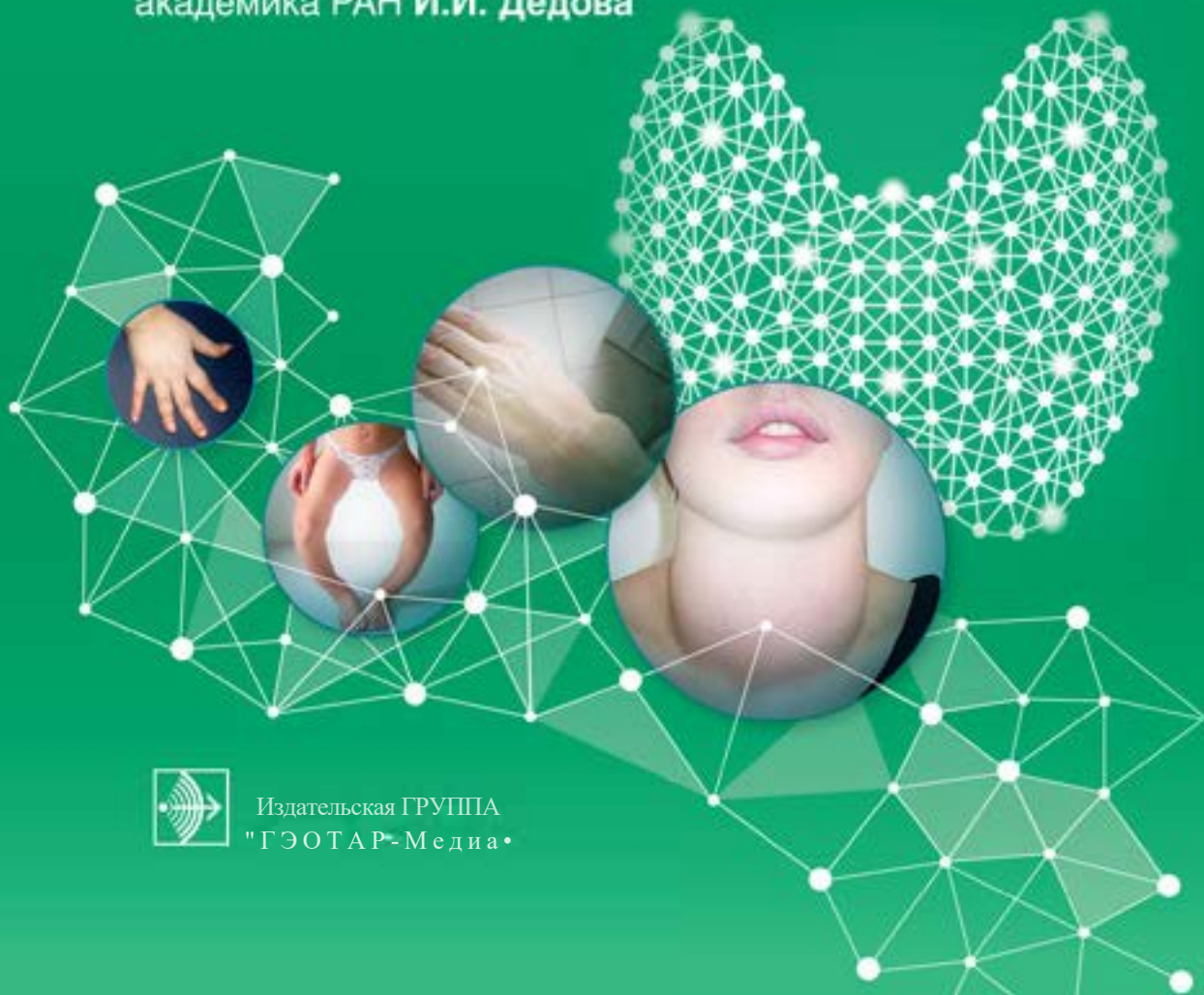


ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ В КЛИНИЧЕСКИХ ПРИМЕРАХ

Под редакцией
академика РАН И.И. Дедова



Издательская ГРУППА
"ГЭОТАР-Медиа"

Оглавление

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	2
Глава 1. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ: ОТ СИМПТОМА ДО ПЕРСОНИФИКАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ	4
Глава 2. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. АУТОИММУННЫЕ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫЕ СИНДРОМЫ 1	6
Глава 3. ОЖИРЕНИЕ	66
Глава 4. НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	108
Глава 5. ЗАБОЛЕВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ	135
Глава 6. ЛИПОДИСТРОФИИ	160
Глава 7. ИНСУЛИНОМА	176
Глава 8. НАРУШЕНИЯ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА И ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ.....	200
Глава 9. НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ	273
Глава 10. ОСТЕОПОРОЗ	305
СОСТАВИТЕЛИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРИМЕРОВ (В АЛФАВИТНОМ ПОРЯДКЕ).....	323

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

* - торговое наименование лекарственного средства

*⁹ - лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации

*_x - лекарственное средство аннулировано в Российской Федерации

АГ - артериальная гипертензия

АД - артериальное давление

АКТГ - адренокортикотропный гормон

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АПС - аутоиммунный полигландулярный синдром

АРС - альдостерон-рениновое соотношение

АСТ - аспаргатаминотрансфераза

БПШ - билиопанкреатическое шунтирование

ВГПТ - вторичный гиперпаратиреоз

ВДЗР - витамин D-зависимый рахит

ВДКН - врожденная дисфункция коры надпочечников

ГПП - глюкагоноподобный пептид

ГШ - гастрощунтирование

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ИМТ - индекс массы тела

иПТГ - иммунореактивный паратиреоидный гормон

ИРИ - иммунореактивный инсулин

ИФР - инсулиноподобный фактор роста

КТ - компьютерная томография

КУА - кальцифицирующая уремическая артериолопатия

ЛГ - лютеинизирующий гормон

ЛПВП - липопротеид высокой плотности

ЛПНП - липопротеид низкой плотности

МПК - минеральная плотность кости

МРТ - магнитно-резонансная томография

МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография

МЭН - множественная эндокринная неоплазия

НАЖБП - неалкогольная жировая болезнь печени

НПВ - нижняя полая вена

НПТ - ночной подавляющий тест

НЭО - нейроэндокринная опухоль

ОЩЖ - околщитовидная железа
ПГА - первичный гиперальдостеронизм
ПГПТ - первичный гиперпаратиреоз
ПЖК - подкожная жировая клетчатка
ПРЛ - пролактин
ПТГ - паратиреоидный гормон
РЙТ - радиойодтерапия
ССВЗК - сравнительный селективный венозный забор крови
СД - сахарный диабет
СКФ - скорость клубочковой фильтрации
СПЛ - семейная парциальная липодистрофия
СТГ - соматотропный гормон
Т₃ - трийодтиронин
Т₄ - тироксин
ТГ - тиреоглобулин
ТТГ - тиреотропный гормон

УЗИ - ультразвуковое исследование
ФСГ - фолликулостимулирующий гормон
ХБП - хроническая болезнь почек
ЦНД - центральный несахарный диабет
ЦНС - центральная нервная система
ЧСС - частота сердечных сокращений
ЩФ - щелочная фосфатаза
ЭКГ - электрокардиография
ЭОП - эндокринная офтальмопатия
ЭС - эктопический синдром

Глава 1. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ: ОТ СИМПТОМА ДО ПЕРСОНИФИКАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ

Г.А. Мельниченко

У современного врача, невероятно загруженного, сталкивающегося с постоянным прессингом нарастающего вала профессиональной информации, новым типом взаимоотношений клинициста и пациента, при котором все больше внимания уделяется в лечении хронических болезней терапевтическому обучению и информированности последнего, с появлением новых терминов для обозначения наилучшей медицинской практики («медицина, построенная на доказанном», «медицина трансляционная», «медицина персонализированная») возникает порой ностальгическая мысль о добром старом времени, когда отношения врача и больного сводились к назначениям врача и их (в теории) беспрекословному выполнению больным (или невыполнению с упрямым детским игнорированием).

Но уже в XIX в. от самых серьезных врачей звучали призывы «лечить не болезнь, а больного». Что понимали корифеи медицины прошлого под этими словами? Что они считали наиболее важным? Учитывались ли характер личности, коморбидность, возраст, степень запущенности процесса? Учитывались ли какие-то микропризнаки и клинические особенности, или клиническая интуиция и наблюдение за сходными случаями позволяли даже в небогатую возможностями эпоху индивидуализировать подход к больным?

Как бы то ни было, сегодняшний призыв сделать медицину персонализированной берет свое начало из богатой традицией русской терапевтической школы, но уже на современном этапе возможностей обретает новый смысл. Разумеется, персонализированная медицина не зачеркивает и не отменяет медицины, построенной на доказанном, при котором решения о профилактических, диагностических и лечебных мероприятиях принимаются исходя из имеющихся доказательств их эффективности и безопасности, а такие доказательства подвергаются поиску, сравнению, обобщению и широкому распространению для использования в интересах пациентов (Evidence Based Medicine Working

Group, 1993). Более того, именно на доказательствах, полученных в ходе как клинических, так и фундаментальных исследований, строится оптимальная персонализация ведения больного. Скорейшему же внедрению в практику достижений фундаментальной науки способствует медицина трансляционная.

Итак, задачами современной медицины являются соединение концепции «лечить не болезнь, а больного», лучших традиций русской клинической школы, учет достижений медицины, построенной на доказанном, и внедрение передовых фундаментальных открытий в практику сегодняшнего дня.

Как это удается врачам сегодня? Какими клиническими примерами можно проиллюстрировать идею персонализации лечения? Мы познакомим читателя (не только эндокринолога, но и терапевта, офтальмолога, невролога, интерниста) с примерами из нашей практики и комментариями к ним. Хочется верить, что книга, которую вы держите в руках, станет полезной в каждодневной клинической практике.

В настоящем издании авторский коллектив попытался изложить современные взгляды на диагностику и лечение ряда эндокринных заболеваний с учетом персонализированного подхода к пациенту. Содержание руководства опирается на большой опыт ведущего специализированного центра по каждой нозологии, в основе которого лежат современные клинические рекомендации с высокой доказательной базой, разработанные в результате консенсуса ведущих мировых экспертов профессиональных врачебных ассоциаций.

Целевая аудитория предлагаемого руководства имеет междисциплинарный характер: диагностическая и лечебная тактика является результатом согласованных действий врачей различных специальностей: эндокринологов, хирургов, морфологов, радиологов и др.

Авторы выражают благодарность всем, кто принимал участие в создании настоящего руководства. Для иллюстрации важности персонализированного подхода к диагностике и лечению эндокринных заболеваний мы объединили в этом руководстве опубликованные ранее и новые клинические случаи, сопроводив их нашими комментариями, отражающими вызовы современной медицины. Любая конструктивная критика и доброжелательные замечания будут приняты с благодарностью.

Глава 2. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. АУТОИММУННЫЕ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫЕ СИНДРОМЫ

1

2.1. ПРЕДИСЛОВИЕ

Е.А. Трошина, В.Э. Ванушко

По данным Всемирной организации здравоохранения, заболевания щитовидной железы занимают второе место после сахарного диабета (СД) в структуре всех эндокринных нарушений. В мире прирост числа тиреоидных заболеваний составляет 5% в год. В России у 20-40% населения имеются заболевания щитовидной железы, при этом 80% из них вызваны хроническим дефицитом йода в питании.

По последним данным Росстата РФ, средний показатель заболеваемости эндемическим и другими формами нетоксического зоба среди взрослого населения в период с 2009 по 2015 г. в РФ составил 931 на 100 тыс. населения и колебался от 903 (в 2010 г.) до 978 (в 2015 г.) на 100 тыс. человек. Показатель заболеваемости эндемическим и другими формами нетоксического зоба у взрослого населения в среднем составил 144 на 100 000 человек и колебался от 133 в 2014 г. до 154 в 2009 г. Заболеваемость детского населения в возрасте от 0 до 14 лет эндемическим и другими формами нетоксического зоба составила в среднем 44 на 100 000 населения - от 40 в 2013 г. до 48 в 2011 г. Заболеваемость подростков в возрасте 15-17 лет эндемическим и другими формами нетоксического зоба за тот же период времени составила в среднем 20 на 100 000 человек и колебалась от 17 в 2014 г. до 23 в 2009 г. Заболеваемость детей от 0 до 14 лет синдромом врожденной йодной недостаточности (кретинизмом) составила в среднем 1 на 100 000 населения.

¹ В рамках гранта РФФИ № 17-75-30035 «Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями: геномные, постгеномные и метаболомные маркеры. Генетическое прогнозирование рисков, мониторинг, ранние предикторы, персонализированная коррекция и реабилитация».

Следует учитывать, что представленные цифры отражают данные официальной статистики. При проведении многолетних контрольно-эпидемиологических исследований йододефицитных заболеваний в России показано, что фактическая распространенность диффузного нетоксического зоба у школьников 8-10 лет превышает регистрируемую в 10 раз [Федеральное государственное бюджетное учреждение (ФГБУ) Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) Минздрава России, по поручению МЗ РФ, 2000-2014 гг.].

Несмотря на широкое распространение узловых заболеваний щитовидной железы в России, частота рака щитовидной железы значительно меньше. Так, при оперативных вмешательствах на щитовидной железе рак встречается в 4,5-15,8% случаев по данным отечественных авторов и в 7,3-23,4% случаев - по данным зарубежных авторов. Такой разброс показателей связан со спецификой различных хирургических клиник и, по-видимому, не отражает истинную частоту возникновения рака щитовидной железы, в том числе в составе синдромов множественных эндокринных неоплазий (МЭН).

Заболевания щитовидной железы находятся в центре внимания как эндокринологов, так и врачей других медицинских специальностей, причем не только в силу своей распространенности, но и потому, что они очень часто проявляются тяжелыми расстройствами многих органов и систем: центральной и периферической нервной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, костно-мышечной, репродуктивной и др. Именно по этой причине зоб, сопровождающийся изменением продукции и метаболизма тиреоидных гормонов, не может рассматриваться лишь в качестве местной патологии. Раскрытие ведущих механизмов формирования и нарушений функций щитовидной железы и прогрессирования

диффузных и узловых форм зоба, их ассоциации с аутоиммунными полиэндокринными поражениями, разработка новых методов диагностики, лечения, профилактики требуют использования комплексного междисциплинарного подхода, включающего применение достижений новейших методов молекулярной генетики, клеточной биологии, иммунологии, медицинской визуализации и целого ряда других фундаментальных и клинических дисциплин.

В настоящее время ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» координирует научные исследования в ведущих центрах России, посвященные вопросам патогенеза йододефицитных заболеваний, геномных и постгеномных механизмов развития функциональной автономии и полиморфизма зоба, прогнозирования ответа на лечение, осуществляет руководство апробациями и внедрением новейших методов диагностики опухолей

щитовидной железы, в том числе микрокарцином и фолликулярных аденом. Инновационные методы диагностики, такие как высокоэффективная жидкостная хромато-масс-спектрометрия, иммуноцитохимическое исследование пунктатов узловых образований, молекулярно-генетическая диагностика, позволяющая провести анализ соматических мутаций в биопсийном материале и выявить молекулярные маркеры, определяющие злокачественность узлового образования, транслируются в практику отечественного здравоохранения и позволяют своевременно выявлять нарушения функции щитовидной железы, а также проводить дифференциальную диагностику заболеваний с неопределенным злокачественным потенциалом на дооперационном этапе. Все это имеет важнейшее значение для выявления среди пациентов с сугубо йододефицитными тиреопатиями лиц с опухолевой патологией щитовидной железы и, соответственно, определения дальнейшей тактики лечения. В главе также обсуждаются клинические случаи, иллюстрирующие сочетания полиморфных заболеваний, протекающих как с поражением органов эндокринной системы, так и других органов и систем. Этиология данных заболеваний различна и зачастую до конца не известна. Объединить данные заболевания в одну группу позволяет общность некоторых звеньев патогенеза (аутоиммунное воспаление) или наличие соответствующей генетической предрасположенности к развитию аутоиммунных полигландулярных синдромов.

Ниже приведен ряд клинических наблюдений, иллюстрирующих диагностику и лечение различных заболеваний щитовидной железы, в том числе ассоциированных с различными эндокринными и неэндокринными патологиями/состояниями.

2.2. БЛОК КЛИНИЧЕСКИХ ПРИМЕРОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Болезнь Грейвса и эндокринная офтальмопатия

Лечение болезни Грейвса-Базедова достаточно хорошо разработано, что отражено в различных алгоритмах и гайдлайнах, в том числе и Российской ассоциации эндокринологов, и может возникнуть вопрос: о какой персонализации лечения может идти речь при трех вариантах лечения болезни Грейвса (оперативном, консервативном, радиоактивным йодом) и, по сути, одном варианте заместительной терапии гипотиреоза, который развивается после радикального лечения [препараты тироксина (Т4)

или, под большим вопросом, в экспериментальном порядке комбинированная терапия Т⁴трийодтиронином (Т₃)? Разве у нас есть какие-то генетические маркеры, которые позволили бы нам выбрать строго индивидуализированное лечение?

Одним из самых тяжелых ассоциированных с болезнью Грейвса поражений является так называемая эндокринная офтальмопатия (ЭОП), даже в легкой форме существенно нарушающая качество жизни, а в тяжелой - несущая непосредственную угрозу зрению. Ниже представляем историю женщины с тяжелой офтальмопатией и непростой выбор персонализированной терапии в данном случае.

Декомпрессия орбиты в системе лечения осложненной эндокринной офтальмопатии

Н.Ю. Свириденко, Я.О. Груша, И.М. Беловалова, Д.М. Исмаилова

ЭОП является наиболее частой и нередко тяжелой аутоиммунной патологией, осложняющей течение болезни Грейвса. В большинстве случаев (60%) ЭОП протекает без серьезных поражений органа зрения, хотя даже минимальные косметические изменения порой тяжело переносятся больными. Но примерно у трети больных, преимущественно курильщиков, возможно, в силу поздней диагностики как болезни Грейвса, так и ЭОП, несвоевременного или некорректного лечения, ЭОП приобретает тяжелое течение, требующее хирургического вмешательства (40-45%), направленного на восстановление зрения и устранение косметических дефектов.

