиперпролактинемии.

Исследование других тропных гормонов гипофиза

Обязательным является исследование других тропных гормонов в случае макропролактиномы – чтобы исключить сопутствующий гипопитуитаризм. В некоторых случаях, возможно, понадобится проведение стимулирующих гипофиз тестов (см. раздел «Гипопитуитаризм»).

Гонадотропины сыворотки крови

Обязательно исследуют у женщин, так как у части пациенток гиперпролактинемия сочетается с синдромом склерокистозных яичников. Нормализация уровня пролактина может восстановить у них менструальный цикл, но не всегда, и в этом случае необходимо назначение дополнительного лечения, например, метформином.

Рентгенологическое исследование

МРТ или КТ области гипофиза позволяет выявить макро-, микроаденому или краниофарингиому. Однако если никаких изменений в этой области не обнаружено, устанавливают диагноз «*идиопатическая гиперпролактинемия*».

Патогенез симптомов и признаков

Такие симптомы, как выделение из молочных желёз, увеличение и набухание молочных желёз, связаны с прямым действием повышенного уровня пролактина на молочные железы – он стимулирует образование и секрецию молока, причём независимо от пола. Если у мужчин есть зачатки железистой ткани молочных желёз, то лактация будет развиваться и у них на фоне гиперпролактинемии.

Аменорея первичная/вторичная, олигоменорея, гиперменорея, маточные кровотечения, импотенция, снижение либидо связаны с тем, что гиперпролактинемия подавляет секрецию ГнРГ, что ведёт к снижению секреции ЛГ. Пролактин может также оказывать прямое действие

на яичники, блокируя действие ЛГ и ФСГ. Это подавляет секрецию эстрадиола и прогестерона, а также созревание фолликулов, что сопровождается симптомами гипогонадизма.

Импотенция у мужчин на фоне гиперпролактинемии также связана с подавлением функции гонад. У мужчин с гиперпролактинемией уровень сывороточных гонадотропинов может быть нормальным. При длительно протекающей гиперпролактинемии гипоталамо-гипофизарно-тестикулярная функция может быть подавленной, тогда уровень сывороточного тестостерона падает до гипогонадальных значений. Назначение лечения, которое нормализует уровень пролактина, может нормализовать регуляцию секреции тестостерона, что избавит от необходимости назначения заместительной терапии андрогенами. Однако если уровень тестостерона, несмотря на эффективное лечение гиперпролактинемии, сохраняется, то заместительная терапия андрогенами оправдана и даёт хорошие результаты.

Возможные сопутствующие состояния, болезни и осложнения

При гиперпролактинемии возможны следующие сопутствующие состояния, болезни и осложнения.

- Выделение молозива в последнем триместре беременности.
- Гипертрофия молочных желёз.
- Дисфункциональные маточные кровотечения.
- Овариальная дисфункция.
- Ановуляторные циклы.
- Бесплодие/стерильность у женщин.
- Опухоль гипофиза.
- Гипосекреция гонадотропинов.
- Эктопическая секреция пролактина/рак.
- Тестикулярная недостаточность.

Лечение

Бромокриптин

Бромокриптин рассматривают как главное стартовое лечение гиперпролактинемии, так как он ингибирует секрецию пролактина, нормализует его уровень в крови и уменьшает в размере опухоль гипофиза.

Бромокриптин является дофаминергическим агонистом и вызывает следующие эффекты:

- в гипоталамусе замедляет метаболизм дофамина;
- на уровне лактотрофов связывается с дофаминовыми рецепторами, снижая секрецию пролактина гипофизом.

Начальная доза препарата составляет 1,25 или 2,5 мг на ночь с небольшим приёмом пищи (для уменьшения побочных эффектов), и на фоне этой небольшой дозы уровень пролактина может нормализоваться. Однако обычно средняя доза, нормализующая содержание пролактина, составляет 2,5 мг 2 раза в день.

Показано лечение бромокриптином пролактин-секретирующих опухолей гипофиза, причём любых размеров. На фоне лечения уменьшаются размеры опухоли, восстанавливаются поля зрения и другие симптомы, связанные с ростом опухоли.

Побочные эффекты:

- ортостатическая гипотензия;
- заложенность носа;
- тошнота, рвота.

Побочные эффекты наиболее выражены в начале лечения и уменьшаются, если таблетки принимают с едой.

Каберголин (Достинекс ♠)

Каберголин (Достинекс♠) так же, как и бромокриптин, является допаминергическим агонистом и может нормализовать концентрацию сывороточного пролактина. Однако в отличие от бромокриптина он обладает пролонгированным действием, его можно принимать 1–2 раза в неделю. Начальная доза составляет 0,5 мг 1 раз в неделю. Если эта доза не нормализует уровень пролактина, то препарат назначают 2 раза в неделю. Побочные эффекты те же, что и у бромокриптина, но менее выражены. Обычно каберголин (Достинекс♠) позиционируют как препарат, который рекомендуют назначать в случае резистентности к лечению бромокриптин-ом.

В отличие от бромокриптина, каберголин – агонист 5-гидрокситриптамин 2В (5-НТ2В) рецептора. В связи с этим на фоне его больших доз (более 3 мг/сут в течение более 6 мес, обычно у больных с синдромом Паркинсона) наблюдалось поражение клапанов сердца (аортальная, митральная и трикуспидальная регургитация) именно за счёт специфического взаимодействия с (5-НТ2В) рецептором. Так как в случае пролактиномы средняя доза существенно ниже (менее 2 мг/нед), то риск поражения клапанов незначительный, но если доза высокая, рекомендуют в план наблюдения за больным включать и эхокардиографию.

Оперативное лечение

Оперативное лечение показано в следующих случаях.

- Удаление микроаденомы гипофиза в случае чётко очерченного опухолевого образования и только у тех больных, которые хотят восстановить фертильность.
- При сдавлении опухолью перекреста зрительных нервов.
- Если опухоль проникает в кавернозный синус.
- Когда произошло кровоизлияние в гипофиз (апоплексия гипофиза).

Если после операции уровень пролактина сыворотки не превышает 7 нг/мл, то рецидив заболевания маловероятен, в противном случае он может превышать 50 % в первые 6 лет после операции.

7.2.5. Нарушение секреции соматотропного гормона

7.2.5.1. Гипосоматотропинемия у взрослых

Причины

Выделяют две группы причин дефицита секреции СТГ у взрослых:

- дефицит секреции СТГ с детства;
- посттравматический дефицит секреции, развившийся в зрелом возрасте (см. табл. 13.1 – причины гипопитуитаризма).

Описывают также псевдодефицит СТГ, когда его концентрация в крови понижается при нижеследующих состояниях.

- Обратимые и очевидные состояния:
 - ◆ физические нагрузки в холодном помещении;
 - ◆ состояние после родов;
 - ◆ ожирение; тиреотоксикоз;
 - ◆ гиперкортизолизм;
 - ◆ болезнь Аддисона;

- ◆ сердечная недостаточность;
- ◆ критические клинические состояния.
- Пониженный уровень ИРФ-1 на фоне повышенной секреции СТГ, выявленный в стимулирующих тестах, обусловлен периферической резистентностью к СТГ.

Симптомы

Пониженная секреция СТГ у взрослых никакими специфическим симптомами не проявляется, хотя в некоторых руководствах выделяют так называемый *синдром дефицита гормона роста у взрослых* (табл. 7.4).

Таблица 7.4.

Симптомы гипосоматотропинемии

Система	Жалобы	Объективные признаки (анализ жалоб/осмотр/тесты)
Общие признаки/ симптомы	Быстрая утомляемость	—
	Снижение качества жизни	—
	Повышенная потливость	—
	Нарушение термогенеза	Субфебрильная температура тела
	Склонность к ожирению	Повышенная масса тела
Кожа	Повышено образование морщин	—
	Понижена переносимость физической нагрузки	Признаки ускоренного старения
Подкожная жировая клетчатка	Склонность к абдоминальному ожирению	Центрипитальное ожирение
Мышцы	Пониженная переносимость физической нагрузки	Гипотрофия мышц, снижение мышечной массы
	Мышечные боли	—
Кости	Переломы в анамнезе (повышен риск)	Признаки перенесённого перелома
Сердечнососудистая система	Жалобы, отражающие болезни сердечно-сосудистой системы (повышен риск)	Артериальная гипертензия
		Признаки ишемической болезни сердца
		Признаки нарушения мозгового кровообращения
		Признаки атеросклероза
Нервная система	Симптомы депрессии	Объективные признаки депрессии
Дисфункция гонад	Ощущение беспомощности	—
Биохимия крови	Снижение сексуального влечения	Снижение либидо

Биохимия крови

Характерны следующие изменения.