Важна командная работа с больными, поскольку лечение офтальмо-патии требует максимально тщательного поддержания эутиреоза (нормального содержания тиреоидных гормонов). Помимо поддержания эутиреоза, важными в лечении ЭОП в дебюте являются уменьшение продолжительности и тяжести активной ЭОП, предупреждение развития фиброза, уменьшение частоты побочных эффектов и осложнений иммуносупрессивной терапии. Основными критериями персонализации лечения являются тяжесть и активность процесса в орбитах, при этом важно помнить, что средняя и тяжелая формы ЭОП могут наблюдаться и при неактивной болезни, и вряд ли иммуносупрессивная и лучевая терапия будут эффективны. Грозным осложнением ЭОП является оптическая невритопатия, которая развивается примерно у 5% пациентов и включает прогрессирующую потерю зрения, нарушение цветоощущения, появление дефектов в поле зрения, отек диска зрительного нерва. Без лечения необратимая потеря зрительных функций происходит в 30% случаев. При выраженном экзофтальме, лагофтальме, отсутствии феномена Белла, офтальмоплегии, подвывихе глазного

яблока может произойти изъязвление роговицы, формирование бельма. В таких случаях лечение активной ЭОП начинают с иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидами. Высокие дозы метилпреднизолона (пульс-терапия) рекомендуются в качестве первой линии лечения. Если в течение 2-3 нед ситуация не улучшается, а процесс в орбитах продолжает прогрессировать, единственным методом сохранения зрения является срочная декомпрессия орбит.

Декомпрессионная хирургия используется для лечения ЭОП более 100 лет. Сначала она применялась только при тяжелых осложнениях, таких как оптическая невритопатия, кератопатия, рефрактерных к консервативному лечению. В последние годы декомпрессия орбиты проводится в неактивной фазе для устранения косметических и функциональных дефектов. За весь период было предложено много методик декомпрессии в целях улучшения хирургических исходов, повышения косметичности, уменьшения восстановительного периода и рисков ятрогенных осложнений и, в частности, развития косоглазия. Исследования показали, что, за исключением редких случаев, где применялись индивидуальные подходы, выбор техники хирургической декомпрессии продолжал основываться на особенностях клинических проявлений, персональном опыте хирурга и существующих в стране алгоритмах лечения. В связи с этим уменьшение величины экзофтальма, частота осложнений, развитие побочных эффектов и удовлетворенность пациентов были в основных чертах предсказуемы, сравнимы и зависели от выбора техники. По данным клинических и экспериментальных исследований, декомпрессия двух стенок орбиты приводит к уменьшению экзофтальма на 3-6 мм и более, в связи с чем она используется наиболее часто. Удаление ретробульбарной клетчатки приводит к уменьшению экзофтальма примерно на 2-3 мм. По данным А.Ф. Бровкиной, уменьшение экзофтальма после внутренней декомпрессии составляет в среднем 5,3 мм. При эндоназальной эндоскопической декомпрессии орбиты трансэтноидальным доступом регресс экзофтальма составляет от 3,5 до 6 мм. Улучшение зрительных функций отмечается у 82% пациентов на следующее утро после декомпрессии орбиты. Наиболее частым осложнением декомпрессии орбиты являются диплопия и косоглазие - от 15 до 74%.

Диплопия, развившаяся в начале ЭОП, связана с отеком и нарушением функции экстраокулярных мышц. Иммуносупрессивная и лучевая терапия позволяют уменьшить эти проявления. Диплопия, развившаяся в неактивной фазе, связана с фиброзом и жировой дегенерацией экстраокулярных мышц и ретро-бульбарной клетчатки или рубцовыми спайками на поверхности мышц

и может быть устранена только хирургически. Диплопия может быть преходящей или стойкой, проявляться только вечером при значительной зрительной нагрузке и других провоцирующих факторах или возникать при отведении глаз в определенную сторону. Постоянная диплопия или диплопия, возникающая при чтении, значительно снижают работоспособность и качество жизни. Значительно реже после операции развиваются птоз и дистопия глазного яблока. В литературе описаны и такие редкие осложнения, как ликворея, инфекция центральной нервной системы (ЦНС), повреждение глаза или зрительного нерва, церебральный вазоспазм, травматическая невринома, повреждение тройничного нерва, внутричерепное кровоизлияние. Современные алгоритмы подразумевают костную декомпрессию орбиты и далее последовательно устранение косоглазия и диплопии, коррекцию ретракции век, эстетические вмешательства на веках и лице. Каждое хирургическое вмешательство должно быть проведено с учетом конкретных потребностей пациента и направлено не только на предупреждение слепоты и восстановление зрительных функций, но и на эстетическую реабилитацию.

Наибольшие трудности возникают при лечении пациентов с рефрактерной ЭОП, осложненной оптической невропатией с поражением роговицы и выраженной гипотропией.

Пациентка, 64 года, поступила в отделение терапевтической эндокринологии с жалобами на постоянное двоение, выпячивание обоих глаз, боли в глазах, покраснение глаз, снижение зрения и цветоощущения.

Впервые боли в глазах, ощущение распирания глазных яблок, двоение, слезотечение стали беспокоить с июня 2012 г. Выявлен тиреотоксикоз и назначена терапия тиреостатиками. Лечилась регулярно, курение отрицает. В сентябре 2012 г. проведена терапия глюкокортикоидами (дексаметазоном по 12 таблеток в сутки с постепенным снижением дозы) с незначительным эффектом в виде уменьшения двоения. Неоднократно выполнялись ретробульбарные инъекции глюкокортикоидов с незначительным положительным эффектом от проводимой терапии.

В октябре 2013 г. впервые проведена пульс-терапия метилпреднизолоном по 500 мг внутривенно № 3 и дексаметазоном перорально с кратковременным улучшением. Начиная с марта 2014 г. метилпреднизолон вводили по следующей схеме: 500 мг внутривенно № 3; 1000 мг внутривенно № 3; 500 мг № 9; 250 мг № 9; 125 мг № 9. Между инфузиями метилпреднизолона проводилась терапия преднизолоном внутрь. Пациентка отмечала кратковременное улучшение, уменьшение экзофт-

альма и двоения. Суммарная доза метилпреднизолона за все время лечения составила 15 170 мг [более 15 г (!), что на сегодня не является принятой дозировкой]. На фоне терапии округлилось лицо, увеличилась масса тела на 7 кг. Хотя пульс-терапия глюкокортикоидами лучше переносится пациентами по сравнению с терапией таблетированными глюкокортикоидами, при терапии высокими кумулятивными дозами глюкокортикоидов примерно у 0,8% пациентов было отмечено развитие острого поражения печени и летальной печеночной недостаточности. Безопасной является суммарная доза метилпреднизолона менее 8 г.

Комментируя ранее проводившееся лечение, нельзя не отметить, что ни терапия дексаметазоном (из-за узкого терапевтического диапазона), ни ретробульбарные инъекции дексаметазона не являются на сегодня с позиций доказательной медицины оптимальными

методами лечения, и крайне огорчает их длительное использование, несмотря на прогрессирующее течение процесса и возникшие побочные эффекты.

16.12.2014 проведена тиреоидэктомия по месту жительства, назначен левотироксин натрия в дозе 125 мкг. При гистологическом исследовании выявлена склерозирующая микрокарцинома фолликулярного строения. При сцинтиграфии щитовидной железы от 22.01.2015 - в ложе удаленной щитовидной железы выявлены участки слабофунк-ционирующей ткани: справа 1,2x1 см, слева 0,8x0,8 см. При исследовании крови от 21.04.2015 на фоне приема 125 мкг левотироксина натрия - тиреотропный гормон (ТТГ) - 0,57 мМЕ/л (норма - 0,23- 4,2 мМЕ/л), свободный Т₄ - 20 пмоль/л (норма - 12-22 пмоль/л). Тиреоглобулин (ТГ) - менее 0,2 нг/мл. После оперативного лечения существенной динамики со стороны глаз не произошло. Следует отметить, что обнаружение микрокарциномы железы при тиреоидэктомии по поводу болезни Грейвса - хорошо известный феномен, и, хотя такая находка, по некоторым данным, встречается чаще, чем, например, при многоузловом зобе, существенного влияния на дальнейшую тактику лечения она не оказывает, но может являться дополнительным источником эмоциональной нагрузки на больного.

В апреле 2015 г. - усиление экзофтальма, боли в глазах. По месту жительства выявлена язва роговицы. Проведена тарзорафия на левом глазу.

18.05.2015 поступила в отделение терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». На момент поступления принимала левотироксин натрия в дозе 125 мкг.

Объективный статус: рост - 164 см, масса тела - 73 кг, индекс массы тела (ИМТ) - 27,14 кг/м². Кожный покров нормальной влажности и тургора. Видимые слизистые оболочки чистые. Подкожная жировая

клетчатка (ПЖК) развита избыточно, распределена преимущественно по абдоминальному типу. Лимфатические узлы безболезненные при пальпации, не увеличены. В области шеи - послеоперационный рубец. Щитовидная железа не пальпируется. Сердечно-сосудистая система: артериальное давление (АД) справа - 130/80 мм рт.ст., пульс ритмичный, 72 в минуту. Область сердца не изменена, сердечные тоны ясные, шумы не выслушиваются. Периферические артерии и вены не изменены. Органы дыхания: дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет, частота дыхательных движений - 18 в минуту. Органы пищеварения: живот мягкий, безболезненный, печень не увеличена, селезенка не пальпируется, стул регулярный. Мочевыделительная система: мочеиспускание свободное, безболезненное, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Локальный статус: двусторонний выраженный экзофтальм, гиперпигментация и отек век, правый глаз - симптом креста, инъекция конъюнктивы, хемоз, ограничение подвижности глазного яблока при взгляде вверх и вправо. Левый глаз частично расшит после тарзорафии, лагофтальм, гипотропия, язва роговицы (рис. 2.1). Лабораторно-инструментальные данные: ТТГ - 1,26 мЕД/л, ТГ - 1,51 нг/мл, антитела к ТГ - 13 МЕ/мл, глюкоза - 5 ммоль/л.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) орбит от 19.05.2015: выраженное утолщение экстраокулярных мышц, апикальный синдром. Отечные и фиброзные изменения ретробульбарной клетчатки. Выпрямление зрительных нервов (рис. 2.2). Ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы от 18.05.2015: общий объем - 1,1 мл, размер правой доли - 1,0x1,0x1,4 см, размер левой доли - 0,9x0,8x1,3 см. Структура неоднородная, эхогенность пониженная; при цветовом доплеровском картировании - васкуляризация умеренно усилена. Регионарные лимфатические узлы диаметром до 0,6 см, нормальной структуры. Заключение: состояние после субтотальной резекции щитовидной железы. Эхоструктура культи щитовидной железы характерна для аутоиммунного поражения.

Был поставлен диагноз: «Первичный гипотиреоз в исходе субтотальной резекции щитовидной железы по поводу болезни Грейвса в стадии медикаментозной компенсации. ЭОП, тяжелой

степени, активная фаза, оптическая невропатия, бинокулярное двоение, кератопатия. Склерозирующая микрокарцинома в ткани удаленной железы».

Следует отметить, что микрокарцинома является случайной находкой, после ее удаления не требуется супрессивная терапия левотирок-сином натрия, и факт ее обнаружения никак не меняет тактику ведения. Вследствие того что опухоль была склерозирующей микрокарциномой,

в дальнейшем может понадобиться более пристальное наблюдение за состоянием лимфатических узлов и уровнем ТГ.

Учитывая отсутствие эффекта от консервативной терапии, наличие оптической невропатии, поражения роговицы, пациентка была переведена в ФГБНУ «НИИ глазных болезней» для декомпрессии орбит.

При поступлении в НИИ глазных болезней острота зрения правого глаза с наилучшей коррекцией составила 1,0, левого глаза - 0,2. Внутриглазное давление правого глаза - 18 мм рт.ст., левого глаза - 39 мм рт.ст., выраженный двусторонний отек век, экзофтальм с обеих сторон. На правом глазу - ортотропия, движения незначительно ограничены в верхних отведениях, ретракция верхнего и нижнего век, ла-гофталма не было. Конъюнктив незначительно гиперемирована, отечна. На роговице - монетовидные стромальные помутнения, вероятно, последствие перенесенного аденовирусного конъюнктивита. На левом глазу глазная щель частично сомкнута в наружной половине за счет межпальпебральной спайки (результата тарзорафии). Глазное яблоко отклонено книзу на 25°, подвижность выше зорной линии отсутствует. Незначительный красный хемоз, в нижней трети роговицы - стромальные помутнения (исход язвы роговицы). В хрусталике - начальные кортикальные помутнения. Зрительный нерв с обеих сторон бледно-розовый, границы четкие.

9.06.2015 на левом глазу проведена костная декомпрессия трех стенок орбиты. Окно в наружной стенке было сформировано чрезкожным доступом, внутренняя и часть нижней стенки - трансконъюнктивальным. Однако ввиду отсутствия подвижности глазного яблока в верхних отведениях и феномена Белла была выполнена временная частичная тарзорафия в целях профилактики рецидива язвы роговицы. При выписке из стационара острота зрения слева составила 0,4 н/к, экзофтальм уменьшился на 5 мм, улучшились показатели периметрии и цветовой чувствительности, было достигнуто снижение внутриглазного давления до нормальных значений на режиме. Данные МСКТ после операции приведены на рис. 2.3. Эффект операции оставался стабильным в течение 1,5 мес.

Через 1,5 мес после декомпрессии на левом глазу появились признаки реактивации орбитального воспаления с развитием отека век на фоне эутиреоидного состояния. Внутривенно было введено 250 мг ме-тилпреднизолона № 3, достигнута положительная динамика. Через 2,5 мес после декомпрессии был проведен курс лучевой терапии, суммарная очаговая доза - 15 мЗт на каждую орбиту. После проведенного лечения достигнут выраженный положительный эффект.

Спустя 8 мес после облучения по месту жительства было проведено хирургическое лечение косоглазия левого глаза (рис. 2.4). Благодаря нормализации положения глаза появилась возможность снять тарзора-фические швы без риска рецидива язвы роговицы (рис. 2.5). Пациентке также по месту жительства была выполнена экстракция катаракты методом факоэмульсификации на обоих глазах, в результате чего острота зрения на правом глазу повысилась до 1,0, на левом глазу - до 0,9. За-днекапсулярная катаракта у пациентки явилась осложнением длительной терапии глюкокортикоидами, а также лучевой терапии. При взгляде прямо двоение отсутствовало. Внутриглазное давление оставалось в пределах нормальных значений на фоне применения антиглаукомных препаратов.

В течение 2 лет послеоперационного наблюдения новых эпизодов реактивации орбитального воспаления, признаков экспозиционной кератопатии или оптической невропатии отмечено не было. У пациентки на фоне заместительной терапии левоти록сином натрия в дозе 125 мкг сохранялся стойкий эутиреоз.

Обсуждение

Поражение роговицы и оптическая невропатия являются наиболее опасными, угрожающими зрению осложнениями ЭОП, которые при отсутствии своевременного лечения могут привести к стойкому снижению зрительных функций. При отсутствии эффекта от иммуносупрессивной терапии костная декомпрессия орбиты является ключевым звеном в лечении и последующей реабилитации пациентов с ЭОП. Проведение этого вмешательства возможно как в активной, так и в неактивной стадии заболевания. Методики костной декомпрессии орбиты постоянно совершенствуются. Предпочтительными методиками являются комбинированные: медиальная + нижняя или сбалансированная (медиальная + латеральная).

Данный клинический случай представляет интерес в связи с тяжелым течением рефрактерной ЭОП, которая привела одновременно к развитию язвы роговицы и оптической невропатии. На этом примере продемонстрирована необходимость определенной последовательности различных видов лечения и, в частности, хирургических вмешательств, таких как иммуносупрессивное медикаментозное лечение, костная декомпрессия орбиты с тарзорафией, лучевая терапия в активной стадии заболевания и коррекция косоглазия в стадии фиброза. В данном случае поражение роговицы в активной фазе было обусловлено несколькими факторами, главную роль среди которых сыграли уве-

личение нижней прямой мышцы, вторичная рестрикция кверху и, как следствие, отсутствие феномена Белла, что при наличии лагофтальма привело к язве роговицы. В то же время резко увеличенные в объеме экстраокулярные мышцы, сдавливая зрительный нерв в вершине орбиты, привели к оптической невропатии.

Поскольку ЭОП была активной, первой линией лечения стала пульс-терапия. Однако ввиду ее недостаточной эффективности были выполнены костная декомпрессия орбиты для разгрузки ретробульбарной части орбиты и тарзорафия для защиты роговицы. Эта последовательность необычна тем, что операция на веках была выполнена в активной фазе, однако она носила экстренный характер в связи с развившейся язвой. В такой ситуации данная последовательность оправдана, и именно она позволила сохранить прозрачность оптической зоны роговицы до момента наступления стадии фиброза, когда возможно проведение операций на экстраокулярных мышцах.

Таким образом, костная декомпрессия орбиты является основным этапом сложной, зачастую многоэтапной системы реабилитации пациентов с тяжелой рефрактерной ЭОП.



Рис. 2.1. Внешний вид пациентки при поступлении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Оба глаза - экзофтальм. Левый глаз - отек век, лагофтальм, гипотропия, язва роговицы, оптическая невропатия



Рис. 2.2. Мультиспиральная компьютерная томограмма (корональная проекция) до декомпрессии орбиты. Определяются значительное утолщение экстраокулярных мышц, более выраженное слева, апикальный синдром

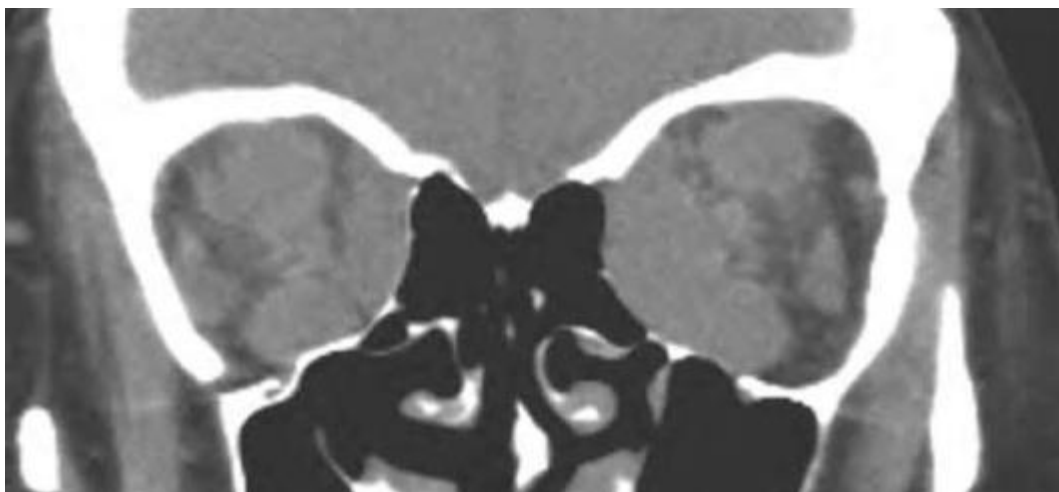


Рис. 2.3. Мультиспиральная компьютерная томограмма (корональная проекция) через 1 нед после декомпрессии орбиты слева. Определяются дефекты латеральной, медиальной и нижней стенок орбиты. Резко увеличенные медиальная и нижняя прямая мышцы смещены в область дефектов соответствующих стенок. Наружная прямая мышца выходит за внутренний контур наружной стенки орбиты, за пределы которой выходит орбитальная жировая клетчатка



Рис. 2.4. Внешний вид пациентки спустя 3 мес после декомпрессии орбиты и 1 мес после лучевой терапии. Левый глаз - гипотропия, ретракция верхнего века, лагофтальм, незначительная кератопатия



Рис. 2.5. Внешний вид пациентки через 16 мес после костной декомпрессии и коррекции косоглазия. Положение глаз правильное

Список литературы

1. Wiersinga W.M., Perros P., Kahaly G.J., Mounts M.P. et al. Clinical assessment of patients with Graves' Orbitopathy: European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) recommendations to generalists, specialists and clinical researchers // *Eur. J. Endocrinol.* 2006. Vol. 155. P. 207-211.
2. Бровкина А.Ф., Аубакирова А.С. Зрительные расстройства при оптической невропатии у больных эндокринной офтальмопатией // *Актуальные вопросы нейроофтальмологии.* М., 2007. С. 19-21.
3. Красас Г. Вирсинга В. Современные концепции диагностики и лечения эндокринной офтальмопатии // *Thyroid Int.* 2005. Vol. 4. P. 3-19.
4. Свириденко Н.Ю., Беловалова И.М., Шеремета М.С. и др. Болезнь Грейвса и эндокринная офтальмопатия. М.: МАИ-ПРИНТ, 2012.
5. Bartalena L., Baldeschi L., Boboridis K. et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy // *Eur. Thyroid J.* 2016. Vol. 5. P. 9-26.
6. Mourits M.P., Bijl H., Altea M.A., Baldeschi L. et al. Outcome of orbital decompression for disfiguring proptosis in patients with Graves' orbitopathy using various surgical procedures // *Br. J. Ophthalmol.* 2009. Vol. 93, N 11. P. 1518-1523.
7. Verity D.H., Rose G.E. Acute thyroid eye disease (TED): Principles of medical and surgical management // *Eye (Lond).* 2013. Vol. 27, N 3. P. 308-319.
8. Бровкина А.Ф. Эндокринная офтальмопатия. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2008.
9. Кочетков П.А., Свириденко Н.Ю. Эндоназальная эндоскопическая декомпрессия орбиты трансэтмоидальным доступом у пациентов с болезнью Грейвса и эндокринной офтальмопатией // *Клин. и экспер. эндокринолог.* 2010. № 2. С. 26-31.
10. European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO); Mourits M.P., Bijl H., Altea M.A. et al. Outcome of orbital decompression for disfiguring proptosis in patients with Graves' orbitopathy using various surgical procedures // *Br. J. Ophthalmol.* 2009. Vol. 93. P. 1518-1523.

11. Груша Я.О., Исмаилова Д.С., Ганковская О.А. Факторы риска поражения роговицы у больных с эндокринной офтальмопатией // Вестн. офтальмол. 2010. № 6. С. 35-38.
12. Mehta P., Durrani O.M. Outcome of deep lateral wall rim-sparing orbital decompression in thyroid-associated orbitopathy: a new technique and results of a case series // Orbit. 2011. Vol. 30. P. 265-268.
13. Кочетков П.А., Лопатин А.С., Сергиенко Н.Ю. Эндоназальная эндоскопическая декомпрессия орбиты трансэтмоидальным доступом // Вестн. ото-ринолар. 2009. № 4. С. 23-26.
14. Reich S.S., Null R.C., Timoney P.J. et al. Trends in Orbital Decompression Techniques of Surveyed American Society of Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery Members // Ophthal. Plast. Reconstr. Surg. 2016. Vol. 32, N 6. P. 434-437.
15. Груша Я.О., Исмаилова Д.С., Шерстнева Л.В. Основные принципы лечения пациентов с поражением роговицы при эндокринной офтальмопатии // Вестн. офтальмол. 2015. Т. 132, № 5. С. 35-38.
16. Свириденко Н.Ю., Шеремета М.С., Груша Я.О. По материалам международного симпозиума «Тиреоид-ассоциированная офтальмопатия» (Thyroid Eye Disease) (июнь 2016, Лондон) // Клин. и экспер. эндокринолог. 2016. № 3. С. 12-19.

Болезнь Грейвса и беременность

Непростым является ведение женщин с болезнью Грейвса в период беременности. В том случае, если болезнь Грейвса выявлена до беременности, задачей врача является персонализация лечения с учетом репродуктивных планов женщины, и оптимальным в таком случае будет предохранение от беременности до достижения эутиреоидного статуса и исчезновения антител к рецептору ТТГ. Но жизнь порой усложняет наши схемы лечения, как в представленном ниже клиническом примере. Также нужно учитывать, что выявление болезни Грейвса у беременной не является показанием к прерыванию беременности, а требует адекватной и своевременной коррекции тиреотоксикоза под наблюдением эндокринолога. Ниже приведен соответствующий клинический случай.

Болезнь Грейвса и беременность. Случай из практики

М.В. Алташина, Е.А. Трошина, Н.Ю. Свириденко, Н.В. Латкина

Тиреотоксикоз - клинический синдром, обусловленный негативным влиянием стойкого избытка тиреоидных гормонов на организм. Основная причина тиреотоксикоза среди лиц молодого и среднего возраста - болезнь Грейвса.

В России в качестве первого метода лечения данного заболевания наиболее часто используют терапию тиреостатическими препаратами, при этом опыт отечественной эндокринологии и данные зарубежных авторов показывают, что примерно в 70% случаев лечение болезни Грейвса должно быть радикальным (оперативное лечение или радиоактивный йод).

Ниже представлены клиническое описание пациентки, 27 лет, с болезнью Грейвса, планировавшей беременность, неоправданно длительно находившейся на консервативной терапии, и лечение тиреотоксикоза у этой больной во время беременности и в послеродовом периоде.

Болезнь Грейвса - аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору ТТГ, которые стимулируют синтез гормонов щитовидной железы и развитие синдрома тиреотоксикоза. В период беременности ее следует отличать от гестационного тиреотоксикоза и гестационного физиологического гипертиреоза, которые развиваются на фоне повышения содержания хорионического гонадотропина, имеющего структурное

сходство с ТТГ и обладающего сродством к его рецепторам. У 2-3% беременных в I триместре беременности на фоне высоких концентраций хорионического гонадотро-

пина развивается так называемый гестационный гипертиреоз, который имеет транзиторный характер и обычно протекает легче, чем тиреотоксикоз, вызванный болезнью Грейвса, но в ряде случаев (1-2%) может потребовать проведения дифференциальной диагностики.

Болезнь Грейвса, развившаяся до беременности, является противопоказанием к ее планированию, так как несет большой риск ее прерывания и осложнений, и требует строгой контрацепции. Если беременность все же наступила, ее не прерывают и продолжают на фоне проведения тиреостатической терапии. Препаратом выбора в I триместре является пропилтиоурацил, поскольку прием тиамазола может быть ассоциирован с врожденными аномалиями, развивающимися в онтогенезе, наиболее важный период которого протекает с 5-й по 10-ю неделю беременности. В связи с этим на этот срок, по возможности, прием тиреостатических препаратов рекомендуется прекратить. В случае невозможности отмены доза тиреостатических препаратов не должна превышать 20 мг тиамазола или 200 мг пропилтиоурацила. В редких случаях прием пропилтиоурацила может приводить к тяжелым гепатотоксическим реакциям, поэтому рекомендуется перевод пациенток с пропилтиоурацила на тиамазол по окончании I триместра беременности.

Уровень свободного T_4 и свободного T_3 поддерживается на верхней границе или незначительно выше нормы, а уровень ТТГ - на нижней границе или ниже нормы. Схема «блокируй и замещай» противопоказана, поскольку тиреостатик при этом назначают в большей дозе, что несет риск формирования зоба и гипотиреоза у плода.

Пациентка С., 27 лет, считает себя больной с ноября 2007 г., когда впервые появились сердцебиение, одышка при ходьбе, увеличился размер шеи, произошло снижение массы тела на 10 кг без изменения образа жизни и питания. При обследовании по месту жительства в феврале 2008 г.: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма - в пределах нормы; в крови: ТТГ - менее 0,0001 мЕД/л (норма - 0,25-3,5 мЕД/л), свободный T_4 - 50,6 пмоль/л (норма - 9-20 пмоль/л), свободный T_3 - 17,5 пмоль/л (норма - 2,5-5,5 пмоль/л), антитела к тиреопероксидазе - 44,9 МЕ/мл (норма - 1,6-19 МЕ/мл); на электрокардиограмме (ЭКГ): ритм синусовый, частота сердечных сокращений (ЧСС) - 110 в минуту. По результатам УЗИ: объем щитовидной железы - 124,6 мл, структура неоднородная, эхогенность снижена, васкуляризация усилена.

Был диагностирован диффузный токсический зоб, назначен тиамазол (Тирозол*) по 30 мг/сут, обзидан по 60 мг/сут. На фоне лечения

самочувствие пациентки улучшилось, исчезла одышка, частота пульса пришла в норму, стала увеличиваться масса тела.

По непонятной причине врач по месту жительства не предлагал радикальный метод лечения, несмотря на значительное увеличение железы; также не был исследован уровень антител к рецептору ТТГ.

В дальнейшем, в декабре 2008 г., назначена терапия по схеме «блокируй и замещай»: тиамазол (Тирозол*) по 30 мг/сут, левотироксин натрия (L-Тироксин*) по 50 мкг/сут; в августе доза тиамазола (Тирозо-ла*) уменьшена до 5 мг/сут. Однако уже в сентябре развился рецидив тиреотоксикоза, в связи с чем доза тиамазола (Тирозола*) увеличена до 30 мг, левотироксин натрия (L-Тироксин*) отменен.

На протяжении всего времени лечения пациентка регулярно контролировала концентрации ТТГ, свободного T_4 и свободного T_3 в крови. Результаты представлены на рис. 2.6.

Концентрация свободного T_3 на фоне приема тиреостатиков оставалась повышенной или на уровне верхней границе нормы; концентрация свободного T_4 быстро пришла в норму. На

графике не отображена динамика содержания ТТГ в связи с тем, что на протяжении всего периода лечения концентрация ТТГ в крови или не определялась, или приближалась к нулевым значениям. Таким образом, на фоне постоянного приема тиреостатических препаратов достичь полной компенсации тиреотоксикоза не удалось.

Несмотря на очевидные показания к оперативному лечению (большой объем железы, отсутствие стойкого эффекта от консервативной терапии), молодая женщина продолжала получать тиреостатическую терапию. Кроме того, пациентка не была предупреждена о нежелательности беременности.

В октябре 2009 г. выявлена беременность сроком 4 нед, в связи с чем тиамазол (Тирозол*) был заменен пропилтиоурацилом (Пропицилом*) в суточной дозе 200 мг.

В ноябре 2009 г. для обследования была госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».

При осмотре: общее состояние удовлетворительное, конституция нормостеническая. Рост - 167 см, масса тела - 74 кг, ИМТ - 26,5 кг/м². Температура тела - 36,5 °С. Щитовидная железа увеличена в размерах, деформирует контур шеи, плотной консистенции, неоднородная, безболезненная при пальпации. Сердечные тоны приглушены, ритмичные, ЧСС - 90 в минуту, АД - 100/70 мм рт.ст. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет.

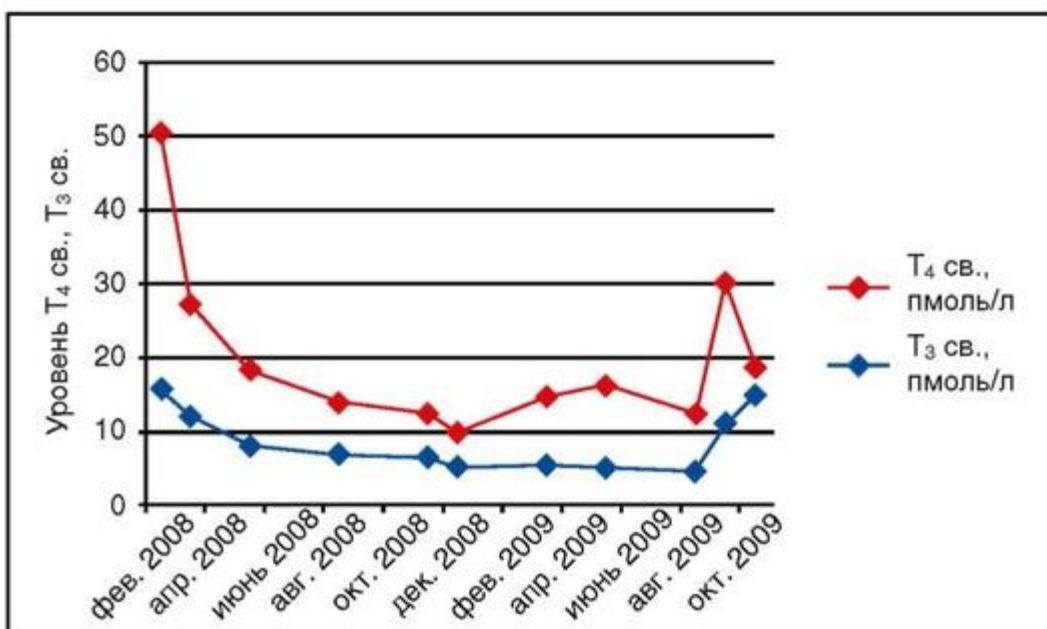


Рис. 2.6. Динамика лабораторных данных за 2008-2009 гг.

Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Пациентка предъявляла жалобы на болезненное, учащенное мочеиспускание.

При обследовании: в общем анализе крови отмечалось повышение скорости оседания эритроцитов (60 мм/ч), в общем анализе мочи - лейкоцитоз до 500 в 1 мкл, в анализе мочи по Нечипоренко - повышение лейкоцитов до 35 000 в 1 мл; в биохимическом анализе крови, коагулограмме - показатели в пределах нормы. В анализе крови: ТТГ - менее 0,0001 мЕД/л (норма - 0,25-3,5 мЕД/л), свободный Т₄ - 12,1 пмоль/л (норма - 9-20 пмоль/л), свободный Т₃ - 15,7 пмоль/л (норма - 2,5-5,5 пмоль/л), антитела к рецептору ТТГ - 28 ЕД/л (норма - менее 1 ЕД/л). На ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС - 110 в минуту. При УЗИ щитовидной железы: объем железы - 112,1 мл, структура диффузно неоднородная, определяются выраженная слоистость и дольчатость ткани, эхогенность снижена. При цветовом доплеровском картировании - значительно усиленная васкуляризация. При УЗИ органов малого таза: беременность 8 нед.

Следует отметить, что антитела к рецепторам ТТГ потенциально могут вызывать транзиторный неонатальный тиреотоксикоз у плода и новорожденного. Женщинам, у которых болезнь Грейвса была диагностирована во время беременности, или тем, кто имел ее в анамнезе,

уровень антител к рецепторам ТТГ необходимо определять уже в начале беременности, а при его повышении - еще и на 22-26-й неделе гестации.

Был поставлен диагноз: «Основное заболевание: диффузный токсический зоб (II степень по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения). Тиреотоксикоз средней степени тяжести, в стадии субкомпенсации. Беременность 8 нед».

Продолжена тиреостатическая терапия пропилтиоурацилом (Про-пицилом*) в дозе 100 мг/сут (50 мг утром, 50 мг вечером). В последующие месяцы проводился регулярный контроль за концентрацией свободного Т₄ в крови, на основании результатов корректировалась доза препарата (рис. 2.7). В декабре 2009 г. на сроке 12 нед беременности доза была уменьшена до 50 мг/сут; в январе 2010 г. (16 нед беременности) - до 25 мг; в мае, когда срок гестации составлял 32 нед, прием тиреостатика отменен. Уровень антител к рецептору ТТГ составлял на этот момент 25 ЕД/л (норма - менее 1 ЕД/л).

С увеличением срока гестации потребность в тиреостатиках снижается. Причиной является физиологическая иммуносупрессия, на фоне чего все аутоиммунные процессы ослабевают. Именно поэтому у большинства пациенток возможна полная отмена препаратов начиная с III триместра беременности. Однако после родов рецидив болезни Грейвса практически неизбежен.

В случае если компенсация тиреотоксикоза требует назначения больших доз (более 30 мг тиамазола или 450 мг пропилтиоурацила), пациентке может быть рекомендована тиреоидэктомия. Оптимальным временем проведения является II триместр. Назначение максимальных доз тиреостатиков недопустимо в связи с вероятностью развития тяжелого гипотиреоза у плода, кроме того, при беременности не применяется схема «блокируй и замещай». Другими показаниями к оперативному лечению являются тяжелые побочные реакции на тиреостатические препараты и низкая комплаентность женщины. Прием радиоактивного йода во время беременности противопоказан.

В июне 2010 г. - роды в срок, через естественные родовые пути, масса, длина тела ребенка - в пределах нормы. В течение 2 мес кормила грудью, тиреостатические препараты не принимала.