- Повышено содержание маркёров воспаления, в частности С-реактивного белка.
- Дислипидемия – повышена концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности и общего холестерина, снижено содержание холестерина липопротеинов высокой плотности.
- Гиперинсулинемия.

Инструментальное обследование

Ниже представлены результаты инструментального обследования.

- Увеличение жировой и уменьшение мышечной массы тела.
- Уменьшение размеров левого желудочка сердца, задней стенки, толщины межжелудочковой перегородки и левого вентрикулярного диаметра. Снижение сократительной способности сердца (фракции выброса).
- При исследовании минеральной плотности осевого скелета (DEXA, от англ. Dual Energy X-ray Absorptiometry – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия) могут быть выявлены остеопения и/или остеопороз.
- МРТ – в зависимости от причин гипосоматотропинемии могут быть обнаружены изменения в области гипофиза.

Гормональное обследование и диагностические тесты

Обследование, направленное на диагностику гипосекреции СТГ, целесообразно проводить у пациентов с установленными поражениями гипоталамо-гипофизарной области, особенно на фоне выявленной органической патологии, в частности больших опухолей гипофиза, травмы гипофиза, тяжёлой травмы головы, проведённого ранее облучения мозга или гипоталамо-гипофизарной области, при установленном в детстве диагнозе СТГ-недостаточности.

У больных с выраженным органическим поражением гипофиза вероятность развития дефицита секреции СТГ возрастает с выявлением сопутствующего снижения секреции других гормонов гипофиза:

- в ~40 % случаев при отсутствии сопутствующей гипосекреции, в ~60 % – при гипосекреции ещё одного гормона,
- в ~80 % случаев при гипосекреции двух гормонов
- в ~100 % случаев при гипосекреции трёх и более гормонов гипофиза.

Характеристика базисных тестов

• Исследование сывороточного базального уровня СТГ ввиду пульсовой секреции СТГ и, как следствие, высокой вариабельности уровня СТГ в сыворотке малоинформативно и не используется для диагностики гипосоматотропинемии у взрослых.

• Исследование ИРФ-1 надёжнее для диагностики гипосекреции СТГ, так как уровень ИРФ-1 в крови существенно более устойчив, чем СТГ, и хорошо коррелирует с секрецией СТГ. Вместе с тем уровень ИРФ-1 косвенно отражает уровень СТГ, поэтому нормальные значения ИРФ-1 не обязательно свидетельствуют о нормальном уровне СТГ, и наоборот. Именно по этой причине в ряде случаев (см. ниже) рекомендуют проведение прямых специальных тестов подавления или стимуляции секреции СТГ, которые однозначно указывают на нарушение секреции СТГ.

У больных с органическим поражением гипофиза уровень ИРФ-1 в сыворотке крови обычно ниже возрастной нормы, что подтверждает диагноз СТГ-дефицита. При сочетанном с ИРФ-1 снижении секреции двух и более гормонов гипофиза диагноз патологической гипосекреции СТГ можно считать практически доказанным. Однако если обследование направлено на обоснование необходимости проведения заместительной СТГ-терапии, то даже в случае комбинированного снижения секреции гормонов гипофиза желательно проведение стимулирующего секрецию СТГ теста, особенно при изолированном снижении уровня ИРФ-1.

При обнаружении изолированного снижения концентрации ИРФ-1 следует обратить внимание на возможность неспецифического её снижения при таких состояниях, как истощение, болезни печени, декомпенсированный сахарный диабет или гипотиреоз.

Вместе с тем нормальный уровень ИРФ-1 не исключает диагноза гипосоматотропинемии. В связи с этим в таких случаях и при субнормальном содержании ИРФ-1 рекомендуют проводить тесты на стимуляцию секреции СТГ. Однако если у больного выявлено снижение секреции двух-трёх других тропных гормонов гипофиза, то можно делать априорное диагностическое заключение о СТГ-недостаточности и без теста стимуляции, так как при нарушении функции гипофиза секреция СТГ выпадает обычно первой. В случае признаков органического поражения гипофиза достаточно одного стимулирующего теста, но, когда понижен уровень СТГ без признаков поражения гипофиза или на фоне его поражения содержание СТГ нормальное, рекомендуют проведение двух стимулирующих тестов.

Стимулирующие тесты

Инсулиновый тест толерантности

Служит золотым стандартом (описание см. в разделе «Гипопитуитаризм»). Его проведение очень рискованно у взрослых, особенно на фоне сердечно-сосудистых нарушений и у пациентов пожилого возраста. На фоне гипогликемии могут обостриться проявления сосудистых осложнений и даже возможен смертельный исход. Ожирение или быстрый приём большого количества пищи могут существенно снизить секрецию СТГ в тесте.

Интерпретация. Пик секреции СТГ наблюдается через 40–90 мин после введения инсулина. Следует особое внимание уделить методу исследования СТГ. Новейшие иммунорадиометрический и иммунофлуорометрический методы более чувствительны и специфичны и дают результат на 30–40 % более низкий, чем традиционный радиоиммунологический метод. Для стимуляции секреции СТГ уровень глюкозы крови должен снизиться по сравнению с исходным более чем на 50 % (например, менее 2,0 ммоль/л). Умеренные симптомы гипогликемии (потливость, нервозность или тахикардия) – ожидаемые признаки, не требующие устранения и прекращения теста.

У взрослых пик секреции СТГ, не превышающий 3 нг/мл, считают надёжным признаком недостаточной секреции СТГ. Недавно было предложено пиковые значения СТГ в пределах 3–7 нг/мл считать частичной СТГ-недостаточностью.

Комбинированный тест с соматотропин-рилизинг гормоном и аргинином

Комбинированный тест с соматотропин-рилизинг-гормоном (СТГ-РГ) и аргинином (см. описание в разделе «Гипопитуитаризм») по сравнению с инсулиновым тестом толерантности безопасен и вызывает отчётливую стимуляцию секреции СТГ. Вместе с инсулиновым тестом толерантности эти тесты в настоящее время рассматривают в качестве основных в диагностике гипосекреции СТГ.

Интерпретация. Так же как и при других тестах стимуляции СТГ, стимулируемый пик секреции в значительной степени зависит от массы тела, но особенно она значима именно для данного теста. В этой связи предложены граничные значения пика СТГ в зависимости от массы тела:

- если индекс массы тела <25, то нижняя граница нормы составляет 11,5 нг/мл;
- если 25 ≤ индекс массы тела <30, то нижняя граница нормы составляет 8,0 нг/мл;
- при ожирении (индекс массы тела ≥ 30) нижняя граница нормы 4,2 нг/мл.

Однако в любом случае при органическом поражении гипофиза уровень СТГ ≤ 4,1 нг/мл однозначно указывает на гипосекрецию СТГ.

Другие предлагаемые стимулирующие тесты с аргинином (без СТГ-РГ), клонидином, леводопой или комбинацией аргинин + леводопа недостаточно надёжны в плане как специфичности, так и чувствительности.

Аргининовый тест

Так как СТГ-РГ напрямую стимулирует секрецию СТГ гипофизом, то в комбинированном тесте можно получить ложнонормальные результаты, когда у больного причиной СТГ-недостаточности является гипосекреция СТГ-РГ. При подозрении на этот синдром рекомендуют проведение теста с аргинином без СТГ-РГ с более низкими показателями нормальных значений, чем в комбинированном тесте. Аргининовый тест описан в разделе «Гипопитуитаризм».

Аргининовый тест следует проводить с осторожностью при заболеваниях печени и почек.

Интерпретация аргининового теста. У взрослых при пике СТГ менее 3 нг/мл диагностируют тяжелую СТГ-недостаточность, а при пике СТГ от 3 до 5 нг/мл результат теста считают сомнительным. Только у 65–75 % здоровых людей в тесте получают нормальную стимуляцию, хотя у женщин в пременопаузе результаты более определённые, чем у мужчин. Так же как и в других тестах, секреция СТГ снижена при ожирении и гипотиреозе.

Тест с глюкагоном

Тест с глюкагоном описан в разделе «Гипопитуитаризм» и используется для исследования секреции СТГ. Глюкагон может вызывать рвоту и спазмы в животе.

Интерпретация. Пиковое значение СТГ 3 нг/мл или выше имеет высокую степень чувствительности и специфичности для исключения СТГ-недостаточности у взрослых.

Патогенез симптомов и признаков

СТГ вызывает липолиз жировой ткани, и при его дефиците накапливается жир, особенно абдоминальный. Заместительная терапия при СТГ-недостаточности снижает массу жировой ткани, причём как подкожной, так и висцеральной, приблизительно через 6 мес лечения.

Экспериментально было показано, что ИРФ-1 повышает выживаемость миоцитов после ишемии, отчасти вследствие стимуляции транспорта глюкозы. ИРФ-1 обладает также нейропротективным действием. На фоне низкого содержания ИРФ-1 повышается риск развития сердечно-сосудистых болезней, утолщается стенка каротид и развивается эндотелиальная дисфункция. Уровень ИРФ-1, находящийся в пределах низко нормальных значений, может быть фактором риска развития ишемической болезни сердца и ишемического инсульта. Кроме того, низкое содержание ИРФ-1 повышает и риск развития инсулинорезистентности.

В ряде исследований сердечно-сосудистого профиля у больных с СТГ-недостаточностью были выявлены следующие изменения:

- ускоренное образование атеросклеротических бляшек;
- утолщение срединной оболочки сосудов;
- сниженное образование оксида азота;
- патологический липидный профиль;
- повышение содержания маркёров воспаления;
- инсулинорезистентность.

У больных с СТГ-недостаточностью атеромы абдоминального отдела аорты, бедренной артерии и каротид развивались чаще, чем в популяции. Было показано, что СТГ влияет на образование оксида азота в эндотелиальных клетках. При этом оксид азота – не только мощный вазодилататор, но и ингибитор окисления липопротеинов низкой плотности.

Вместе с тем в ряде научных работ подчёркнуто, что протективное действие СТГ относительно сердечно-сосудистых болезней, скорее, предположительное, чем строго доказанное. И это не удивительно в свете последних исследований по продолжительности жизни – у мышей-карликов с генетически выключенной секрецией СТГ продолжительность жизни была существенно выше, чем у мышей с нормальной секрецией СТГ. В этой связи была высказана гипо-

теза о том, что необходимость в СТГ исчерпывается по достижении животным максимального роста, а продолжающаяся после этого секреция СТГ вредна для организма и сокращает продолжительность жизни.

У ряда больных фибромиалгией были обнаружены уменьшенное содержание ИРФ-1 и снижение пика стимулированной секреции СТГ. Назначение СТГ таким больным уменьшало выраженность симптомов, хотя в клинической практике пока этот метод лечения не применяют, и необходимы дополнительные исследования.

На фоне заместительной терапии СТГ-недостаточности восстанавливается физическая сила.

У больных с СТГ-недостаточностью выявлена пониженная минеральная плотность костной ткани. Причём степень выраженности остеопении пропорционально зависит как от возраста больного, так и от степени дефицита СТГ. Остеопения при этом развивается вследствие снижения минерализации костной ткани. Частота переломов возрастает в 2–5 раз по сравнению с популяционной. Назначение заместительной терапии восстанавливает минеральную плотность костной ткани, хотя, как известно, СТГ стимулирует как синтез, так и резорбцию кости. В связи с этим рекомендуют продолжать заместительную терапию СТГ у подростков, по крайней мере, ещё 2 года после закрытия зон роста, чтобы предотвратить потерю у них костной ткани, которая нарастает в норме до 20–25 лет.

Лечение

Не во всех исследованиях было показано преимущество заместительной терапии СТГ у взрослых. В связи с этим есть сторонники и противники такого лечения. Рассмотрим аргументы «за» и «против» компенсации СТГ-недостаточности у взрослых.

Аргументы против лечения соматотропной недостаточности у взрослых

Безопасность. В настоящее время убедительных данных относительно опасности лечения СТГ пока не получено. Тем не менее при длительном постоянном лечении СТГ существует потенциальная опасность спровоцировать развитие сахарного диабета, рецидива опухоли гипоталамо-гипофизарной области и рака. Хотя признано, что заместительная терапия СТГ снижает развитие факторов риска сердечно-сосудистых болезней, однако пока ещё не получено данных о снижении сердечно-сосудистой смертности на таком лечении.

Наиболее частые **побочные эффекты**:

- задержка жидкости;
- парестезии;
- скованность суставов;
- периферические отёки;
- артралгия;
- миалгия;
- карпальный туннельный синдром (развивается в 2 % случаев);
- доброкачественная внутричерепная гипертензия (развивается очень редко у взрослых);
- гинекомастия на фоне лечения большими дозами СТГ.

Вместе с тем побочные реакции уменьшаются после снижения дозы СТГ.

Гормон роста и образование опухолей. Потенциально лечение СТГ может вызвать рецидив опухоли или образование новой, хотя до сих пор не получено этому подтверждения.

Переход субклинических вариантов гипотиреоза или гипокортицизма в манифестные формы. Заместительная терапия СТГ может снизить уровень свободного Т₄ (СТ₄), вероятно, из-за того, что увеличивает трансформацию в периферических тканях Т₄ в Т₃. Снижение концентрации Т₄ на фоне заместительной терапии СТГ отражает переход скрытого центрального гипотиреоза в явный. Также установлено, что СТГ-заместительная терапия вызывает

снижение уровня кортизола в сыворотке крови, что отражает переход скрытого центрального гипокортицизма в манифестную форму. Гипокортицизм не проявлялся в условиях дефицита СТГ, так как в этом случае увеличено превращение кортизона в кортизол. Отсюда следует, что на фоне заместительной терапии СТГ необходимо регулярно исследовать содержание СТГ и кортизола.

Старение и СТГ. В последние годы в ряде исследований показано, что низкий уровень СТГ существенно способствует увеличению продолжительности жизни у экспериментальных животных (крыс), даже несмотря на то, что у таких животных было ожирение. Хотя у людей такого рода данных не получено, не исключено, что низкий уровень СТГ может способствовать долголетию человека, так как в исследованиях по экспериментальному долголетию высказана гипотеза, что биологическое действие СТГ полностью реализуется с достижением максимального роста животных, а дальнейшая, даже низкая секреция оказывает на организм животного только отрицательное действие.

Аргументы за лечение соматотропной недостаточности у взрослых

В поддержку назначения СТГ можно привести такие аргументы.

- Заместительная терапия СТГ сопровождается явными улучшениями со стороны состава тела (увеличивается тощая масса и снижается жировая, в частности масса висцерального жира), повышается переносимость физических нагрузок, улучшается качество скелета, а также качество жизни.

- Улучшаются функциональные показатели сердца за счёт увеличения массы миокарда.

- Снижаются уровни общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, аполипопротеина-B100, а также С-реактивного белка, снижается активность провоспалительных цитокинов.

- Повышается эластичность сосудов, уменьшается толщина срединной оболочки сосудов и регрессируют холестериновые бляшки.

- Расширяются периферические сосуды и повышается синтез мощного сосудорасширяющего фактора – оксида азота (II).

- Систолическое и диастолическое АД снижается умеренно, но более выражено у пациентов с повышенным АД.

Схема заместительной терапии соматотропным гормоном

- Стартовая доза у пациентов 30–60 лет составляет 300 мкг/сут. Суточная доза должна повышаться ежемесячно на 100–200 мкг до тех пор, пока не будут достигнуты целевые показатели, но без побочных эффектов, а уровень ИРФ-1 не окажется в диапазоне возрастной нормы.

- У больных старше 60 лет стартовая суточная доза составляет 100–200 мкг, и она постепенно и ежемесячно увеличивается.

- Во время титрации дозы состояние больного необходимо контролировать каждый месяц или не реже 1 раза в 2 мес.

- После достижения оптимальной поддерживающей дозы у больного контролируют состояние его здоровья каждые 3–6 мес:

- ◆ уровень ИРФ-1;
- ◆ концентрация Т₄ и ТТГ;
- ◆ содержание кортизола;
- ◆ минеральная плотность костей ткани (по показаниям);
- ◆ оценка качества жизни с помощью специального опросника.

Неясна до сих пор оптимальная продолжительность лечения. По крайней мере, если в течение года явных признаков улучшения состояния нет, лечение СТГ можно прекратить.

7.2.5.2. Гиперсоматотропинемия у взрослых (акромегалия)

Повышенная секреция СТГ у взрослых проявляется синдромом, который характерным образом изменяет внешность больного, и называется **акромегалией**.

Причины

Акромегалия возникает по следующим причинам.

- В 90 % случаев причиной акромегалии бывает аденома гипофиза, причём макроаденома чаще, чем микроаденома. Признаки локальной инвазии наблюдаются часто, но карцинома бывает редко.

- Гиперсекреция СТГ-РГ:

- ▶ гипоталамическая гиперсекреция;

- ▶ эктопическая секреция СТГ-РГ, например нейроэндокринной опухолью поджелудочной железы, лёгких или другой локализации.

- Эктопическая секреция СТГ встречается очень редко. Существует одно описание гиперсекреции СТГ островковой опухолью поджелудочной железы и одно – лимфоретикулеза.

- Намечился определённый прогресс в генетических исследованиях причин СТГ-секретирующих опухолей гипофиза – мутацию Gsa выявляют в 40 % опухолей. Она ведёт к аномалии G-белка, который обычно подавляет активность гуанозинтрифосфатазы (ГТФазы) соматотрофов.