В августе 2010 г. развился рецидив тиреотоксикоза, появились жалобы на слабость, плаксивость, сердцебиение в покое до 120 в минуту, произошло дальнейшее увеличение размеров щитовидной железы. В гормональном анализе крови: ТТГ - менее 0,0001 мЕД/л (норма -

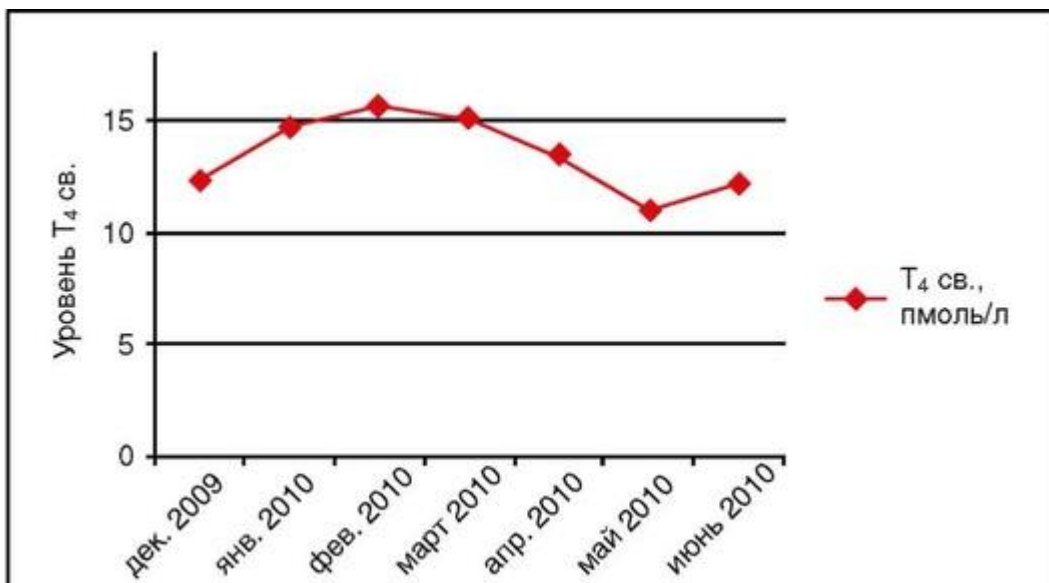


Рис. 2.7. Динамика концентрации свободного тироксина с декабря 2009 по июнь 2010 г.

0,25-3,5 мЕД/л), свободный T₄ - 67,3 пмоль/л (норма - 9-20 пмоль/л), свободный T₃ - 18 пмоль/л (норма - 2,5-5,5 пмоль/л). Был возобновлен прием пропилтиоурацила (Пропицила*) в дозе 300 мг, на фоне чего симптомы тиреотоксикоза стали менее выраженными, однако сохранялись тахикардия и слабость. Ребенок переведен на искусственное вскармливание.

Следует отметить, что применение тиреостатиков в период грудного вскармливания основано на тех же принципах, что и при беременности. Грудное вскармливание безопасно при применении тиамазола до 20-30 мг/сут или пропилтиоурацила, максимальная допустимая доза которого составляет 200 мкг/сут. Только в некоторых случаях при тяжелом тиреотоксикозе и потребности в больших дозах грудное вскармливание должно быть прекращено, что и произошло в описываемой клинической ситуации.

В связи с неэффективностью тиреостатической терапии было рекомендовано хирургическое лечение болезни Грейвса. В феврале 2011 г. повторно госпитализирована в отделение ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» для хирургического лечения.

При осмотре: рост - 167 см, масса тела - 76 кг, ИМТ - 27,2 кг/м². Щитовидная железа значительно увеличена в размерах, деформирует контур шеи, плотной консистенции (рис. 2.8, 2.9). В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Сердечные тоны

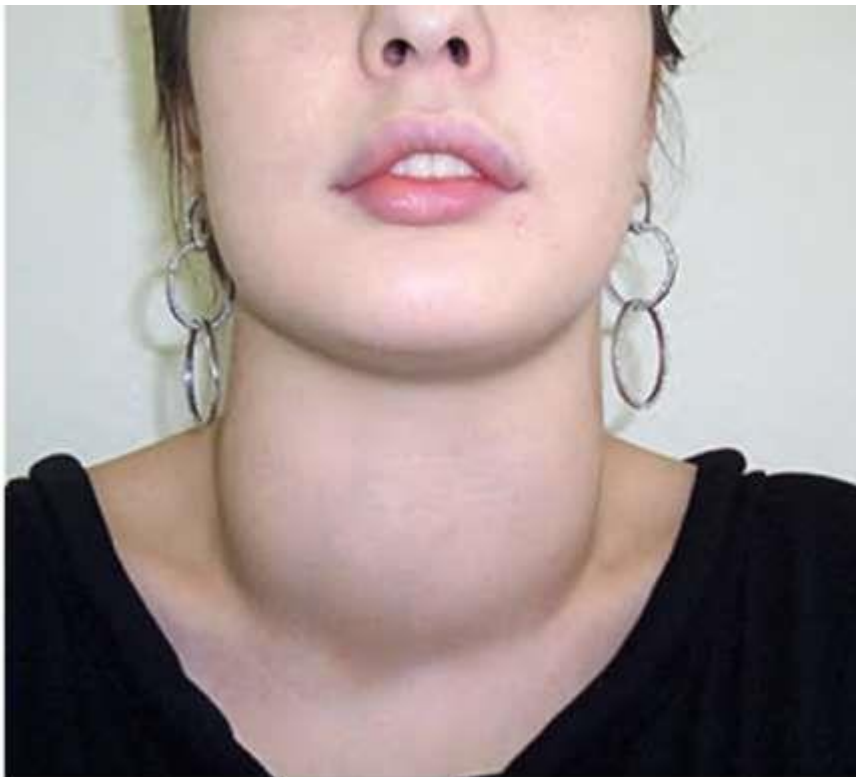


Рис. 2.8.



Рис. 2.9.

приглушены, ритмичные, ЧСС - 100 в минуту, АД - 110/80 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах.

При исследовании: в общем анализе крови, мочи, биохимическом анализе крови, коагулограмме - показатели в пределах нормы; ТТГ - 0,001 мЕД/л (норма - 0,25-3,5 мЕД/л), свободный Т₄ - 8,5 пмоль/л (норма - 9-20 пмоль/л), свободный Т₃ - 8,9 пмоль/л (норма - 2,5-5,5 пмоль/л) [на фоне 300 мг пропилтиоурацила (Пропицила*)]. На ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС -

120 в минуту. По результатам УЗИ: объем щитовидной железы - 192,4 мл. Структура диффузно неоднородная, пониженной эхогенности; в правой доле - гипозоногенное образование без четких контуров, размерами 1,8x1,2x1,0 см. При цветовом доплеровском картировании - умеренно усиленная васкуляризация.

При компьютерной томографии (КТ) органов шеи: размеры правой доли щитовидной железы - 10,5x5x4,3 см, нижний контур заходит на 0,5 см за верхний край яремной вырезки. Размер левой доли - 11x3,8x4,5 см, нижний контур заходит на 0,3 см за верхний край яремной вырезки. Толщина перешейка - до 1,8 см. Ткань железы диффузно неоднородной структуры (плотность - 45-50 НУ). Трахея сужена на уровне тел позвонков C_v-C_{vi}, не смещена. Пищевод не сужен, не смещен (рис. 2.10, 2.11).

Была осмотрена офтальмологом, патологии не выявлено.

В связи с отсутствием стойкого эффекта от консервативного лечения тиреотоксикоза, большим объемом щитовидной железы пациентке было рекомендовано хирургическое лечение болезни Грейвса. В рамках предоперационной подготовки для нормализации уровня свободного

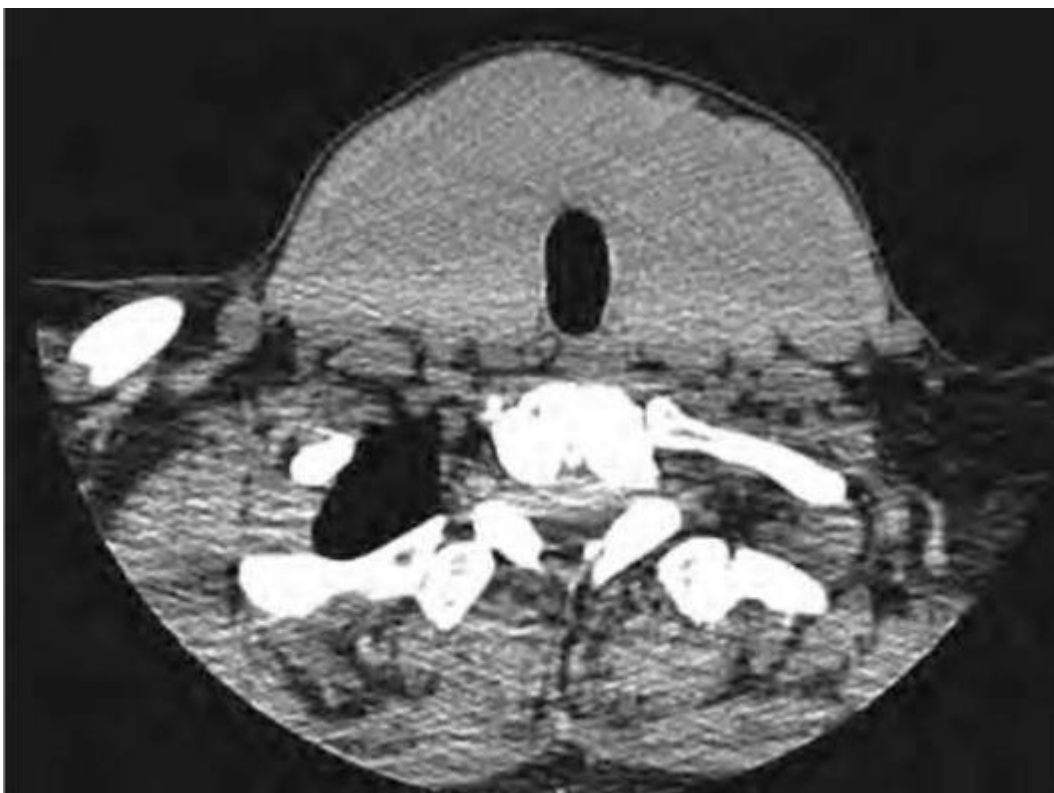


Рис. 2.10. Компьютерная томограмма органов шеи, поперечный срез



Рис. 2.11. Компьютерная томограмма органов шеи, сагиттальный срез

T₃ был назначен пропилтиоурацил (Пропицил*) в дозе 600 мг/сут, на фоне чего лишь через 1 мес была достигнута компенсация тиреотоксикоза (рис. 2.12).

17.03.2011 выполнена экстрафасциальная тиреоидэктомия. Масса удаленной щитовидной железы составила 250 г (рис. 2.13).

В послеоперационном периоде отмечались незначительная охриплость голоса, неэффективность кашлевого толчка. Симптом Хвостека был отрицательным с обеих сторон. Содержание ионизированного

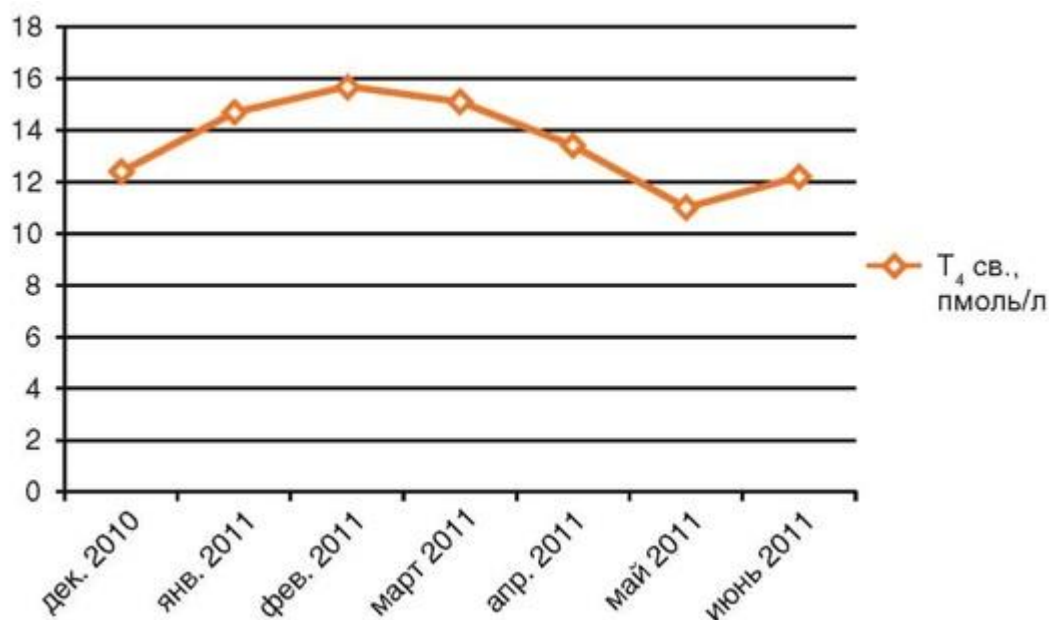


Рис. 2.12. Динамика лабораторных данных за февраль-март 2011 г.



Рис. 2.13. Правая и левая доли щитовидной железы, обращает на себя внимание расширенная, разветвленная венозная сеть

кальция составляло 1,07 ммоль/л (норма - 1,03-1,29 ммоль/л). Швы сняты на 8-е сутки, выписана на 11-е сутки после операции в относительно удовлетворительном состоянии на фоне приема левотироксина натрия (Эутирокса*) в дозе 100 мкг/сут с последующим контролем уровня ТТГ через 2 мес; кальция карбоната + колекальциферола (Кальций-Д₃ Никомед*) по 1 таблетке 2 раза в сутки; альфакальцидола (Эталфы*) по 1 мкг 2 раза в сутки. Рекомендована консультация лор-врача.

Обсуждение

Особенностью данного клинического наблюдения является неоправданно длительное консервативное лечение тиреостатиками болезни Грейвса у пациентки с исходно большим объемом щитовидной железы (124,6 мл), без тенденции к уменьшению ее размеров. За 1,5 года консервативной терапии достичь полной компенсации тиреотоксикоза не удалось (на протяжении всего периода лечения ТТГ оставался ниже нормы), при попытке снижения дозы

тиреостатиков развился рецидив заболевания. Кроме того, женщину не информировали должным образом о необходимости контрацепции на время приема тиреостатических препаратов, в результате чего наступила беременность. Лишь вовремя проведенная замена тиамазола (Тирозола*) пропилтиоурацилом (Пропицилом*), коррекция дозы тиреостатика и строгий медицинский контроль с отменой препарата в III триместре обеспечили благополучный исход беременности.

Через 2 мес после родов, как и ожидалось, развился рецидив тиреотоксикоза, что потребовало длительного (в течение 7 мес) приема пропилтиоурацила (Пропицила*) в дозе 300 мг, затем 600 мг. Женщина была прооперирована, однако за счет больших размеров щитовидной железы (объем 250 мл) вмешательство сопровождалось техническими сложностями, которых можно было бы избежать, избрав хирургический метод лечения в качестве метода выбора.

Таким образом, учитывая достаточно частую встречаемость болезни Грейвса у молодых женщин, при выявлении заболевания, а особенно при планировании беременности необходимо предварительное обсуждение всех возможных вариантов лечения. При выборе консервативной терапии болезни Грейвса важны адекватная контрацепция и предупреждение пациентки об акушерских, перинатальных рисках в случае наступления беременности и о высокой вероятности рецидива заболевания после отмены тиреостатиков. Также при выборе терапии радиоактивным йодом-131 (¹³¹I) необходимо информировать женщину о необходимости предохранения от беременности в течение 6-12 мес.

Список литературы

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. (ред.). Эндокринология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 95-97, 117-120, 646-651, 690-702.
2. Трошина Е.А. Нарушения региональной гемодинамики и их ранняя диагностика при узловом зобе // Consilium Medicum (эндокринология). 2010. № 12. С. 64-68.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Щитовидная железа и ее заболевания. М.: ЭНЦ РАМН Кафедра эндокринологии ММА им. Сеченова, 2009. С. 85-99.
4. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций эндокринологического общества США по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности // Клин. и экспер. тиреоидология. 2012. Т. 8, № 4. С. 8-17.
5. Макацария А.Д., Червеняк Ф.А., Бицадзе В.О. (ред.) Беременность высоко риска. М.: Медицинское информационное агентство, 2015. С. 760-765.

Болезнь Грейвса и агранулоцитоз

Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса-Базедова) представляет собой аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору ТТГ, клинически проявляющееся поражением щитовидной железы с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстращитовидной патологией (ЭОП, претибиальной микседемой, акропатией). Распространенность диффузного токсического зоба в России составляет 0,1-0,2%. В связи с невысокой эффективностью консервативной терапии (около 30% ремиссии после проведенного 12-18-месячного курса лечения) в настоящее время в мире все чаще обращаются сразу к радикальному методу лечения, преимущественно к радиоiodотерапии (РЙТ). Однако в России в большинстве случаев первым этапом терапии диффузного токсического зоба по-прежнему является лечение тиреостатиками с последующим решением вопроса о радикальном лечении.

Вместе с тем лечение тиреостатиками сопряжено с различными побочными эффектами - от крапивницы, повышения печеночных ферментов и артралгии до агранулоцитоза и васкулита. Среди них наиболее опасным считается агранулоцитоз - подавление костного

мозга, приводящее к снижению уровня гранулоцитов менее 500/мкл. Он может возникнуть внезапно, чаще в течение первых 3 мес после начала терапии, и является редким осложнением, возникающим всего у 0,1-0,5% всех пациентов с диффузным токсическим зобом на тиреостатической терапии.

Согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, перед началом тиреостатической терапии рекомендуется определение исходной развернутой гемограммы с подсчетом процентного содержания пяти типов лейкоцитов, а при развитии любых фебрильных состояний, а также при фарингите и ангине рекомендуется незамедлительно исследовать лейкоцитарную формулу. Рутинное исследование общего анализа крови на фоне терапии в настоящее время не рекомендуется, предполагается при этом, что любой эндокринолог обязан быть настороженным и предупредить пациента о риске развития агранулоцитоза. К сожалению,

редкость данной патологии снижает клиническую настороженность эндокринологов, что может приводить к развитию тяжелых, жизнеугрожающих осложнений.