В табл. 7.5 представлены другие причины повышенного уровня СТГ.

Таблица 7.5.

Дифференциально-диагностическая таблица гиперсекреции соматотропного гормона

Беременность

Боль

Героиновая наркомания

Длительное голодание

Истощение

Высокий рост у подростков

Пубертатный период

Сахарный диабет

Сердечная недостаточность

Стресс

Тяжёлые болезни

Хроническая печёночная недостаточность

ХПН

Симптомы

СТГ стимулирует в печени синтез ИРФ-1, повышение содержания которого в ответ на гиперсекрецию СТГ определяет в первую очередь клинические проявления гиперпродукции СТГ у взрослых (акромегалия), хотя СТГ сам по себе тоже стимулирует рост тканей. С другой стороны, ИРФ-1 может синтезироваться автономно опухолевыми клетками, что тоже будет проявляться теми же симптомами, что и гиперсекреция СТГ гипофизом

Следует заметить, что в схеме «Истории болезни» не предусмотрен раздел «Лицо», но при акромегалии оно столь характерно меняется, что эндокринологу целесообразно эти симптомы рассматривать отдельно.

После выхода на экран мультипликационного фильма «Шрек», в котором внешний вид героя явно списан с типичной клинической картины акромегалии (за исключением формы ушей и цвета кожи), лицо больного акромегалией можно теперь охарактеризовать как «шрекоподобное».

Симптомы и объективные признаки гиперсоматотропинемии, сгруппированные по системам, представлены в табл. 7.6.

Таблица 7.6.

Симптомы гиперсоматотропинемии

Система	Жалобы	Объективные признаки жалоб (анализ жалоб/ осмотр/тесты)
Изменение внешности		Большие мясистые губы и нос. Выступающие надбровные дуги. Кожные складки на волосистой части головы и на лбу. Увеличенная выступающая нижняя челюсть. Расширение скул. Увеличение межзубных промежутков. Несмыкание зубного ряда (прогнатизм, выступающая нижняя челюсть). Большие кисти и стопы
	Повышенная потливость (>80%).	
Общие признаки/ симптомы	Быстрая утомляемость. Сонливость. Непереносимость жары. Прибавка массы тела	Повышенная масса тела
Лицо		Крупные черты лица. «Львиное» лицо. «Шрекоподобное» лицо. Крупный, выступающий нос. Выступающие надбровные дуги. Глубокие складки на лбу. Глубокая носогубная складка «Жирная» кожа лица. Увеличены кожные поры. Усилен запах тела. Кисти рук мягкие и влажные. Генерализованное утолщение кожи.
	Изменение черт лица	
Кожа и придатки		Грубая кожа. Повышенная жирность кожи. Гипертрихоз. Акне. Гиперпигментация. Чёрный акантоз. Папилломатоз кожи. Рост новообразований на коже. Меланома
	Повышенная потливость	

Опорнодвигательная система	Увеличение размера кисти (перчаток). Увеличение размера пальцев (колец). Увеличение размера стопы (обуви). Увеличение размера головы (головного убора).	Расширение дистальных фаланг. Деформированные суставы. Отёчные суставы. Выпот в сустав.
	Боль по внутренней поверхности бедра. Полиартралгия. Боль в бедре. Боль в коленях. Боль в изолированном суставе. Боль в суставах кистей, артрит	Признаки воспаления сустава. Ограничение подвижности коленных суставов. Мышечная гипертрофия. Мышечная слабость проксимальных отделов
Дыхательная система	Снижение тембра голоса. Осиплость. Храп	Ночное апноэ. Хронический обструктивный бронхит
Сердечнососудистая система	Ощущение перебоев	Расширение границ сердца (кардиомегалия). Повышение АД. Увеличение размеров сердца
Желудочнокишечный тракт	Увеличение языка, макроглоссия (табл. 7.7)	Диастема. Прогнатизм. Увеличение слюнных желёз. Увеличение печени. Увеличение селезёнки. Рак желудочно-кишечного тракта
Нервная система	Периодически онемение кистей. Головные боли, не связанные с влиянием роста опухоли при макроаденоме. Анестезия/гипестезия конечностей, зон. Моторная и сенсорная нейропатия, полинейропатия. Боли в спине, радикулит. Плохая переносимость яркого света (фотофобия). Сонливость	Карпальный туннельный синдром. Увеличение нервных стволов (пальпируются). Радикулопатия
Эндокринная система	Аноргазмия. Снижение либидо. Аменорея. Олигоменорея. Дисменорея/маточные кровотечения. Гиперменорея	Сексуальные дисфункции. Увеличение щитовидной железы, тиреомегалия. Задержка пубертатного развития. Вирилизация у женщин
Кроветворение	Увеличение лимфатических узлов	Лимфома

Таблица 7.7.

Причины макроглоссии (подробное описание генетических синдромов представлено на сайте Genetic Home Reference <http://ghr.nlm.nih.gov/>)

Акромегалия

Гипотиреоз

Синдром Беквита-Видеманна (Beckwith-Widemann; макросомия, висцеромегалия) – сочетается с гипогликемией и образованием опухолей (подробное описание в Интернете по адресу <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/beckwith-wiedemann-syndrome>)

Синдром Simpson Golabi Behmel (макросомия и почечные костные нарушения; подробное описание в Интернете по адресу <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/simpson-golabi-behmel-syndrome>)

Амилоидоз языка (первичная или вторичная миелома)
Локальное поражение языка, например кровоизлияние
Синдром Дауна

Биохимия крови и мочи

При гиперсекреции СТГ возможно *снижение* уровня мочевой кислоты сыворотки крови.
Существенно больше биохимических параметров *повышается* (табл. 7.8).

Таблица 7.8.

Повышение лабораторных биохимических показателей при гиперсекреции соматотропного гормона

Повышенные биохимические параметры	Система
Глюкоза крови	Углеводный обмен
Постпрандиальная гликемия	
Глюкозурия	
Гликированный гемоглобин	
Креатин сыворотки крови	Белковый обмен
Креатинин сыворотки крови	
Креатин в моче	
Креатинин в моче	
Белок в спинномозговой жидкости	Липидный обмен
Триглицериды	
Кальций сыворотки крови	
Кальций в моче, при повышенном или нормальном уровне кальция в крови	
Фосфат сыворотки крови	Минеральный обмен
Калий сыворотки крови	
Натрий сыворотки крови	
Продукты метаболизма коллагена в моче	
Свободный диоксипиридинолин	Костный метаболизм
Гидроксипролин мочи	
N-телопептид (маркёр костного метаболизма)	

Инструментальное обследование

Для акромегалии характерна висцеромегалия, чем и обусловлен ряд инструментальных признаков (табл. 7.9).

Таблица 7.9.

Патологические изменения, выявляемые инструментально у больных с повышенной секрецией соматотропного гормона/инсулиноподобного ростового фактора 1 (акромегалия)

Результат исследования	Метод
Гипертрофия сердца	Электрокардиография (ЭКГ)
Симметричное увеличение почек, камни в почках	Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек
Увеличение щитовидной железы, диффузное или узловое	УЗИ щитовидной железы
Симметричное увеличение почек, камни в почках	Рентгеновское исследование почек с контрастом
Кардиомегалия	Рентгеновское исследование грудной клетки
Увеличение турецкого седла	Рентгеновское исследование турецкого седла
Увеличение гипофиза	КТ гипофиза МРТ гипофиза
Увеличение пазух носа	
Утолщение костей черепа	Рентгеновское исследование черепа
Кальцификация хрящей уха	
Утолщение кортикального слоя костей, в том числе и черепа	Рентгеновское исследование костей
Утолщение мягких тканей пятки	Рентгеновское исследование стопы
Расширение фаланг и веерообразное расширение терминальных фаланг	Рентгеновское исследование кисти
Суставная патология	
Кальцификация хрящей суставов	Рентгеновское исследование суставов
Ночное апноэ	Полисомнография
Полипоз толстой кишки	Ректороманоскопия
Гормональное обследование и диагностические тесты	

Гормональное обследование и диагностические тесты

При характерных внешних проявлениях болезни установление предварительного диагноза акромегалии (гиперсекреции СТГ) не представляет особого труда, но его следует верифицировать специальным лабораторным исследованием.

Наиболее надёжным диагностическим тестом в настоящее время считают **ПТТГ**, обычно с 75 г декстрозы (Глюкозы♠). Методика проведения ПТТГ для диагностики акромегалии отличается от методики диагностики скрытого сахарного диабета.