Болезнь Грейвса, осложненная развитием агранулоцитоза

А.И. Сазонова

Пациентка Д., 49 лет, обратилась в июле 2016 г. При поступлении: тяжелое состояние, жалобы на выраженные сердцебиения, боли в горле, охриплость голоса, поперхивание, шелушение кожи. Была госпитализирована. Из анамнеза известно, что при обследовании по поводу тахикардии в мае 2016 г. у пациентки был выявлен диффузный токсический зоб: исходно ТТГ - 0,005 мЕД/л (норма - 0,4-4,0 мЕД/л), свободный Т₄ - 44,2 пмоль/л (норма - 9-22 пмоль/л), свободный Т₃ - 14,7 пмоль/л (норма - 2,6-5,7 пмоль/л), объем щитовидной железы по УЗИ - 22 мл, антитела к рецепторам ТТГ - 33 ЕД/л (норма - менее 1 ЕД/л). Назначена терапия: тиамазол (Тирозол*) в дозе 10 мг по 1 таблетке 3 раза в сутки. Общий анализ крови не сдавала, о рисках терапии предупреждена не была. Через месяц после начала приема препарата отметила повышение температуры тела, боли в горле, в течение 2 нед лечилась симптоматически без эффекта. По месту жительства после получения общего анализа крови был рекомендован прием преднизолона по 20 мг/сут - без эффекта.

При поступлении выявлена ангина с некротическим поражением стенок глотки и голосовых связок. В общем анализе крови: гемоглобин - 112 г/л (норма - 117-160 г/л), лейкоциты - $1,3 \times 10^9$ /л (норма - $4,5-11 \times 10^9$ /л), гранулоциты - не определяются, тромбоциты - 323×10^9 /л (норма - $150-400 \times 10^9$ /л), скорость оседания эритроцитов - 58 мм/ч. Был диагностирован индуцированный тиамазолом (Тирозолом*) агранулоцитоз. Тиамазол (Тирозол*) был отменен, проводилась массивная антибиотико- и противовоспалительная терапия, терапия стимуляторами лейкопоэза.

Спустя 4 нед после начала лечения была выписана с улучшением состояния для дальнейшего лечения щитовидной железы. При обращении к эндокринологу в сентябре: рост - 150 см, масса тела - 44 кг, ИМТ - 19,5 кг/м². При осмотре: тремор всего тела (симптом телеграфного столба), тахикардия (ЧСС - 130 в минуту), повышенная потливость. Глазные симптомы отрицательные, признаков ЭОП нет. При обследовании: ТТГ - менее 0,0025 мЕД/л (норма - 0,4-4,0 мЕД/л), свободный Т₃ - 40,3 пмоль/л (норма - 2,6-5,7 пмоль/л), свободный Т₄ - 63,2 пмоль/л (норма - 9-22 пмоль/л). По последнему общему

анализу крови: лейкоциты - $4,8 \times 10^9$ /л (норма - $4,5-11 \times 10^9$ /л), ней-трофилы абс. - $0,86 \times 10^9$ /л (норма - $1,8-7,8 \times 10^9$ /л). Пациентке назначены препараты β-адреноблокаторов [бисопролол (Конкор*) по 2,5- 5,0 мг/сут], рекомендована консультация радиолога и эндокринного хирурга для решения вопроса о радикальном лечении. В целях подготовки пациентки и снижения свободных фракций тиреоидных гормонов проведено четыре сеанса плазмообмена, однако это сопровождалось улучшением лабораторных показателей лишь в день проведения процедуры,

на следующий день они возвращались к исходному уровню. Также отмечались сложности в подборе дозы β-адреноблокаторов: при попытке увеличения дозы в целях урежения сердцебиения отмечалась артериальная гипотония до 70/40 мм рт.ст.

В связи с отказом от проведения РЙТ была госпитализирована для хирургического лечения. Проведена предоперационная подготовка: гидрокортизон (Солу-Кортеф*) по 50 мг 2 раза в сутки внутривенно капельно на 200 мл изотонического раствора натрия хлорида, пропранолол (Анаприлин*) по 40 мг 3 раза в сутки, йод + [калия йодид + глицерол] (Люголя раствор с глицерином*) по 1,5 мл 3 раза в сутки в течение 10 дней. Далее проведена экстрафасциальная тиреоидэктомия. После операции назначена заместительная терапия: левотироксин натрия (L-Тироксин*) по 75 мкг/сут, на фоне которой через 1,5 мес ТТГ - 0,46 мЕД/л (норма - 0,4-4,0 мЕД/л), свободный Т₄ - 14,8 пмоль/л (норма - 9-22 пмоль/л). В течение 2 нед после операции пациентка продолжала принимать β-адреноблокаторы с дальнейшей их отменой. На фоне отмены ЧСС в норме.

Обсуждение

Данный клинический случай еще раз иллюстрирует необходимость учитывать риск тяжелых осложнений на фоне назначения тиреостати-ков. В связи с редкостью агранулоцитоза экономически нецелесообразно регулярно исследовать общий анализ крови абсолютно всем пациентам, получающим терапию. Однако снижение гранулоцитов в крови обычно происходит постепенно, поэтому, если пациент предупрежден о такой возможности и обращается при самых первых проявлениях фарингита или лихорадки, незамедлительная отмена тиреостатика позволяет не допускать жизнеугрожающих некротических ангин и не требует применения стимуляторов лейкопоза. Также важно принимать во внимание, что при развитии агранулоцитоза не показано назначение преднизолона - это частая ошибка эндокринологов. В данной ситуации глюкокортикоиды несколько повышают уровень лейкоцитов с по-

мощью усиления их выхода из депо, однако они неспособны активировать костный мозг, подавленный препаратом, поэтому это не решает проблему.

В настоящее время РЙТ является приоритетным методом лечения диффузного токсического зоба при непереносимости тиреостатиков, так как ее можно проводить на фоне тиреотоксикоза без предварительной подготовки. Однако в случаях, когда РЙТ противопоказана или пациент от нее отказывается, приходится прибегать к хирургическому лечению. Операция на фоне декомпенсированного тиреотоксикоза всегда опасна развитием тиреотоксического криза, который характеризуется очень высокой летальностью. Операции на щитовидной железе стали активно практиковаться с XIX в., при этом смертность от тиреотоксического криза интраоперационно была очень высока. Она стала снижаться лишь после 1923 г., когда Henry Plummer предложил использовать препараты йода для предоперационной подготовки больных. Механизмом действия больших доз йода в данном случае является блокада синтеза тиреоидных гормонов, а также уменьшение васкуляри-зации железы. Тиреостатики и РЙТ появились позже, в 1942-1943 гг., однако даже после их появления вплоть до 1960-х гг. пламмерунг вместе с седативными препаратами и кортином (вытяжка надпочечников крупного рогатого скота - предшественник современных глюкокорти-коидов) являлся одной из рутинно применяемых методик для медикаментозной блокады щитовидной железы перед операцией по поводу диффузного токсического зоба. В настоящее время термин «пламме-рунг» основательно подзабыт в связи с его редким применением. Основной проблемой при пламмерунге является то, что в случае неполного удаления щитовидной железы неизбежны «прорыв блокады» и развитие тиреотоксического криза, поэтому необходимым условием его проведения является тотальная тиреоидэктомия в установленные сроки.

Таким образом, в случае развития агранулоцитоза рекомендуется, помимо назначения стимуляторов лейкопоэза, незамедлительно отменить тиреостатик и направить пациента на терапию радиоактивным йодом или, если радиоiod по каким-то причинам не показан, провести хирургическое лечение с предварительной подготовкой: β -адреноблокаторы в целях снижения ЧСС менее 80 в минуту (пропранолол по 80-240 мг ежедневно) + йод (пламмерунг) за 10-14 дней до операции: калия йодид по 50-250 мг 3 раза в сутки (1-5 капель спиртового раствора йода) или водного раствора йода [йод + [калия йодид + глицерол] (Люголя раствор с глицерином*)] по 0,1-0,3 мл (3-5 капель) 3 раза в сутки.

В представленном клиническом случае, несмотря на множество прогностически неблагоприятных факторов (позднюю диагностику агранулоцитоза, развитие некротической ангины, плохой ответ на плазм-мообмен и β -адреноблокаторы, отказ от РЙТ), тиреоидэктомия у пациентки прошла успешно и не осложнилась развитием тиреотоксического криза. Однако ведение таких пациентов всегда сопряжено с высоким риском и требует мультидисциплинарного подхода и большого внимания со стороны врачей.

Список литературы

1. Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Ванушко В.Э., Румянцев П.О. и др. Федеральные клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению токсического зоба // Клини. и экспер. тиреоидология. 2014. Т. 10, № 3. С. 8-19.
2. Ross D.S., Burch H.B. et al. American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and other causes of Thyrotoxicosis // Thyroid. 2016. Vol. 26, N 10. P. 1343-1421.
3. Cooper D.S. Treatment of thyrotoxicosis // Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 10th ed. / eds L.E. Braverman, D.S. Cooper. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2013. P. 492-516.
4. Muller A.F., Berghout A., Wiersinga W.M., Kooy A. et al.; Working Group Thyroid Function Disorders of the Netherlands Association of Internal Medicine. Thyroid function disorders - Guidelines of the Netherlands Association of Internal Medicine// Neth. J. Med. 2008. Vol. 66. P. 134-142.
5. Plummer H.S. Results of administering iodine to patients having exophthalmic goiter // JAMA. 1923. Vol. 80, N 3. P. 155-156.
6. Dadan J., Nowacka A. A journey into the past - the history of thyroid surgery // Wiad. Lek. 2008. Vol. 61, N 1-3. P. 88-92.

Рак щитовидной железы

Современные клинические рекомендации как эндокринологических, так и онкологических ассоциаций содержат четкие алгоритмы диагностики и лечения высокодифференцированного рака щитовидной железы, следуя которым, можно добиться практически полного излечения пациента.

Дифференцированный рак щитовидной железы (папиллярный и фолликулярный) составляет приблизительно 90% всех злокачественных новообразований органа и около 1% всех злокачественных опухолей человека. Вероятность того, что узловое образование является раком щитовидной железы, не превышает 4,7-5,0%. Частота выявления новых случаев составляет от 500 до 10 000 в год. В России прирост заболеваемости раком щитовидной железы составляет 8000 новых случа-

ев в год. Рак щитовидной железы по результатам УЗИ обнаруживается у 0,5-1,3% пациентов, а при тонкоигольной аспирационной биопсии с последующим гистологическим исследованием пунктата - у 3,7-28,4%. Таким образом, основным направлением диагностики и дальнейшего наблюдения пациентов с узловым зобом является исключение злокачественности узла.

Современные подходы к лечению, основанные на супрессивной терапии, оперативном вмешательстве, РЙТ, позволили достигнуть уровня общей 10-летней выживаемости 90%. Первым этапом лечения выполняется оперативное удаление первичной опухоли в объеме тиреоидэктомии, которая дополняется лим-фодиссекцией при наличии регионарных метастазов. На втором этапе пациентам из умеренной и высокой группы клинического риска (при неблагоприятном гистопатологическом варианте карциномы, выходе карциномы за пределы капсулы щитовидной железы, регионарных и/или отдаленных метастазах) показана терапия радиоактивным йодом. В целях подавления секреции ТТГ в послеоперационном периоде назначают терапию левотироксином натрия в высоких дозах, степень супрессии ТТГ и длительность последней зависит от риска развития осложнений.

Несмотря на высокую эффективность сочетанного подхода к лечению, в 20% случаев рака щитовидной железы развиваются рецидивы, что у трети больных с диагностированным рецидивом приводит к неблагоприятному прогнозу. Я.Д. Хэем и соавт. провели исследование, на основании которого было установлено, что если после адекватной операции возникают рецидивы, то большинство из них обнаруживаются на шее, обычно в регионарных лимфатических узлах, однако это не влияет на показатели летальности в группе больных низкого риска.

В современной эндокринологии весьма перспективными являются разработка персонализированных подходов и прогнозирования, диагностики и лечения радиойодрезистентных дифференцированных раков щитовидной железы на основе клинико-морфологических и моле-кулярно-генетических предикторов, персонализация диагностики и лечения - применение мультикиназных ингибиторов клеточных рецепторов.

Имеются данные, что в 5-15% случаев дифференцированного рака щитовидной железы возникают местные и/или отдаленные метастазы, резистентные к терапии радиоактивным йодом, что значительно ухудшает прогноз выживаемости (до 10%), увеличивает риск роста уже имеющихся и возникновения новых метастатических очагов.

Дифференцированный рак щитовидной железы следует считать радиойодрезистентным при наличии одного или нескольких из следующих признаков:

- наличие одного (или более) очага дифференцированного рака щитовидной железы, не подлежащего хирургическому удалению и визуализируемого на КТ/магнитно-резонансной томографии (МРТ)/18F-ФДГ-позитронно-эмиссионной томографии, не накапливающего терапевтическую активность радиоактивного йода при условии адекватно выполненной РЙТ и постлечебной сцинтиграфии всего тела, желательна с использованием однофотонной эмиссионной КТ/КТ;
- доказанное (согласно системе RECIST 1.1) прогрессирование опухолевого процесса через <12 мес на фоне РЙТ активностью не менее 3,7 ГБк при условии успешно аблацированного тиреоидного остатка;
- отсутствие регрессии очагов опухоли при суммарной лечебной активности радиоактивного йода более 22 ГБк (600 мКи).

Медиана выживаемости больных с радиойодрезистентными метастазами дифференцированного рака щитовидной железы составляет 2,5-3,5 года. Представляем клинический случай пациентки с дифференцированным раком щитовидной железы и радиойодрезистентными метастазами.

Радиойодрезистентный дифференцированный рак щитовидной железы

М.Ю. Юкина, Е.А. Трошина, Н.М. Платонова, П.О. Румянцев, С.П. Мясоедов Пациентка Д., 64 года, наблюдается в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с 2013 г. по поводу высокодифференцированного папиллярного рака щитовидной железы. Из анамнеза известно,

что впервые обратилась к эндокринологу по месту жительства в 2003 г. с жалобами на повышенную потливость, утомляемость. По данным УЗИ щитовидной железы, диагностирован многоузловой зоб, узлы от 1 до 3 см. На фоне эутиреоидного состояния назначена терапия левотироксином натрия с постепенным увеличением дозы с 25 до 100 мкг/сут. В течение 3 лет не обследовалась, у эндокринолога не наблюдалась.

В 2006 г. повторно обследована, по данным УЗИ, - отрицательная динамика, рекомендовано оперативное лечение. В медучреждении по месту жительства проведена гемиструмэктомия слева. Гистологическая картина: папиллярный рак щитовидной железы без инвазии в капсулу. Рекомендована тиреоидэктомия в условиях специализированного стационара. Назначена заместительная терапия левотироксином натрия в дозе 150 мкг/сут. Рентгенография органов грудной клетки - без особенностей.

В феврале 2007 г. в специализированном стационаре, по данным УЗИ щитовидной железы, в правой доле в нижнем полюсе выявлен узел размерами 28×26×24 мм, неоднородный, с усиленной периферической ва-скуляризацией, в верхнем полюсе - узел 10x8 мм, по задней поверхности - узел 12x10 мм. Выполнена тотальная тиреоидэктомия без осложнений. Гистологическая картина: инкапсулированный папиллярный рак сосочкового и фолликулярного строения с инвазией в собственную капсулу и прилежащую ткань щитовидной железы. Рекомендована РЙТ. Инициирована супрессивная терапия левотироксином натрия в дозе 200 мкг/сут. Рентгенография органов грудной клетки - без особенностей.

В сентябре 2007 г. проведен курс РЙТ (йод-131, активность 70 мКи). Накопление радиофармпрепарата в виде двух очагов в проекции ложа щитовидной железы и проекции перстневидного хряща суммарно 11% от счета всего тела. По данным УЗИ шеи, справа паравазально в нижней трети шеи - участок 19 мм, подозрительный на специфические изменения. Рекомендована повторная РЙТ.

В апреле 2008 г. проведен второй курс РЙТ (йод-131, активность 30 мКи): в проекции ложа щитовидной железы в виде слабоинтенсивного очага 1% счета всего тела. Учитывая специфические изменения по данным УЗИ шеи и отсутствие накопления радиофармпрепарата, рекомендовано оперативное лечение.

В декабре 2009 г. проведено удаление пре- и паратрахеальной клетчатки шеи справа. Гистологическая картина: 14 лимфатических узлов, в одном из которых метастаз папиллярного рака. В анализе крови: ТТГ - 0,41 мЕД/л, ТГ - 0,02 нг/мл, антитела к ТГ - 18,04 МЕ/мл. КТ органов грудной клетки: картина метастатического поражения паренхимы обоих легких, лимфатических узлов корня правого легкого и средостения. Рекомендована РЙТ.

В период 2010-2012 гг. проведено три курса РЙТ (активность 81, 108, 108 мКи соответственно), при проведении пятого курса РЙТ на фоне физиологического распределения очагов патологической гиперфиксации изотопа, в том числе в проекции шеи, легких и костных структурах, не выявлено. Впервые зарегистрирована йодрезистентность. В анализе крови: ТГ - 0,46 нг/мл, антитела к ТГ - 41,24 МЕ/мл. Однако в июле 2012 г. проведен шестой курс РЙТ (активность 108 мКи), и вновь гиперфиксации радиофармпрепарата не выявлено.

В целях верификации метастатического процесса выполнена КТ органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства в марте 2013 г. В легких выявлены: слева в S₁-S₂ - очаг 6 мм, в S₅ - очаги 5 и 4 мм, дифференцируется множество внутригрудных лимфатических узлов размером до 15 мм. В проекции левого надпочеч-

ника - образование размером 18 мм, плотностью от -7 до 7 НУ. В анализе крови: ТТГ - 0,2 мЕД/л, антитела к ТГ - 366,7 МЕ/мл. Доза лево-тироксина натрия увеличена до 250 мкг/сут. Рекомендовано обследование в эндокринологическом стационаре.