- В последнем случае кровь для исследования концентрации глюкозы берут до теста и через 2 ч после приёма 75 г декстрозы (Глюкозы♠), и в тесте исследуют только глюкозу в крови.
- Для диагностики гиперпродукции СТГ в ПТТГ исследуют только СТГ (но не содержание глюкозы крови), и уровень СТГ определяют до теста и каждые 30 мин в течение 2 ч. В ПТТГ оценивают минимальный уровень СТГ (надир), который не обязательно наблюдается в конце теста, а может быть и в промежуточной точке. В точке минимального значения (надир) уровень СТГ у здорового человека ниже 1 нг/мл (<1 мЕД/л) и часто вообще близок к нулю. У больных акромегалией уровень СТГ в ПТТГ не только не снижается менее 1 нг/мл, но даже может повышаться. Ложноположительные результаты возникают при ХПН или печёночной недостаточности, истощении, героиновой наркомании, у подростков (за счёт физиологической гиперпродукции в подростковом возрасте).

В ПТТГ, когда его проводят с 75 г декстрозы (Глюкозы♠), желательно исследовать и уровень глюкозы в крови натощак и через 2 ч, чтобы не пропустить скрытых нарушений углеводного обмена (сахарного диабета или нарушенной толерантности к глюкозе, которые при акромегалии выявляют в несколько раз чаще, чем среди общей популяции).

Тощаковое исследование СТГ для диагностики его гиперсекреции недостаточно надёжно из-за большой его вариабельности. Вместе с тем уровень СТГ у нелеченых больных в случайно взятой в течение дня пробе крови <1 мЕД/л исключает акромегалию. Исследование содержания СТГ 4–5 раз в течение дня рекомендовано в качестве оценки эффективности хирургического лечения или радиотерапии, а также для оптимизации подавляющей секрецию СТГ дозы аналога соматостатина.

Более надёжным является **исследование натощак ИРФ-1**, секреция которого достаточно стабильна. Уровень ИРФ-1 сопоставляют с возрастной нормой (табл. 7.10), но следует заметить, что у некоторых больных содержание СТГ может быть повышенным, а ИРФ-1 – нормальным (резистентность к действию СТГ). Так что нормальный уровень ИРФ-1 не исключает акромегалии, и при наличии явных клинических признаков акромегалии в этом случае настоятельно рекомендуют проведение ПТТГ.

Таблица 7.10.

Нормальные значения инсулиноподобного ростового фактора 1 в крови в зависимости от возраста

Возраст, годы	Концентрация, нг/мл
16	226–903
16–17	193–731
17–18	163–584
18–19	141–483
19–20	127–424
20–25	116–358
25–30	117–329
30–35	115–307
35–40	109–284
40–45	101–267
45–50	94–252
50–55	87–328
55–60	81–225
60–65	75–212
65–70	69–200
70–75	64–188
75–80	59–177
80–85	55–166

ИРФ-связывающий протеин 3. Его концентрация коррелирует с уровнем ИРФ-1, и исследование содержания ИРФ-связывающего протеина 3 можно использовать как для диагно-

стики, так и для мониторингирования результатов лечения. Хотя как диагностический тест этот метод уступает исследованию ИРФ-1.

Исследование СТГ-РГ проводят в тех редких случаях, когда предполагают, что источник повышенного содержания СТГ – чрезмерный синтез СТГ-РГ, например, нейроэндокринной опухолью лёгкого или поджелудочной железы.

При макроаденоме гипофиза необходимо **исследование других тропных гормонов** для исключения гипопитуитаризма.

Сывороточный кальций. У некоторых больных развивается гиперкальциемия вследствие повышенного содержания витамина 1,25(ОН)₂D₃, так как СТГ стимулирует образование почечной 1α-гидроксилазы. В редких случаях гиперкальциемия может быть проявлением *синдрома множественных эндокринных новообразований 1-го типа* (МЭН-1), особенно у молодых больных, и сопутствующего гиперпаратиреоза. В случае выявления нарушений кальциевого обмена или при молодом возрасте пациентов желательно *исследование ПТГ и кальцитонина*, а также генетические исследования.

Акромегалия может сочетаться с другими эндокринными синдромами и болезнями (МЭН-1, в частности), что требует специального обследования в этих направлениях.

В свете того, что в 40 % случаев происходит *смешанная секреция опухолью СТГ/пролактина*, рекомендуют у всех больных **исследовать содержание пролактина**.

Патогенез симптомов и признаков

Благодаря ростовому действию СТГ/ИРФ-1 увеличивается линейный рост тела, когда зоны роста не закрыты (гигантизм). При закрытии зон роста основные проявления связаны с увеличением массы мягких тканей, которые клинически наиболее заметны на дистальных концах тела (акромегалия) – кисти, стопы, лицо. Увеличение морщинистости кожи происходит за счёт её роста. Увеличение массы мягких тканей проявляется такими симптомами, как увеличение носа, ушных раковин, объёма пальцев рук, кистей, стоп, а также языка, мягких тканей назофарингеальной области (храп и синдром ночного апноэ). Рост мягких перисуставных тканей приводит к развитию артропатии.

Такие мягкотканые органы, как сердце, печень и почки, также увеличиваются. Поражение сердечно-сосудистой системы проявляется артериальной гипертензией (у 40 % больных), застойной сердечной недостаточностью (преимущественно за счёт недостаточности клапанов сердца), ишемической болезнью сердца и цереброваскулярными болезнями.

Рост мягких тканей, а также их отёчность могут сдавливать узкие нервные каналы, например карпальный, что проявляется соответствующим карпальным туннельным синдромом (у 40 % больных).

Макроаденома при больших размерах может разрушать ткани аденогипофиза, что приводит к гипопитуитаризму, а при её прорастании за пределы турецкого седла в направлении хиазмы сужаются поля зрения.

СТГ стимулирует почечную 1α-гидроксилазу, что повышает уровень метаболита витамина D – 1,25-дигидроксикальциферола, а соответственно, экскрецию кальция с мочой. Гиперкальциемия может быть и следствием редкого сочетания акромегалии и гиперпаратиреоза (синдром МЭН-1). В результате гиперкальциемии и гиперкальциурии может развиваться почечно-каменная болезнь. Указанные нарушения активируют костный метаболизм, что в конечном итоге способно привести к потере костной массы и, соответственно, к развитию остеопороза. Как следствие, повышается риск переломов.

Повышенная потливость (у 80 % больных), вероятно, связана с увеличением потовых желёз или гиперметаболизмом.

Дегенеративный артрит вторичен по отношению к росту костной ткани и мягких тканей сустава.

Артериальная гипертензия, видимо, связана с соль-задерживающим эффектом СТГ.

Инсулинорезистентность и нарушение толерантности к глюкозе (40 % больных) или сахарный диабет (20 % больных) – следствие контринсулинового действия СТГ.

Галакторея связана или с лактогенным действием самого СТГ, или со смешанной секрецией опухолью СТГ и пролактина, а также может быть проявлением травмы ножки гипофиза макроаденомой гипофиза и растормаживания секреции пролактина лактотрофами.

Ночное обструктивное апноэ обусловлено гиперплазией и отёком мягких тканей носоглоточной области.

Повышенная частота образования полипов и рака толстой кишки связана со стимуляцией деления клеток, особенно быстро обновляющихся клеток кишечника.

Повышенная экскреция кальция с мочой и образование камней в почках (с частотой до 80 %) могут быть связаны с повышением уровня 1,25(OH)2D3, так как СТГ стимулирует активность почечной 1 α -гидроксилазы. В редких случаях гиперкальциемия может быть проявлением синдрома МЭН-1 и сопутствующего гиперпаратиреоза.

Возможные сопутствующие состояния, болезни и осложнения

Гиперсоматотропинемия может сопровождаться следующими заболеваниями, состояниями и осложнениями.

- Акромегалия.
- Гипофизарный гигантизм.
- Опухоль гипофиза с супраселлярным ростом.
- Ишемический некроз гипофиза.
- Пангипопитуаризм.
- Вторичная надпочечниковая недостаточность.
- Вторичный гипогонадизм у женщин и у мужчин.
- Бесплодие у женщин.
- Импотенция/эректильная дисфункция.
- Гинекомастия.
- Первичный гиперпаратиреоз.
- МЭН-1 (семейная форма).
- Чёрный акантоз.
- Гиперпигментация.
- Миопатия вторичная, неспецифическая.
- Карпальный туннельный синдром.
- Тендопатия.
- Акромегалоидная артропатия.
- Остеоартрит коленных суставов.
- Остеоартрит у молодых.
- Дегенеративный остеоартрит.
- Псевдоподагрический артрит.
- Пяточная шпора.
- Нарушение прикуса.
- Метаболические костные болезни.
- Синдром ночного апноэ (обструктивный тип).
- Кардиомиопатия.
- Артериальная гипертензия.
- Органомегалия.
- Периферическая полинейропатия/полиневрит.
- Синдром спинального стеноза.

- Локтевая нейропатия.
- Нейроартропатический сустав Шарко.
- Поражение перекреста зрительного нерва.
- Сахарный диабет/нарушение толерантности к глюкозе/тощаковая гипергликемия.
- Гипертриглицеридемия.
- Гиперкальциемия.
- Гиперкальциурия.
- Гиперкалиемия.
- Гипернатриемия.
- Гиперфосфатемия.
- Синдром Рейно.

Лечение

Определение эффективности лечения

В эпидемиологических исследованиях показано, что целевое значение СТГ должно составлять менее 5 мЕД/л, так как при таком уровне СТГ смертность среди больных акромегалией снижается до среднепопуляционного уровня.

В некоторых исследованиях было показано, что нормализация уровня ИРФ-1 также сопровождается снижением смертности, но отсутствие для ИРФ-1 эпидемиологических данных не позволяет принять исследование содержания ИРФ-1 как основной тест для оценки эффективности лечения.

Относительно смертности больных акромегалией отмечена корреляция между уровнем СТГ <1 мЕД/л в ПТТГ и СТГ натощак менее 5 мЕД/л.

Риск рецидива акромегалии повышается, когда надир в ПТТГ выше целевого значения (1 мЕД/л), даже если уровень ИРФ-1 нормальный.

Лекарственные препараты

Аналоги соматостатина подавляют секрецию СТГ у 60 % больных акромегалией, а приблизительно у 40 % больных достигаются целевые значения СТГ <1 мЕД/л. В настоящее время производят пролонгированные аналоги соматостатина, которые вводят 1 раз в месяц или реже. У больных акромегалией, у которых нет признаков компрессии опухолью гипофиза, а также у пациентов с повышенным уровнем СТГ после операции или радиотерапии пролонгированные аналоги соматостатина могут быть основным методом лечения.

Агонисты дофамина могут снижать уровни СТГ и ИРФ-1, но очень редко нормализуют (<10 %). В последнее время показано, что каберголин эффективнее бромокриптина, и с его помощью удаётся нормализовать содержание ИРФ-1 у 30 % больных.

Антагонист рецепторов СТГ (пегвисомант X) нормализует уровень ИРФ-1 более чем у 90 % больных, но концентрация СТГ при этом может повышаться. В широкой клинической практике его пока не используют, так как совсем недавно получено разрешение на его применение в России.

Трансфеноидальная хирургия

В большинстве эндокринологических центров рассматривают как лечение первого выбора.

Излечение регистрируют в 40–90 % случаев при микроаденоме и в 10–50 % – при макроаденоме, и на этот процент значительно влияет мастерство хирурга.

Радиотерапия

Используют в качестве резервного лечения при неуспехе хирургического лечения.

Так как после облучения уровень СТГ снижается медленно, в течение нескольких лет, то пока уровень СТГ не достигнет целевых значений, назначают пролонгированные аналоги соматостатина.

7.3. Нарушение секреции гормонов нейрогипофиза

7.3.1. Сниженная секреция или действие антидиуретического гормона (несахарный диабет)

Снижение секреции или действия АДГ сопровождается повышенной потерей жидкости (несахарный диабет), чем и обусловлены основные проявления заболевания.

Несахарный диабет (НД) определяют как патологическое состояние, при котором теряется большое количество разведённой и гипотонической мочи (как правило, более 30 мл/кг в сутки с осмолярностью мочи менее 300 мОсм/кг и удельным весом менее 1010).

7.3.1.1. Причины

Выделяют четыре клинических варианта НД, которые детально описаны в разделе «Эндокринные болезни».

- Центральный (нейрогипофизарный) НД.
- Нефрогенный НД.
- Первичная полидипсия.
- НД беременных.

7.3.1.2. Симптомы

В табл. 7.11 представлены симптомы и признаки НД.

Таблица 7.11.

Симптомы несахарного диабета

Система	Жалобы	Объективные признаки (анализ жалоб/осмотр/тесты)
Общие признаки/ симптомы	Похудание	Снижена масса тела
	Холодные руки, стопы	Холодные руки, стопы
	Ночные поты	—
Кожа	Сухость	Сухость
Сердечнососудистая система	Головокружение при резком вставании, особенно утром с постели	Ортостатическая артериальная гипотензия
	—	Пониженное АД
Пищеварительная система	Сухость во рту.	Сухость слизистых оболочек рта, языка. Объём выпиваемой жидкости за сутки выше нормы
	Жажда (полидипсия). Ночная жажда.	
	Предпочтение холодной воды.	
	Снижение аппетита, анорексия.	
Мочевыделительная система	Запор у пожилых	Объём суточной мочи выше нормы
	Полиурия.	
	Никтурия.	
Нервная система	Частое мочеиспускание. Ночное недержание мочи	—
	Головная боль	
Психическая сфера	Нарушения сна. Высокая возбудимость.	—
	Нарушение ориентации	

7.3.1.3. Биохимия крови и мочи

Изменения биохимических показателей при гипосекреции АДГ представлены в табл. 7.12.

Таблица 7.12.

Изменения биохимических показателей при гипосекреции антидиуретического гормона

Понижены	Повышены
Колебание удельного веса мочи в сутки (гипоизостенурия)	Объём суточной мочи
Удельный вес мочи	Содержание кальция сыворотки крови
Осмолярность мочи	Содержание хлоридов сыворотки крови
	Содержание натрия сыворотки крови
	Осмолярность сыворотки крови
АДГ	Содержание мочевой кислоты сыворотки крови

7.3.1.4. Патогенез симптомов и признаков

Диагностическая гипотеза «НД» обосновывается наличием у больного двух тесно связанных друг с другом симптомов – полиурии и полидипсии. При этом следует иметь в виду, что первичным нарушением при центральном и нефрогенном НД бывает нарушение механизмов обратной реабсорбции воды в почках (полиурия) за счёт абсолютной (центральный НД) или относительной (резистентность почек к действию АДГ, нефрогенный НД) недостаточности АДГ. С другой стороны, при первичной полидипсии пусковым механизмом развития патологии становится повышенное потребление воды (полидипсия, «злоупотребление» водой), а полиурия – её следствие.

За исключением полиурии/полидипсии, описанные выше жалобы и объективные признаки являются, по сути, проявлениями дегидратации организма, которая связана с повышенной потерей жидкости с мочой. Если приём жидкости полностью компенсирует её потери с мочой, то, кроме полиурии/полидипсии, больные ни на что не жалуются.

При центральном НД полиурия возникает, потому что недостаточно секретируется АДГ, хотя она появляется только в случае потери до 90 % вазопрессин-секретирующих нейронов. Если механизм жажды при этом не нарушен, то в результате гиперосмолярности плазмы крови повышается потребление воды, и осмолярность плазмы восстанавливается.

При нефрогенном НД полиурия развивается вследствие нечувствительности (резистентности) почек к действию АДГ. При этом возникает гипотоническая полиурия на фоне нормального содержания АДГ в крови, а назначение экзогенного АДГ не снижает объём выделяемой мочи и не повышает её осмолярность. Основное нарушение при нефрогенном НД заключается в неспособности собирательных канальцев почек повысить их проницаемость для воды в ответ на вазопрессин (АДГ), что приводит к повышенной потере организмом воды, а это, в свою очередь, ведёт к повышению осмолярности плазмы и гипернатриемии.

7.3.1.5. Сопутствующие состояния, болезни и осложнения

При НД возможны такие состояния/заболевания и осложнения.

- Центральный НД.
- Патология задней доли гипофиза.

- Дегидратация.
- Артериальная гипотензия.
- Гиповолемия.
- Синдром ортостатической артериальной гипотензии.
- Снижение внутрисосудистого объёма.
- Гипернатриемия.
- Гиперхлоремия.
- Гиперкальциемия.
- Гиперурикемия.
- Гипоурикемия.
- Эффект гемоконцентрации.
- Гиперосмолярное состояние.
- Гипокалиемия.
- Пренатальная азотемия.
- Энурез функциональный.
- Синдром изостенурии.
- Запор.
- Токсическое действие декломицина~~X~~ (Declomycin).
- Ксеростомия (недостаточное слюноотделение).

7.3.2. Гиперсекреция антидиуретического гормона (синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона)

Гиперсекреция АДГ – ведущее проявление патологического состояния, которое называют синдромом неадекватной секреции АДГ (СНАДГ, или в английской транскрипции – SIADH, от англ. Syndrome of Inappropriate secretion of AntiDiuretic Hormone).