В июле 2013 г. пациентка впервые госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Исключена гормональная активность объемных образований надпочечников. По данным УЗИ шеи, лимфатические узлы справа в нижней трети шеи и в надключичной области до 0,5-0,8 см, в бифуркации плечеголового ствола - размерами 1,0x0,6x0,6 см, слева паратрахеально и в нижней трети шеи за сосудами, а также в надключичной области - до 0,4-1,0 см. Установлено прогрессирование дифференцированного рака щитовидной железы. В анализе крови: ТТГ - 0,1 нг/мл, антитела к ТТГ - 11,47 МЕ/мл. Рекомендовано рассмотрение вопроса о назначении пациентке ингибиторов тирозинкиназы (таргетной терапии).

В мае 2014 г. в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» инициирована таргетная терапия мультикиназным ингибитором. С 2014 по 2016 г. пациентка неоднократно обследовалась в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»: по данным КТ шеи, органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, МРТ головного мозга, на протяжении всего периода лечения отмечалась стабилизация основного заболевания, терапия продолжается в прежнем объеме. Эпизодически, учитывая данные гормонального анализа крови, проводилась коррекция дозы левотироксина натрия (супрессивной терапии).

По результатам сцинтиграфии от апреля 2016 г. данных об очаговом остеобластическом процессе в костях скелета не получено.

По данным КТ органов грудной клетки от октября 2016 г., обнаружены таргетные очаги (согласно системе RECIST 1.1): в S4 правого легкого - очажок максимальным размером 13 мм (TL - 13 мм), Absolute

change - - 0,5 мм. Ответ: стабилизация - 3,7%. Ответ: не CR и не PD.

Нетаргетные очаги: слева в S5-S6 - очаг 6,9 мм, справа в S8 - 6 мм, в S5 - кальцинат 1,2 мм; медиастинальные лимфатические узлы: нижние паратрахеальные - до 14 мм, верхние паратрахеальные - до 7 мм; бронхопульмональные лимфатические узлы - до 13 мм, бифуркационные - до 13 мм (рис. 2.14, 2.15). Общий ответ: стабилизация.

Переносимость таргетного лечения относительно удовлетворительная. Из предполагаемых побочных эффектов препарата у пациентки зафиксированы периодически возникающие гнойничковые высыпания на коже головы, лица, туловища, усиливающиеся в жаркое время года, купирующиеся приемом антигистаминных препаратов, эпизодически беспокоит диарея (до лечения страдала запорами), специфическая терапия не назначалась. На фоне лечения мультикиназным инги-



Рис. 2.14. Компьютерная томограмма органов грудной клетки (аксиальный срез)

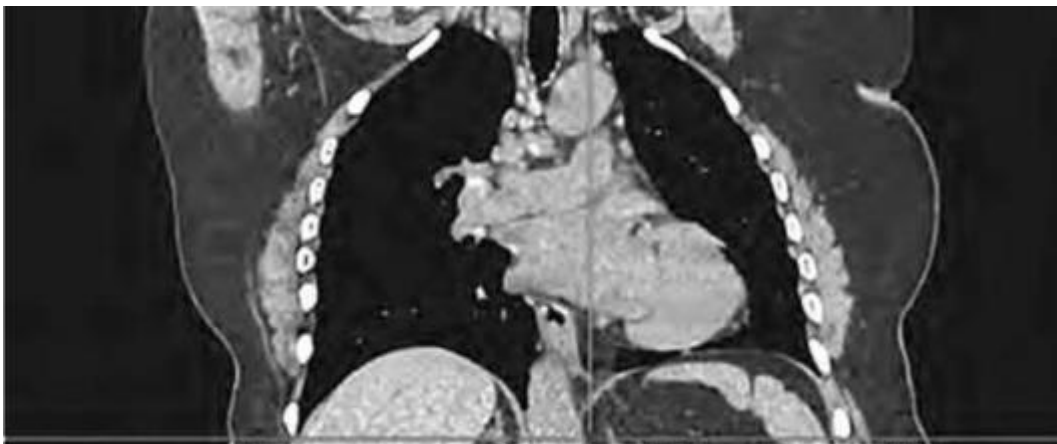


Рис. 2.15. Компьютерная томограмма органов грудной клетки (фронтальный срез)

битором потребовалось усиление антигипертензивной терапии, по данным ЭКГ, фиксируется атриовентрикулярная блокада I степени, незначительно удлинился интервал *P-Q*.

Таким образом, это клиническое наблюдение является примером необходимости придерживаться разработанных клинических рекомендаций по ведению пациентов с узловым зобом и дифференцированным раком щитовидной железы, определяющим в том числе и тактику персонализированного подхода к лечению таких больных. По данному клиническому случаю можно сделать следующие выводы.

- При выявлении узлового зоба требуются активная наблюдательная тактика, решение вопроса о необходимости тонкоигольной аспирационной биопсии и исследования уровня кальцитонина в анализе крови.
- Целесообразность органосохраняющих операций при многоузловом зобе в случае изменений в обеих долях щитовидной железы сомнительна и не оправдана патогенетически.
- При выявлении рака щитовидной железы предпочтительно проведение экстрафасциальной тиреоидэктомии.

- Постоянная супрессивная терапия препаратами тиреоидных гормонов обязательна для пациентов группы высокого риска.
- Терапия ¹³¹I проводится по показаниям безотлагательно. Разовая доза ¹³¹I - не менее 100 мКи.
- При выявлении резистентности к ¹³¹I проведение последующей РЙТ нецелесообразно, необходимо рассмотреть вопрос о терапии мультикиназными ингибиторами.

Список литературы

1. Ito Y., Miyauchi A. Prognostic factors and therapeutic strategies for differentiated carcinomas of the thyroid // *Endocrin. J.* 2008. Vol. 13, N 8. P. 337-341.
2. Schlumberger M. Papillary and follicular thyroid carcinoma // *Ann. Endocrinol.* 2007. Vol. 68, N 2-3. P. 120-128.
3. Pacini F., Schlumberger M., Dralle H. et al. The European Thyroid Cancer Task-force European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium // *Eur. J. Endocrinol.* 2006. Vol. 154, N 6. P. 787-803.
4. Kasagi K. Epidemiology of thyroid tumors: effect of environmental iodine intake // *Nippon Rinsho.* 2007. Vol. 65, N 11. P. 1953-1958.
5. Albores-Saavedra J., Henson D.E., Glazer E. Changing patterns in the incidence and survival of thyroid cancer with follicular phenotype papillary, follicular, and anaplastic: a morphological and epidemiological study // *Endocrin. Pathol.* 2007. Vol. 18, N 1. P. 1-7.
6. Cisco R.M., Shen W.T., Gosnell J.E. Extent of surgery for papillary thyroid cancer: preoperative imaging and role of prophylactic and therapeutic neck dissection // *Curr. Treat. Options Oncol.* 2012. Vol. 13, N 1. P. 1-10.
7. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer // *Thyroid.* 2009. Vol. 19, N 11. P. 1167-1214.
8. Румянцев П.О., Коренев С.В., Румянцева У.В. Современные принципы терапии левотироксином после операции у больных высокодифференцированным раком щитовидной железы // *Опухоли головы и шеи.* 2013. № 2. С. 5-8.
9. Ruggiero F.P., Fedok F.G. Outcomes in reoperative thyroid cancer // *Otolaryngol. Clin. North Am.* 2008. Vol. 41, N 6. P. 1261-1268.
10. Хэй Я.Д. Папиллярный рак щитовидной железы: клинические проявления, рецидивы и прогноз // *Вест. хир.* 2006. Т. 165, № 1. С. 43-45.
11. Sciuto R., Romano L., Rea S. et al. Natural history and clinical outcome of differentiated thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 1503 patients treated at a single institution// *Ann. Oncol.* 2009. Vol. 20, N 10. P. 1728-1735.
12. Amin A., Badwey A., El-Fatah S. Differentiated thyroid carcinoma: an analysis of 249 patients undergoing therapy and aftercare at a single institution // *Clin. Nucl. Med.* 2014. Vol. 39, N 2. P. 142-146.
13. Румянцев П.О., Фомин Д.К., Румянцева У.В. Критерии резистентности высокодифференцированного рака щитовидной железы к терапии радиоактивным йодом // *Опухоли головы и шеи.* 2014. № 3. С. 4-8.
14. Durante C., Haddy N., Baudin E. et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91, N 8. P. 2892-2899.

15. Российские клинические рекомендации. Эндокринология / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С. 30.

Медуллярный рак щитовидной железы

Медуллярный рак - опухоль, образующаяся из парафолликулярных клеток (С-клеток) щитовидной железы, секретирующая кальцитонин, а также раково-эмбриональный антиген, гистаминазу, простагландины, серотонины другие пептиды. Патогенетической основой является мутация RET-протоонкогена длинного плеча хромосомы 10. При спорадических формах она носит соматический характер, а при семейной форме и синдроме МЭН 2-го типа наследуется аутосомно-доминантно. Поскольку С-клетки являются нейроэктодермальными, медуллярный рак щитовидной железы часто имеет клинические и гистологические особенности нейроэндокринных опухолей (НЭО). Это наиболее агрессивное злокачественное новообразование среди дифференцированных карцином щитовидной железы, характеризуется склонностью к рецидивирующему течению, причем чаще развивается регионарный рецидив опухоли.

В литературе описаны единичные случаи медуллярного рака щитовидной железы с эктопической продукцией адренокортикотропного гормона (АКТГ). Редкость данной патологии и многогранность клинической картины обуславливают многочисленные диагностические ошибки, приводящие к неэффективному лечению. В связи с этим считаем целесообразным поделиться собственным опытом в этой области.

Адренокортикотропный гормонпродуцирующий медуллярный рак щитовидной железы. Клинический случай

Е.И. Марова, Л.Я. Рожинская, И.А. Воронкова, О.В. Ремизов, А.И. Завалишина, К.Ю. Слащук, М.И. Давыдов, В.Ж. Бржезовский, С.С. Герасимов, А.К. Чекини, Д.К. Стельмах, М.Б. Пак

АКТГ-эктопический синдром (ЭС) - тяжелое многосимптомное заболевание, обусловленное секрецией кортикотропин-рилизинг-гормона и/или АКТГ-эктопической НЭО, увеличением продукции гормонов корковым веществом надпочечников и развитием клинической картины гиперкортицизма. АКТГ-продуцирующие опухоли различной

локализации происходят из группы клеток диффузной нейроэндо-кринной системы.

Гиперпродукция АКТГ усиливает в основном функции пучковой и сетчатой зон коры надпочечников, а избыточная выработка глюко-кортикоидов обуславливает патогенез основных симптомов болезни: диспластического ожирения, трофических изменений кожи, артериальной гипертензии (АГ), кардиомиопатии, нарушения углеводного обмена, вторичного иммунодефицита, вторичного гипогонадизма, системного остеопороза, нефролитиаза с вторичным пиелонефритом, энцефалопатии, эмоционально-психических расстройств. Локализации первичной опухоли, продуцирующей АКТГ, разнообразны. Чаще всего встречаются бронхолегочные карциномы (25-40% всех случаев). Второе место, по данным различных авторов, принадлежит НЭО поджелудочной железы, мелкоклеточному раку легких, карциномам тимуса. Более редкой локализацией НЭО с АКТГ-эктопической секрецией являются щитовидная железа (медуллярный рак), надпочечники (феохромоцитомы) и опухоли желудочно-кишечного тракта различной локализации. Несмотря на современные методы диагностики, от 12 до 22% случаев АКТГ-ЭС остаются без выявленной локализации опухоли.

Клинический случай

Пациентка Ф., 40 лет, в апреле 2014 г. была направлена в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с диагнозом «эндогенный гиперкортицизм». Из анамнеза: с 2008 г. отметила постепенную прибавку массы тела, около 10 кг, на фоне соблюдения диеты достичь снижения массы тела не удавалось. Перераспределение ПЖК - по кушингоидному типу (увеличение живота,

похудение конечностей), появление багровых стрий диаметром до 2 см на боковых поверхностях живота, подмышечных впадинах, внутренних поверхностях бедер. В течение последнего года пациентка отметила избыточный рост волос на лице, появление угревой сыпи. Повышение АД максимально до 220/100 мм рт.ст., на фоне приема комбинированной гипотензивной терапии без существенного эффекта. В течение 4 мес отсутствовали менструации.

Также из анамнеза известно, что в течение 5 лет (с 2009 г.) пациентка страдала диффузным токсическим зобом с развитием ЭОП тяжелой степени, принимала тиреостатическую терапию [тиамазол (Мерказол-лил*) в дозе 25 мг]. Проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном (Метипредом*) и циклофосфамидом (Циклофосфаном*). В 2010 г. по месту жительства было проведено удаление хемодектомы в левой надключичной области.



Рис. 2.16. Пациентка Ф.

В ноябре 2013 г., по данным УЗИ, объем щитовидной железы составил 60,6 см³, в перешейке выявлено узловое образование диаметром до 2,4 см. Пункционная биопсия не проводилась.

При обследовании в отделении нейроэндокринологии и остеопатий был подтвержден эндогенный гиперкортицизм. Клиническая картина: диспластическое ожирение, трофические изменения кожи, широкие багровые стрии, матронизм, гирсутизм, гипокалиемия, миопатический синдром, резистентная к терапии АГ, аменорея (рис. 2.16).

Лабораторные данные: повышение уровня кортизола в крови утром - до 1434 нмоль/л (норма - 123,0-626,0 нмоль/л); кортизола вечером - до 1243 нмоль/л (норма - 46,0-272,0 нмоль/л); отсутствие подавления уровня кортизола при проведении ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона - кортизол 1192 нмоль/л, высокая экскреция свободного кортизола в суточной моче - до 1466,8 нмоль/сут (норма - 60-413 нмоль/сут), повышение свободного кортизола в слюне вечером до 45,5 нмоль/л (норма - 0,5-9,4 нмоль/л); повышение уровня АКТГ утром - 106,5 пг/мл (норма - 7-66 пг/мл); АКТГ вечером - 90,3 пг/мл (норма - 0-30 пг/мл); гипокалиемия до 2,5 ммоль/л.

Селективный забор крови из нижних каменистых синусов (дифференциальная диагностика АКТГ-зависимого эндогенного гиперкортицизма) не проводился в связи с тяжестью состояния пациентки, была выполнена периферическая проба с десмопрессином (АКТГ: -15 мин - 123,9 пг/мл; 0 мин - 96,8 пг/мл; 15 мин - 87,8 пг/мл; 30 мин - 90,5 пг/мл;

45 мин - 97,2 пг/мл; 60 мин - 94,1 пг/мл; 90 мин - 104 пг/мл) - проба отрицательная, что свидетельствует об отсутствии центрального генеза гиперкортицизма.

Для исключения иного генеза гиперкортицизма выполнен ряд исследований. УЗИ надпочечников - данных о наличии объемных образований не получено. По результатам МРТ головного мозга данных об аденоме гипофиза не получено. При МСКТ средостения и брюшной полости с контрастным усилением данных о наличии очага АКТГ-секреции не получено. Также не было выявлено новообразований по результатам эзофагогастродуоденоскопии и колоноскопии. При остеосцинтиграфии достоверных признаков вторичного очагового поражения костей нет.

Обнаружены при УЗИ щитовидной железы: в перешейке - узловое образование с микрокальцинатами, пониженной эхогенности, выраженным интранодулярным кровотоком диаметром до 3,2 см; узловое образование в левой доле диаметром до 2 см, с нечеткими контурами, пониженной эхогенности, неоднородной структуры; метастазы в пара-трахеальные и надключичный лимфатический узел слева. Проведена пункционная биопсия обоих узловых образований щитовидной железы. В мазках обнаружены полиморфные клетки злокачественного новообразования неясного гистогенеза, вероятно, эпителиального происхождения, расположенные разрозненно, в виде пластов, трабекулярных и папиллярных структур. Результат смыва иглы на определение кальци-тонина - более 1945 пг/мл. Маркеры опухолевого роста - раково-эмбриональный антиген более 1500 нг/мл (норма - 0,2-4,8 нг/мл). Функция щитовидной железы - эутиреоз на фоне приема 25 мг тиамазола (Тирозола*) в сутки, ЭОП в неактивной стадии. Таким образом, был поставлен диагноз: «АКТГ-продуцирующий медулярный рак с метастазами и тяжелыми проявлениями гиперкортицизма».

По данным МРТ шеи, в перешейке и медиальных отделах левой доли щитовидной железы определяется опухоль размерами до 5,5х3,0 см, которая, сливаясь с увеличенными узлами, распространяется в верхнее средостение и врастает в левую плечеголовную вену, выполняя весь ее просвет; опухолевый тромб интенсивно накапливает контрастный препарат, в его структуре определяются сосуды. Распространяясь по левой плечеголовной вене, тромб выполняет просвет верхней полой вены. Опухолевый конгломерат в средостении тесно прилежит к левой полуокружности трахеи на протяжении 5,5 см от уровня 1-го кольца, без убедительных признаков прорастания. Опухоль тесно прилежит к плечеголовному стволу. В мягких тканях шеи и клетчатке средостения определяются увеличенные лимфатические узлы размером до 2,2 см.

Для оценки распространения опухоли выполнена МСКТ шеи и средостения, уточнена топика узловых образований: образование левой доли распространяется в переднее средостение на 5,5 см ниже грудины и прорастает в плечеголовную вену, выявлено метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (лимфатических узлов нижней трети шеи, надключичных и подключичных областей, средостения).

Проводилась симптоматическая терапия для купирования клинических проявлений гиперкортицизма: многокомпонентная гипотензивная терапия, коррекция гипокалиемии, терапия блокаторами стероидогенеза (кетоконазолом) в дозе 400-600 мг/сут.

В условиях РОНЦ им. Н.Н. Блохина была проведена бронхоскопия для оценки распространенности опухолевого процесса и было выявлено, что просвет в верхней трети трахеи, начиная от нижнего края перстневидного хряща, на протяжении 2,5 см деформирован и сужен на 2/3 диаметра. Учитывая данные МСКТ (в перешейке щитовидной железы - образование до 5,5 см, переходящее в конгломерат, с распространением в переднее средостение на 5 см ниже уровня рукоятки грудины, прорастающее в левую плечеголовную вену, с формированием тромба в верхней полой вене; множественные увеличенные лимфатические узлы размером до 2 см), принято решение о госпитализации в РОНЦ им. Н.Н. Блохина и проведении хирургического вмешательства по поводу медулярного рака щитовидной железы.