Синдром неадекватной секреции АДГ (СНАДГ) вызван избыточной или неадекватной секрецией или действием АДГ, что сопровождается:

- гипонатриемией разведения с клиническими проявлениями гиперволемии (также называемой эуволемической);
- сниженной осмолярностью плазмы;
- нарушением экскреции воды с понижением объёма выделяемой мочи, что приводит к повышению объёма циркулирующей жидкости и к нарушению осмолярности плазмы.

Поскольку не у всех больных происходит повышение содержания АДГ, то в названии синдрома используют термин «неадекватная», а не «повышенная» секреция АДГ. Некоторые авторы также отличают истинный СНАДГ от «нефрогенного неадекватного антидиуреза» (вызванного почечными механизмами, отличными от действия АДГ).

Выделяют **четыре типа СНАДГ**.

- Тип 1 – непредсказуемая гиперсекреция АДГ, не связанная с осмолярностью плазмы, встречается чаще всего (40 %) и обычно обусловлена опухолью, секретирующей АДГ.
- Тип 2 – «нарушенная установка осмостата», когда осморегуляция осуществляется вокруг нижней границы нормы осмолярности.
- Тип 3 – «дефект осмостата», когда осморегуляция происходит нормально до тех пор, пока в крови не развивается гипотония плазмы и, несмотря на это, секреция АДГ продолжается.
- Тип 4 – секреция вазопрессина регулируется нормально, но при этом возможно нарушение со стороны рецепторов к АДГ или секретируется альтернативный АДГ.

7.3.2.1. Причины

В табл. 7.13 представлены причины СНАДГ.

Таблица 7.13.

Причины синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона

Нарушения центральной нервной системы (ЦНС)	Травма головы
	Инфекции: менингит, энцефалит, абсцесс
	Инсульт
	Тромбоз кавернозного синуса
	Опухоли ЦНС
	Синдром Гийена-Барре (Guillain-Barre; www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMHO001704/)
	Эпилепсия
	Порфирия
	Гидроцефалия
	Синдром Шая-Дрейджера (Shy-Drager) (http://dic.academic.ru/dic.nsf/enc_medicine/34713/Шая)
	Рассеянный склероз
	Психозы
	Инфекции: пневмония, туберкулёз, абсцесс, эмпиема
	Бронхиальная астма
Болезни органов дыхания (лёгких)	Пневмоторакс
	Сотрясение
	Вентиляция с позитивным давлением
	Муковисцидоз
Опухоли	Карцинома: лёгких (особенно мелкоклеточный рак лёгкого), поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки, мочевого пузыря, матки, предстательной железы
	Лимфома, лейкоз
	Саркома Эвинга, мезотелиома
	Тимомы (карциноид)
Лекарственные препараты	Галоперидол
	Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
	Ингибиторы моноаминоксидазы
	Карбамазепин
	Клофибрат ^х
	Никотин
	Окситоцин
	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
	Тиазидовые диуретики
	Фенотиазины
	Хлорпропамид
	Циклофосфамид
	Трициклические антидепрессанты

7.3.2.2. Симптомы

Симптомы и признаки, сгруппированные по системам, представлены в табл. 7.14.

Таблица 7.14.

Симптомы и признаки при повышенной секреции антидиуретического гормона

Система	Жалобы	Объективные признаки (анализ жалоб/осмотр/ тесты)
Общие признаки/ симптомы	Прибавка массы тела. Сонливость	Повышена массы тела
Подкожная жировая клетчатка	Отёки	Отёки
Система пищеварения	Снижение аппетита. Анорексия. Тошнота. Рвота	
Система мочевыделения	Задержка жидкости Головная боль.	Объём суточной мочи снижен
Нервная система	Неожиданная потеря сознания. Судороги конечностей	Гипорефлексия

Несмотря на то обстоятельство, что гипо- и гиперсекреция АДГ – противоположные (симметричные) состояния, не весь набор симптомов этих состояний симметричен, а лишь некоторые (табл. 7.15). Клиницисту такой анализ полезно проводить для облегчения запоминания «симметричных» (противоположных) симптомов эндокринных болезней, отражающих симметричность патогенеза болезней: гипо- или гиперсекрецию гормона. Тем более что симметричные симптомы, как правило, специфичны – встречаются при ограниченном круге эндокринных болезней, поэтому служат базисными для организации дифференциальнодиагностического поиска.

Таблица 7.15.

Симметричные симптомы при нарушении секреции антидиуретического гормона

Гипосекреция АДГ	Гиперсекреция АДГ	Система
Масса тела снижается	Масса тела повышается	Общие
Полиурия	Пониженное выделение суточной мочи	Мочевыделение
Признаки дегидратации	Отёки	

Остальные симптомы при нарушении секреции АДГ, если не совпадают, то не являются симметричными.

7.3.2.3. Биохимия крови и мочи

В табл. 7.16 представлены изменения биохимических показателей при СНАДГ, из которых диагностически значимы в клинике гипоосмолярная гипонатриемия в сочетании с максимально концентрированной мочой (осмолярность более 300 мОсм/л). Уровень АДГ непропорционально высокий по отношению к осмолярности, но при этом может быть и в нормальных пределах.

Таблица 7.16.

Изменения биохимических показателей при гиперсекреции антидиуретического гормона

Понижены	Повышены
Альбумин сыворотки крови	АДГ
Азот мочевины крови	Окситоцин
Креатинин	Осмолярность мочи
Кальций сыворотки крови	Натрий мочи
Хлориды сыворотки крови	
Гаммаглобулин	
Сывороточный глобулин	
Магний	Мочевая кислота мочи
Осмолярность сыворотки крови	
Кальций сыворотки крови	
Натрий сыворотки крови	
Мочевая кислота сыворотки крови	

7.3.2.4. Патогенез симптомов и признаков

Если больной с СНАДГ потребляет нормальный объём жидкости, то она в организме задерживается вследствие повышенной секреции АДГ. В результате повышается объём циркулирующей крови и, соответственно, АД, что, в свою очередь, повышает почечную фильтрацию, поэтому увеличивается потеря натрия с мочой. Гиперволемиа стимулирует секрецию предсердного натрийуретического пептида, который усиливает потерю натрия с мочой. В результате разведения крови и повышения экскреции натрия содержание натрия в крови падает (гипонатриемия), и осмолярность крови снижается. В случае выраженной гипонатриемии может выделяться максимально разведённая моча. Если больной ограничивает приём жидкости, то содержание натрия сыворотки крови и осмолярность нормализуются.

Источником повышенной секреции АДГ может быть гипофиз (90 % случаев) или эктопическая секреция. При СНАДГ выделяют несколько вариантов нарушения секреции АДГ:

- нерегулярные пики секреции АДГ, чаще всего из эктопических опухолей;
- неадекватно повышенный и неподдаваемый базальный уровень АДГ;
- нарушение порогового значения для триггерной стимуляции секреции АДГ: более низкий, чем в норме, уровень осмолярности плазмы, стимулирует секрецию АДГ.

Часто обнаруживаемая при СНАДГ гипоурикемия вызвана повышенным клиренсом мочевой кислоты за счёт стимуляции рецептора вазопрессина V1.

Интерлейкин-6 вызывает СНАДГ при недомогании, воспалении и стрессе, так как стимулирует секрецию АДГ.

Многие болезни лёгких сочетаются с СНАДГ, хотя механизм развития при них СНАДГ в большинстве случаев неясен. Наиболее вероятный фактор – интерлейкин-6, так как он стимулирует секрецию АДГ как *in vitro*, так и *in vivo*.

Очевиден механизм развития СНАДГ при мелкоклеточном раке лёгкого, когда раковые клетки синтезируют и секретируют АДГ или АДГ-подобные вещества, которые иммунологически и биологически неотличимы от АДГ, синтезируемого в гипоталамусе.

Значительное снижение концентрации натрия в плазме крови (до 125 ммоль/л и ниже) приводит к развитию симптомов водной интоксикации: появляются вялость, головная боль, анорексия, тошнота, рвота, депрессивное состояние, нарушение сна, сонливость, мышечная слабость, спазмы мышц, судороги. Дальнейшее снижение концентрации натрия (ниже 120 ммоль/л) и осмолярности плазмы менее 250 мОсм/л ведёт к спутанности сознания, дезориентации, психозам, сомнолции, судорогам, снижению температуры тела, потере сознания,

коме и становится результатом отёка мозга. Степень гипонатриемии не всегда коррелирует с клинической симптоматикой – тяжесть состояния в большой степени зависит от скорости и интенсивности нарастания гипоосмолярности в спинномозговой жидкости.

7.3.2.5. Диагностика и дифференциальная диагностика

В табл. 7.17 представлены отклонения биохимических параметров при СНАДГ.

Таблица 7.17.