В РОНЦ была выполнена операция (26.06.2014): стернотомия, ме-диастинальная лимфодиссекция, удаление тромба из верхней полой вены с ее резекцией, протезирование верхней полой вены, тиреоидэк-томия с резекцией мышечной стенки пищевода, фасциально-фуляр-ное иссечение клетчатки шеи слева (рис. 2.17). Общая кровопотеря

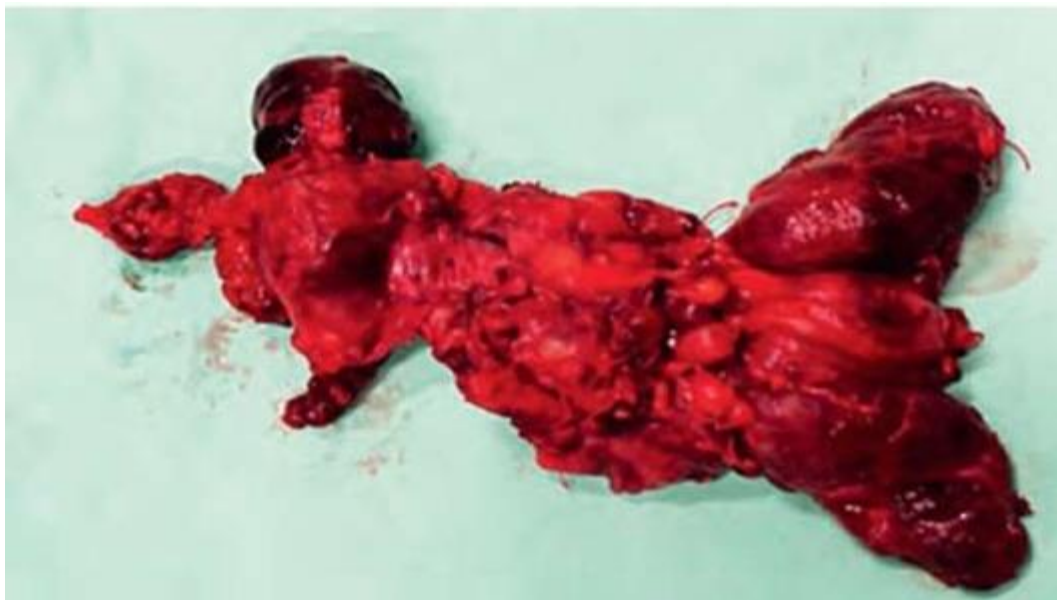


Рис. 2.17. Макропрепарат удаленной щитовидной железы

составила 12 л. Выполнено переливание в объеме 6 л эритроцитарной массы, 1,5 л собственных эритроцитов.

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Анализ крови, взятый на 7-е сутки после операции, показал снижение кальцитонина до 150 пг/мл и АКТГ до 26 пг/мл.

На 12-е сутки после операции было отмечено ухудшение состояния, появились жалобы на чувство нехватки воздуха. Переведена на искусственную вентиляцию легких. Нарастание дыхательной недостаточности, увеличение отека мягких тканей лица, шеи, акроцианоз, олигоану-рия. Диагностирован массивный тромбоз легочной артерии. В целях лизиса тромба введен препарат алтеплаза (Актилизе*) в дозе 100 мг по схеме. В дальнейшем состояние больной оставалось крайне тяжелым, отмечено усугубление полиорганной недостаточности. Начаты реанимационные мероприятия в полном объеме - без эффекта. Констатирована смерть больной.

По данным морфологического исследования, в ткани удаленной щитовидной железы - картина медулярного рака с центральными некрозами, напоминающими комедокарциному, псаммомными тельцами и сосудистой инвазией (рис. 2.18). Во всех лимфатических узлах, взятых на исследование, метастазы медулярного рака щитовидной железы с полным замещением лимфоидной ткани.

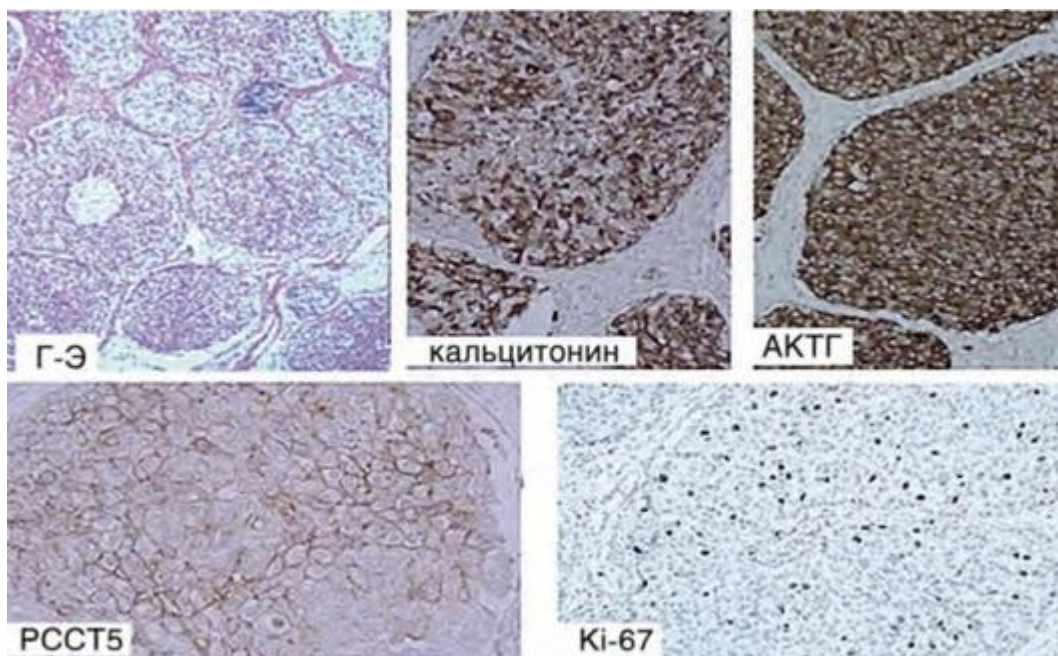


Рис. 2.18. Морфология и иммунофенотип медуллярного рака щитовидной железы, секретирующего адренкортикотропный гормон

При иммуногистохимическом исследовании в большей части клеток выявлена интенсивная экспрессия АКТГ и кальцитонина, слабая и умеренная - соматотропного гормона (СТГ). Индекс пролиферации Ki-67 - 22%. Экспрессии кортикотропин-рилизинг-гормона выявлено не было. Исследования рецепторного статуса: реакция с антителами к рецепторам соматостатина 2-го и 3-го подтипа не отмечена. Выявлена мембранная экспрессия рецепторов соматостатина 5-го подтипа (3 балла). Получена интенсивная цитоплазматическая реакция с антителами к рецепторам дофамина 2-го типа в большей части клеток (см. рис. 2.18). Таким образом, иммуногистохимическим методом было доказано, что медуллярный рак щитовидной железы, кроме кальцитонина, секретировал АКТГ. Этим и обусловлено развитие тяжелого гиперкортицизма, повлекшее прогрессирование множественных осложнений, ставших причиной смерти.

Обсуждение

Таким образом, данный клинический случай представляет интерес ввиду редкой встречаемости медуллярного рака щитовидной железы как источника АКТГ-эктопии. Среди различных вариантов эндогенного гиперкортицизма АКТГ-ЭС является одним из наиболее сложных как в диагностическом, так и в лечебном плане. Среди пациентов с медуллярным раком щитовидной железы у 0,7% встречается АКТГ-ЭС. АКТГ-ЭС в связи с метастазами медуллярного рака щитовидной железы возникает в 2,2-8% случаев.

В описанном клиническом случае трудности диагностики были связаны с сочетанием нескольких эндокринных патологий: диффузного токсического зоба с ЭОП и медуллярного рака, который стал источником развития эндогенного гиперкортицизма. Учитывая, что по данным тонкоигольной биопсии заподозрено наличие медуллярного рака щитовидной железы с эктопической продукцией АКТГ, стоит отметить несвоевременное проведение пункционной биопсии узлов образования, выявленного на начальных этапах обследования, результаты которой могли повлиять на тактику лечения и прогноз у данной пациентки. Данный диагноз был подтвержден результатами морфологического и иммуногистохимического исследований.

Ввиду длительного течения эндогенного гиперкортицизма у пациентки развилось множество осложнений, в том числе и нарушения в свертывающей системе крови, усугубленные большим объемом хирургического вмешательства и массивной кровопотерей и послужившие причиной летального исхода. Через 2 нед после проведенного хирургического лечения у пациентки развилась массивная тромбоэмболия легочной артерии, ставшая причиной смерти.

Заключение

Медуллярный рак щитовидной железы является одним из самых злокачественных видов опухолей эндокринной системы.

Большая часть этих опухолей характеризуется агрессивным течением со склонностью к раннему метастазированию и рецидивированию. Единственным возможным радикальным методом лечения как при АКТГ-ЭС, так и при медуллярном раке щитовидной железы является своевременное хирургическое вмешательство.

Именно поэтому чрезвычайно важно определение базального и стимулированного (при необходимости) уровня кальцитонина при обнаружении узлов щитовидной железы, требующих выполнения пунктирной биопсии. Кроме того, при подозрении на эндогенный гиперкортицизм у пациента с опухолевой патологией щитовидной железы необходимо своевременное проведение соответствующих диагностических исследований для исключения АКТГ-ЭС.

В настоящее время проводятся многочисленные клинические исследования, подтверждающие значимый противоопухолевый эффект терапии мультикиназными ингибиторами, направленной на лечение опухолей различного гистопатологического типа. Единственным зарегистрированным тирозинкиназным (мультикиназным) ингибитором для терапии медуллярного рака щитовидной железы, в том числе применяемым для купирования гиперкортицизма в рамках АКТГ-ЭС при данной патологии, является вандетаниб. В данном случае использование тирозинкиназных (мультикиназных) ингибиторов могло бы привести к стабилизации опухолевого процесса, возможно, даже к регрессу опухоли.

Список литературы

1. Ball D.W. American Thyroid Association Guidelines for Management of Medullary Thyroid Cancer: an adult endocrinology perspective // *Thyroid*. 2009. Vol. 19, N 6. P. 547-550. doi: 10.1089/thy.2009.0147.
2. Alexandraki K.I., Grossman A.B.. The ectopic ACTH syndrome // *Rev. Endocr. Metab. Disord*. 2010. Vol. 11, N 2. P. 117-126. doi: 10.1007/s11154-010-9139-z.
3. Chrisoulidou A., Pazaitou-Panayiotou K., Georgiou E. et al. Ectopic Cushing's syndrome due to CRH secreting liver metastasis in a patient with medullary thyroid carcinoma // *Hormones (Athens)*. 2008. Vol. 7, N 3. P. 259-262.
4. Sheikh-Ali M., Krishna M., Lloyd R., Smallridge R.C. Predicting the development of Cushing's syndrome in medullary thyroid cancer: utility of proopiomelanocortin messenger ribonucleic acid in situ hybridization // *Thyroid*. 2007. Vol. 17, N 7. P. 631-634. doi: 10.1089/thy.2007.0062.
5. Tyer N.M., Braunstein G.D., Frishberg D. Unusual case of multiple endocrine neoplasia type 2A syndrome without medullary thyroid carcinoma // *Endocr. Pract.* 2011. Vol. 17, N 2. P. e4-e7. doi: 10.4158/EP10157.CR.
6. Samir Saini N.B. Tale of two endocrine organs: medullary thyroid carcinoma (MTC) with ectopic Cushing syndrome // *Surgery (Curr. Res.)*. 2014. Vol. 5, N 1. doi: 10.4172/2161-1076.1000217.

7. Willhauck M.J., Popperl G., Rachinger W. et al. An unusual case of ectopic ACTH syndrome // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2012. Vol. 120, N 2. P. 63-67. doi: 10.1055/s-0031-1297967.
8. Sand M., Uecker S., Bechara F.G. et al. Simultaneous ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome and adrenal metastasis of a medullary thyroid carcinoma causing paraneoplastic Cushing's syndrome // Int. Semin. Surg. Oncol. 2007. Vol. 4. P. 15. doi: 10.1186/1477-7800-4-15.
9. Farage M., Costa M.A., Godoy-Matos A.F. A rare case of Cushing syndrome by cyclic ectopic-ACTH // Arq. Bras. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 56, N 5. P. 324-330.
10. Barroso-Sousa R., Lerario A.M., Evangelista J. et al. Complete resolution of hypercortisolism with sorafenib in a patient with advanced medullary thyroid carcinoma and ectopic ACTH (adrenocorticotrophic hormone) syndrome // Thyroid. 2014. Vol. 24, N 6. P. 1062-1066. doi: 10.1089/thy.2013.0571.
11. Barbosa S.L., Rodien P., Leboulleux S. et al. Ectopic adrenocorticotrophic hormone-syndrome in medullary carcinoma of the thyroid: a retrospective analysis and review of the literature // Thyroid. 2005. Vol. 15, N 6. P. 618-623. doi: 10.1089/thy.2005.15.618.
12. Ejaz S., Vassilopoulou-Sellin R., Busaidy N.L. et al. Cushing syndrome secondary to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion: the University of Texas MD Anderson Cancer Center Experience // Cancer. 2011. Vol. 117, N 19. P. 4381- 4389. doi: 10.1002/cncr.26029.
13. Singh K., Sharma M.C., Jain D., Kumar R. Melanotic medullary carcinoma of thyroid - report of a rare case with brief review of literature // Diagn. Pathol. 2008. Vol. 3, N 2. doi: 10.1186/1746-1596-3-2.
14. Кузнецов Н.С., Латкина Н.В., Добрева Е.А. АКТГ-эктопированный синдром: клиника, диагностика, лечение // Эндокринная хир. 2012. Т. 6, № 1. С. 24-36. doi: 10.14341/2306-3513-2012-1-24-36.
15. Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., Молашенко Н.В., Газизова Д.О. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение эндогенного гиперкортицизма // Пробл. эндокринологии. 2010. Т. 56, № 2. С. 53-63. doi: 10.14341/probl201056253-63.
16. Марова Е.И., Кокшагина Н.В., Рожинская Л.Я. АКТГ-продуцирующие ней-роэндокринные опухоли грудной клетки // Пробл. эндокринологии. 2010. Т. 56, № 5. С. 8-14. doi: 10.14341/probl20105658-14.
17. Ходакова Ю.В., Арапова С.Д., Суханова Г.А. и др. Нарушения в системе гемостаза при эндогенном гиперкортицизме и метаболическом синдроме // Пробл. эндокринологии. 2010. Т. 56, №4. С. 34-38. doi: 10.14341/probl201056434-38.
18. Wells S.A. Jr et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30, N 2. P. 134-141. doi: 10.1200/JCO.2011.35.5040.
19. Baudry C., Paepegaey A.C., Groussin L. Reversal of Cushing's syndrome by vandetanib in medullary thyroid carcinoma // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369, N 6. P. 584-586. doi: 10.1056/NEJMc1301428.
20. Nella A.A. et al. Vandetanib successfully controls medullary thyroid cancer-related Cushing syndrome in an adolescent patient // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99, N 9. P. 3055-3059. doi: 10.1210/jc.2013-4340.

АУТОИММУННЫЕ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫЕ СИНДРОМЫ

Аутоиммунные полигландулярные синдромы (АПС) представляют собой группу заболеваний, связанных с недостаточностью одновременно двух и более эндокринных желез вследствие их аутоиммунного поражения.

АПС взрослых - АПС 2, 3 и 4-го типа (согласно клинической классификации С. Betterle et al., 2002) - являются многофакторными заболеваниями с наследственной предрасположенностью, отличаются комбинацией входящих в них эндокринных и неэндокринных патологий аутоиммунного генеза. Манифестация происходит в возрасте 20-60 лет и наиболее часто приходится на 3-4-ю декаду жизни.

Некоторыми авторами выделяется латентная форма АПС взрослых, включающая одно основное аутоиммунное эндокринное заболевание в сочетании с субклиническими нарушениями функций других эндокринных желез и/или наличием аутоиммунных маркеров поражения органов-мишеней.

В качестве диагностического критерия поиска потенциальных и субклинических форм заболевания проводится генетическое исследование в группах риска развития манифестного заболевания (поиск на наличие полиморфизмов генов, предрасполагающих к развитию аутоиммунных заболеваний: HLAB8, DR3 и DR4, CTLA4, PTPN22 и др.), а также систематическое обследование на наличие антител, патогномоничных для эндокринных и неэндокринных заболеваний - компонентов АПС, определение остаточной функции органа-мишени.

Персонализация лечения - абсолютно необходимый компонент ведения таких пациентов с учетом полиорганных поражений и лекарственных взаимодействий, что проиллюстрировано в представленных ниже клинических примерах.

Развитие аутоиммунного полигландулярного синдрома взрослых и его латентные формы на примере однояйцевых близнецов

А.А. Ларина, Е.А. Трошина

АПС представлены большим спектром аутоиммунных заболеваний и подразделяются на более редкий тип, встречающийся в детском возрасте (АПС 1-го типа), и более распространенный тип взрослых, включающий надпочечниковую недостаточность (АПС 2-го типа) или без нее (АПС 3-го типа).

Манифестация АПС 1-го типа происходит в детском возрасте, тогда как развитие АПС 2-го типа приходится на третье и четвертое десятилетия. АПС 3-го типа представляет собой сочетание аутоиммунных заболеваний эндокринных желез, развивающихся у взрослых и характеризующихся отсутствием нарушения функции коры надпочечников. В клинической картине АПС 2-го и 3-го типа отсутствуют различия, за исключением наличия в первом случае надпочечниково-вой недостаточности. АПС 4-го типа является редким синдромом, характеризующимся хронической первичной надпочечниковой недостаточностью в сочетании с одной или несколькими второстепенными аутоиммунными патологиями, исключая основные составляющие АПС 1-го и 2-го типа. Чаше манифестация АПС взрослых происходит с развития одного из основных компонентов синдрома (хронической надпочечниковой недостаточности, болезни Грейвса, СД 1-го типа). В редких случаях развитие заболевания начинается с изолированного появления второстепенных признаков (витилиго, алопеции).

В отделении терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» находился на обследовании пациент Е., 50 лет, с диагнозом АПС 2-го типа. Пациент поступил для динамического наблюдения с жалобами на общую слабость, учащение приступов удушья на фоне обострения бронхиальной астмы.