Изменения биохимических параметров при синдроме неадекватной секреции антидиуретического гормона

Параметры	Показатели
	Сыворотка крови
Натрий	<130 ммоль/л
Гипоосмолярность	<285 мОсм/л
Калий	Нормальные
Мочевина	Нормальные
Мочевая кислота	Нормальные снижены
Креатинин	Нормальный
Тиреоидные гормоны	Нормальные
Кортизол	Нормальные [>497 нмоль/л (>18 мкг%)]
Альдостерон	Нормальные
Глюкоза	Нормальные
	Моча
Осмолярность	Мочи > плазмы
Натрий	Нормальные или >40 ммоль/л
Фракционная экскреция мочевой кислоты*	$\geq 12\%$

*Фракционную экскрецию мочевой кислоты (ФЭМК) рассчитывают по формуле: $\text{ФЭМК} (\%) = [(\text{мочевая кислота мочи}) \times (\text{креатинин сыворотки крови})] / [(\text{мочевая кислота сыворотки крови}) \times (\text{креатинин мочи})] \times 100$.

Диагностическими для СНАДГ служат следующие ниже критерии (при отсутствии нарушения функции почек).

- Снижена эффективная осмолярность (ЭО), которую рассчитывают по формуле:

$$\text{ЭО} = 2 (\text{Na}^+ + \text{K}^+) + \text{гликемия},$$

(размерности концентрации натрия и калия – в мЭкв/л, а глюкозы в крови – в ммоль/л).

- Неадекватно повышена осмолярность (концентрация) мочи на фоне гипоосмолярности в сыворотке крови.

- Клинические признаки эуволемии, несмотря на гипоосмолярность сыворотки крови, т. е. отсутствуют симптомы гиповолемии (тахикардия, ортостатическая артериальная гипотензия) или гипervолемии (периферические отёки, асцит).

- Повышена экскреция натрия с мочой (<20 ммоль/л), несмотря на нормальное потребление натрия и воды.

- Отсутствуют другие причины эуволемической гипоосмолярности сыворотки крови (гипокортицизм или гипотиреоз).

Для окончательного установления диагноза СНАДГ достаточно выявления указанных выше признаков. Однако иногда для верификации диагноза проводят тест с водной нагрузкой.

Проба с водной нагрузкой

Противопоказания. Этот тест не назначают больным с уровнем $\text{Na} < 125$ ммоль/л или осмолярностью плазмы < 275 мОсм/кг из-за риска резкого ухудшения гипонатриемии/гипоосмолярности.

Подготовка

- Пробу проводят натощак.
- В ночное время накануне ограничений в приёме жидкости нет.
- Следует избегать приёма кофеина и курения.
- Перед началом пробы больного взвешивают, затем ставятся внутривенный катетер (допустим, в 08:30).
- Перед пробой больной находится в спокойном состоянии 30 мин.

Водная нагрузка

- До приёма жидкости в тесте исследуют осмолярность мочи и крови, а также уровень АДГ (необязательно).
- Больной выпивает в течение 15 мин воду в объёме 20 мл на 1 кг массы тела.
- Измеряют диурез каждый час в течение 4 ч.
- Определяют осмолярность плазмы и мочи, а также содержание АДГ каждый час в течение 4 ч.

Фаза восстановления

- Исследование натрия сыворотки крови через 2 ч после завершения теста.
- Исследование натрия и осмолярности натощак на следующий день.

Интерпретация

У здорового человека за 4 ч выводится 78–82 % принятой жидкости. В случае СНАДГ может выводиться 30–40 %. Тест редко применяют для диагностики СНАДГ, но он может быть полезным при непостоянном и рецидивирующем течении болезни.

Составляет некоторую проблему дифференцирование эуволемического состояния от гиповолемического с сопутствующей потерей натрия с мочой (почечный солевой диабет), так как концентрация натрия в моче и фракционная экскреция натрия идентичны в обоих случаях (табл. 7.18). Один из способов дифференцировать эти состояния – вводить 2 сут (48 ч) 0,9 % раствор натрия хлорида со скоростью 1 л/24 ч. Это улучшает показатели гипонатриемии > 5 мЭкв/л преимущественно при гиповолемии. У больных с СНАДГ не наблюдают изменения концентрации натрия или, по крайней мере, его содержания < 5 мЭкв/л. С другой стороны, ограничение жидкости до 600–800 мл/сут в течение 2–3 дней улучшает содержание натрия в крови (компенсирует гипонатриемию) при СНАДГ, но не при почечном солевом диабете.

Таблица 7.18.

Сравнение различных гипонатриемических состояний

Причина гипонатриемии	Сосудистый объём	Концентрация натрия в моче, мЭкв/л	Фракционная потеря натрия
СНАДГ	Нормоволемический	>20	>1
Гипонатриемия разведения	Гиповолемический	>20	>1
Почечная	Гиповолемический	<10	<1
Экстраренальная	Гиповолемический	<10	<1

7.3.2.6. Сопутствующие состояния, болезни и осложнения

При НАДГ возможны такие сопутствующие состояния/заболевания и осложнения.

- Идиопатический СНАДГ.
- Задержка воды.
- Гипонатриемия.
- Гипокалиемия.
- Гипомагниемия.
- Гипокальциемия.
- Гипоальбуминемия/гипопротеинемия.
- Гипоосмолярное состояние.
- Галлюцинации.
- Судороги/малые эпилептические припадки.
- Кома/нарушение сознания.

7.3.2.7. Лечение

Лечение заключается в устранении первопричины. Также проводят следующие мероприятия.

- Ограничение жидкости до 500–750 мл/сут.
- Если синдром не является быстро проходящим эпизодом, а состояние хроническое и больной не может резко ограничивать потребление жидкости, может быть назначена лекарственная терапия. Может оказаться эффективным демеклоциклин~~Х~~, вызывающий неполный НД. В настоящее время проходят клинические испытания антагониста вазопрессина толваптан~~Х~~.
- В случае острого состояния может потребоваться введение изотонического раствора натрия хлорида. Однако при этом нужно проявлять особую осторожность, так как быстрая гиперкоррекция гипонатриемии может вызвать демиелинизацию варолиева моста мозга. Для предотвращения этого осложнения скорость коррекции не должна превышать 0,5 ммоль/л в час.

Глава 8

Щитовидная железа

8.1. Методы исследования

8.1.1. Лабораторные и инструментальные методы

8.1.1.1. Исследования *in vitro*

Сывороточный T_4 [среднее референсное значение 65–155 нмоль/л (5–12 мкг%)]. Общий уровень сывороточного T_4 определяют иммунохемилюминесцентным методом или радиоиммунологически, и на него влияют два основных фактора – интенсивность секреции T_4 щитовидной железой и связывающая способность сыворотки для T_4 (до 99,9 % циркулирующего T_4 связано с белками сыворотки крови). Нарушение связывания T_4 с белками не влияет на биологическое действие гормона, поэтому ни гипотиреоз, ни гипертиреоз при этом не возникают. Нетиреоидные тяжёлые системные болезни сопровождаются изменением уровня T_4 (в ~25 % случаев умеренно снижается и в ~2 % умеренно повышается) без признаков нарушения тиреоидного статуса. В связи с этим для уточнения диагноза в таких ситуациях необходимо исследование концентрации $СТ_4$.

Свободный T_4 [$СТ_4$, среднее референсное значение 10,325,8 пмоль/л (0,8–2,0 нг%)]. $СТ_4$ наиболее точно отражает тиреоидный обмен, и на его показатели не влияют белки крови или нетиреоидные заболевания. Существуют различные методы определения содержания $СТ_4$, как прямые, так и косвенные.

Сывороточный T_3 [среднее референсное значение 1,22,8 нмоль/л (80–180 нг%)]. На его уровень влияет как функция щитовидной железы, так и связывающая способность белков для T_3 сыворотки. Так как источником T_3 в организме служит T_4 , то все состояния, которые влияют на уровень T_4 , отражаются и на уровне T_3 . При нетиреоидных болезнях его содержание если и меняется, то обычно в сторону понижения и без нарушения тиреоидного статуса (эутиреоз). Для уточнения диагноза в таких случаях точно так же, как и при исследовании T_4 , необходимо определение свободного T_3 , для чего существуют различные методы.

Сывороточный ТТГ (среднее референсное значение 0,3–4,0 мЕД/л) определяют иммунохемилюминесцентным методом, причём измерение уровня ТТГ служит одним из наиболее надёжных методов скринингового амбулаторного исследования функции щитовидной железы: повышенный его уровень свидетельствует о сниженной функции щитовидной железы. Современные методы определения ТТГ очень чувствительны – нижняя граница составляет 0,01 мЕД/л.

Вместе с тем исследование содержания ТТГ очень надёжно только у пациентов, которые, кроме заболеваний щитовидной железы, более ничем не страдают. При ряде нетиреоидных патологических состояний уровень ТТГ отличается от нормального.

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.