Из анамнеза заболевания известно, что надпочечниковая недостаточность у него впервые была выявлена в возрасте 27 лет. Наблюдался по месту жительства, получал заместительную терапию глюкокортикоидами с положительным эффектом [гидрокортизон (Кортеф*) по 30 мг/сут].

С 48 лет диагностирован СД, манифестировавший на фоне нормальной массы тела, с гликемией до 20 ммоль/л, кетоацидозом, первично в стационаре проводилась инсулинотерапия [инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный] (Инсуман Рапид ГТ***)]. Однако при выписке назначена терапия пероральными сахаропонижающими препаратами из группы бигуанидов (метформин), которую пациент не принимал, диету соблюдал.

В возрасте 49 лет госпитализирован в отделение терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с клиническими признаками декомпенсации хронической надпочечниковой недостаточности. В отделении проводилось парентеральное введение глюко-кортикоидов (гидрокортизона по 100 мг/сут) с последующим переходом на прием препаратов внутрь и коррекцией заместительной гормональной терапией. Доза глюкокортикоидов уменьшена [гидрокортизон (Кортеф*) по 15 мг/сут утром], добавлены препараты минерало-кортикоидов [флудрокортизон (Кортинефф*) по 0,1 мг/сут]. Углеводный обмен на тот момент был компенсирован, что было расценено как реакция на декомпенсацию надпочечниковой недостаточности. Рекомендован дальнейший мониторинг уровня глюкозы в крови по месту жительства.

Дополнительно известно, что пациент страдает бронхиальной астмой с 20 лет, получает терапию β-адреномиметиками (сальбутамолом), аминофиллином (Эуфиллином*). Других эндокринных и неэндокринных заболеваний аутоиммунного генеза ранее выявлено не было.

При последней госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» состояние удовлетворительное. ИМТ - 25 кг/м². Кожный покров и видимые слизистые оболочки обычной окраски и влажности, чистые. АД - 110/70 мм рт.ст. По данным лабораторных исследований, в общем анализе железодефицитной анемии не выявлено. В общем анализе мочи глюкозурии, кетонурии не обнаружено. В биохимическом анализе крови: глюкоза - 5,12 ммоль/л (норма - 3,1-6,1 ммоль/л), калий - 4 ммоль/л (норма - 3,5-5,1 ммоль/л), натрий - 130 ммоль/л (норма - 120-150 ммоль/л), хлор - 104 ммоль/л (норма - 98-107 ммоль/л), кальций общий - 2,16 ммоль/л (норма - 2,10-2,55 ммоль/л), кальций ионизированный - 1,06 ммоль/л (норма - 1,03-1,29 ммоль/л), гликированный гемоглобин - 5,9%. Данных о нарушении натриево-калиевого, а также кальциевого обмена не выявлено. Повышения уровня гликемии на фоне отсутствия сахаропонижающей терапии также не зафиксировано. По данным гормонального исследования: ТТГ - 2,89 мЕД/л (норма - 0,25-3,5 мЕД/л), дегидроэпандростерон-сульфат - 1,1 мкмоль/л (норма - 2,41-12,2 мкмоль/л); суточный ритм АКТГ: утро - 38,2 пг/мл (норма - 7-66 пг/мл), вечер - 17 пг/мл (норма - 0-30 пг/мл).

При исследовании серологических маркеров аутоиммунных заболеваний выявлено повышение уровня антител к тканям щитовидной

и поджелудочной желез; антитела к тиреопероксидазе - 96 МЕ/мл (норма - 0-60 МЕ/мл), антитела к ТГ - 63,9 МЕ/мл (норма - 0-100 МЕ/мл), антитела к глутаматдекарбоксилазе - 1,1 МЕ/мл (норма - 0-1 МЕ/мл), антитела к β-клеткам поджелудочной железы (антитела к островковым клеткам поджелудочной железы) - 2,36 МЕ/мл (норма - 0-15 МЕ/мл), антитела к тирозинфосфатазе (IA-2) - 400 МЕ/мл (норма-0-15 МЕ/мл), антитела к париетальным клеткам желудка (РСА) - 1,45 МЕ/мл (норма - 0-10 МЕ/мл).

При генетическом исследовании выявлен генотип повышенного риска развития АПС 2-го типа HLA II класса DR3/DR4, а именно DRB1*301-DQA1*501-DQB1*201/DRB1*04-DQA1*201-DQB1*302.

По результатам проведенных исследований у пациента Е. не выявлено данных о клинических проявлениях СД, однако можно предположить постепенное развитие позднего аутоиммунного диабета взрослых, что требует пристального наблюдения за уровнем гликемии в будущем. Также имеется риск развития первичного гипотиреоза в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита. Манифестация обоих заболеваний в значительной мере способна повлиять на степень компенсации хронической надпочечниковой недостаточности, что требует регулярного скрининга функционального состояния органов-мишеней - щитовидной и поджелудочной желез.

Данный пациент имеет однояйцевого брата-близнеца (пациента В., 50 лет), также страдающего хронической надпочечниковой недостаточностью и обследованного в отделении терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».

Из анамнеза заболевания пациента В. известно о манифестации хронической надпочечниковой недостаточности в возрасте 25 лет. Получает заместительную терапию глюкокортикоидами [гидрокортизоном (Корте-фом*) по 30 мг/сут - 2 таблетки утром и 1 таблетка вечером], на фоне чего надпочечниковая недостаточность компенсирована. Препараты минералокортикоидов ранее не принимал.

Бронхиальная астма диагностирована с 22 лет, получает аналогичную терапию β-адреномиметиками (сальбутамолом), аминофиллином (Эуфиллином*). Других эндокринных и неэндокринных заболеваний аутоиммунного генеза также ранее выявлено не было.

Наследственность по аутоиммунным эндокринным заболеваниям среди прямых родственников, помимо брата-близнеца, не отягощена.

По результатам лабораторных исследований в общем анализе крови данных о железодефицитной анемии не обнаружено, в общем анализе мочи глюкозурии и кетонурии не выявлено. В биохимическом анализе

крови: глюкоза - 5,08 ммоль/л (норма - 3,1-6,1 ммоль/л), калий - 5,2 ммоль/л (норма - 3,5-5,1 ммоль/л), натрий - 122 ммоль/л (норма - 120-150 ммоль/л), хлор - 98 ммоль/л (норма - 98-107 ммоль/л), кальций общий - 2,5 ммоль/л (норма - 2,10-2,55 ммоль/л), кальций ионизированный - 1,13 ммоль/л (норма - 1,03-1,29 ммоль/л), гликированный гемоглобин - 5,6%. Данных о нарушении углеводного и кальциевого обмена не выявлено. Обнаружено незначительное повышение уровня калия, показатели натрия и хлора - на нижней границе нормы. Проведена коррекция заместительной терапии, добавлены препараты минералокортикоидов [флудрокортизон (Кортинефф*) по 0,1 мг/сут].

По данным гормональных исследований: ТТГ - 2,42 мЕД/л (норма-0,25-3,5 мЕД/л), дегидроэпиандростерон-сульфат - 1,16 мкмоль/л (норма - 2,41-12,2 мкмоль/л), суточный ритм АКТГ: утро - 43,1 пг/мл (норма - 7,0-66 пг/мл), вечер - 24,3 пг/мл (норма - 0,0-30,0 пг/мл).

При исследовании серологических маркеров также выявлено повышение уровня антител к ткани поджелудочной железы, однако титр антител к ткани щитовидной железы оказался в пределах референсных значений. Антитела к тиреопероксидазе - 10,8 МЕ/мл (норма - 0-60 МЕ/мл), антитела к ТГ - 10 МЕ/мл (норма - 0-100 МЕ/мл), антитела к глутаматдекарбоксилазе - 1,16 МЕ/мл (норма - 0-1 МЕ/мл), антитела к островковым клеткам поджелудочной железы - 2 МЕ/мл (норма - 0-15 МЕ/мл), антитела к IA-2-24 МЕ/мл (норма - 0-15 МЕ/мл), антитела к PCA - 3,2 МЕ/мл (норма - 0-10 МЕ/мл).

По данным генетического исследования, пациент В. имеет аналогичный своему брату-близнецу генотип HLA II класса DR3/DR4 - DRB1*301-DQA1*501-DQB1*201/DRB1*04-DQA1*201-DQB1*302.

Наличие серологических маркеров у пациента В. также свидетельствует о возможности манифестации позднего аутоиммунного диабета взрослых в будущем, что требует регулярного мониторинга за состоянием углеводного обмена.

Наличие одновременно двух аутоиммунных эндокринных заболеваний и более в составе АПС часто снижает степень компенсации и увеличивает риск осложнений заболеваний.

Систематическое обследование на остаточную функцию органа-мишени путем проведения нагрузочных тестов позволяет выделить латентные формы заболевания, прогнозируя риск развития манифестных форм АПС взрослых. Большое внимание следует уделять скринингу ближайших родственников пациентов с АПС взрослых, формированию

групп риска и прогнозированию степени риска развития заболевания в этих группах, повышению уровня информированности среди данного контингента пациентов.

В крупных зарубежных исследованиях подтверждено значимое увеличение частоты встречаемости гаплотипов HLA II класса DR3-DQ2/ DR4-DQ8 у пациентов с АПС 2-го типа, присутствие которых является независимым фактором риска развития хронической надпочечниковой недостаточности.

Список литературы

1. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 1081 с.
2. Betterle C., Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS) // Acta Biomed. Ateneo Parmense. 2003. Vol. 74. P. 9-33.
3. Betterle C., Lazzarotto F., Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome type 2: the tip of an iceberg? // Clin. Exp. Immunol. 2004. Vol. 137, N 2. P. 225-233.
4. Myhre A.G., Undelien D.A., Lovas K. et al. Autoimmune adrenocortical failure in Norway autoantibodies and human leukocyte antigen class II association related to clinical features // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. P. 618-623.
5. Ajaz F., Kudva Y.C., Erwin P.J. Residual dysphasia after severe hypoglycemia in a patient with immune-mediated primary adrenal insufficiency and type 1 diabetes mellitus: case report and systematic review of the literature // Endocr. Pract. 2007. Vol. 13, N 4. P. 384-388.
6. McAulay V., Frier B.M. Addison's disease in type 1 diabetes presenting with recurrent hypoglycaemia // Postgrad. Med. J. 2000. Vol. 76, N 894. P. 230-232.

Диагностика и лечение аутоиммунного полигландулярного синдрома взрослых

А.А. Ларина, О.С. Шаповальянц, Н.В. Мазурина, Е.А. Трошина

АПС являются довольно редкой патологией и представляют собой аутоиммунное поражение нескольких эндокринных желез, характеризующееся полиорганной недостаточностью. По Российской классификации выделяют два типа АПС - 1-й и 2-й.

АПС 1-го типа представляет собой моногенное заболевание с ауто-сомно-рецессивным типом наследования, манифестирующее в детском возрасте и характеризующееся наличием клинической триады: хронического кандидоза кожи и слизистых оболочек, гипопаратиреоза и хронической надпочечниковой недостаточности.

АПС 2-го типа является многофакторным заболеванием с наследственной предрасположенностью [ассоциация с экспрессией генов HLA II класса (DR3/DR4), CTLA-4], манифестирует чаще в возрасте 30-40 лет с преобладанием женского пола (3-4:1). Данный синдром

характеризуется наличием в 100% случаев хронической первичной над-почечниковой недостаточности в сочетании с аутоиммунным поражением щитовидной железы (хронический аутоиммунный тиреоидит, или болезнь Грейвса) - синдром Шмидта и/или в сочетании с СД 1-го типа - синдром Карпентера. Другими, более редкими компонентами данного синдрома являются гипергонадотропный гипогонадизм, витилиго, алопеция, целиакия, миастения, стеаторея, пернициозная анемия.

Однако в клинической практике часты случаи, когда в зрелом возрасте выявляется сочетание нескольких аутоиммунных заболеваний при отсутствии хронической надпочечниковой недостаточности. В Российской классификации такое сочетание аутоиммунных патологий не включено в понятие АПС.

В зарубежной классификации выделяют еще два типа АПС, манифестирующих во взрослом возрасте, - 3-й и 4-й, отличающиеся от АПС 2-го типа лишь по клинической симптоматике.

Впервые данная классификация АПС была представлена Neufeld и Blizzard в 1980 г., и в ней на основании клинических данных выделялось четыре типа АПС. Модифицированная С. Betterle в 2001 г. классификация используется по настоящее время.

АПС 3-го типа представляет собой синдром, при котором развивается аутоиммунное поражение щитовидной железы (хронический аутоиммунный тиреоидит/диффузный токсический зоб/ЭОП/идиопатическая микседема) в сочетании с одним или несколькими аутоиммунными заболеваниями, исключая нарушение функции коры надпочечников и гипопаратиреоз.

Согласно оригинальной классификации Neufeld и Blizzard (1980), дополненной С. Betterle и соавт., выделяют аутоиммунное заболевание щитовидной железы в сочетании:

- с СД 1-го типа (тип 3a);
- атрофическим гастритом, пернициозной анемией, целиакией, первичным билиарным циррозом, аутоиммунным гепатитом (тип 3b);
- витилиго, алопецией (тип 3c);
- системной красной волчанкой и другими васкулитами, антифосфолипидным синдромом (тип 3d).

Наконец, АПС 4-го типа включает хроническую первичную надпочечниковую недостаточность в сочетании с одной или несколькими второстепенными аутоиммунными патологиями (такими как гипогонадизм, атрофический гастрит, целиакия, пернициозная анемия, миа-

стения, алопеция, витилиго), исключая основные составляющие АПС 1-го и 2-го типа (кандидоз, гипопаратиреоз, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, СД 1-го типа).

В ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» проходил обследование пациент С., 29 лет, с жалобами на повышенную потливость, ощущение дрожи во всем теле, сердцебиение, общую слабость.

Из анамнеза жизни известно о наличии хронических заболеваний, а именно мочекаменной болезни, хронического пиелонефрита, желчнокаменной болезни и хронического калькулезного холецистита. Наследственность по эндокринным заболеваниям не отягощена.

Заболевание манифестировало в 12 лет с возникновения витилиго. Пациент отметил появление участков депигментации в паховой области. Ухудшение течения витилиго - на фоне стресса в возрасте 23 лет, когда произошло распространение участков депигментации по всему телу (рубцы от ожогов, порезов и травм на шее, лице, туловище и конечностях). В возрасте 22 лет диагностирован СД 1-го типа, который манифестировал типичной клинической картиной (в течение трех предшествующих месяцев отмечались снижение массы тела, полиурия, полидипсия, развитие кетоацидоза). Исследование антител к островковым клеткам поджелудочной железы, аутоантител к инсулину, глутаматдекарбоксилазе не проводилось. После постановки клинического диагноза назначена инсулинотерапия человеческими генно-инженерными инсулинами, с 2006 г. переведен на аналоги инсулина. На момент поступления получал новорапид по 8-10 ЕД перед основными приемами пищи, левемир по 10 ЕД утром и вечером, на фоне чего отмечалась компенсация заболевания. Уровень гликированного гемоглобина - 5,7%.

С 2006 г. у пациента появились жалобы на сердцебиение, выраженную потливость, ощущение дрожи во всем теле. В 2007 г. при обращении за медицинской помощью по месту жительства диагностирован диффузный токсический зоб, назначена тиреостатическая терапия: тиамазол (Тирозол*) в дозе 30 мг/сут с постепенным снижением дозы в течение года до 5 мг. Далее в течение 3 лет принимал тиамазол (Тиро-зол*) в дозе 5-10 мг с периодической самостоятельной отменой препарата, на фоне чего стойкой ремиссии не отмечалось.

При поступлении в ФГУ «НМИЦ эндокринологии» объективно при осмотре отмечалось удовлетворительное общее состояние. ИМТ - 21,8 кг/м². Участки депигментации на шее, лице, туловище и конечностях. Оволосение по мужскому типу. АД - 100/65 мм рт. ст., ЧСС - 90 в минуту. Щитовидная железа увеличена, плотноэластической консистенции, смещается, безболезненна.

При обследовании, по данным лабораторных анализов, выявлена декомпенсация тиреотоксикоза [ТТГ - 0,002 мЕД/л (норма - 0,23- 3,4 мЕД/л), свободный Т₄ - 17,4 пмоль/л (норма - 10,0-23,2 пмоль/л), свободный Т₃ - 5,8 пмоль/л (норма - 2,5-5,5 пмоль/л)], в связи с чем доза тиамазола (Тирозола*) увеличена с 10 до 30 мг/сут. По данным УЗИ щитовидной железы: объем - 49,5 мл, узлов нет, эхографические признаки аутоиммунного поражения щитовидной железы.

Учитывая рецидивирующий характер патологии, длительность приема тиреостатиков (3 года) и бесперспективность дальнейшей консервативной терапии, больному показано оперативное лечение. В хирургическом отделении ФГУ «НМИЦ эндокринологии» выполнена экстрафасциальная тиреоидэктомия. Подобный объем операции исключает любую возможность рецидива тиреотоксикоза. Проведение операции в меньшем объеме несет высокий риск сохранения тиреотоксикоза или отдаленного его рецидива.

В первые сутки после оперативного лечения назначена заместительная терапия левотироксином натрия (Эутироксом*) по 125 мкг/сут (из расчета 1,6 мкг на 1 кг массы тела), что соответствует полной заместительной дозе. Одновременное назначение тиреоидных гормонов в указанной дозе обусловлено длительно предшествующим тиреотоксикозом и адаптированностью сердечно-сосудистой системы к высокому уровню тиреоидных гормонов.

Также в связи с развитием послеоперационного гипопаратиреоза [снижение уровня кальция общего-1,89 ммоль/л (норма-2,15-2,55 ммоль/л), кальция ионизированного - 0,93 ммоль/л (норма - 1,03-1,29 ммоль/л); симптомы Хвостека, Труссо отрицательные] назначена терапия препаратами кальция и активными метаболитами витамина D [кальция карбонат + колекальциферол (Кальций-Д₃ Никомед*) по 1 таблетке 3 раза в сутки; альфакальцидол (Этальфа*) по 0,75 мкг 2 раза в сутки]. Учитывая возможный транзиторный характер гипокальциемии, в дальнейшем пациенту рекомендовано постепенное снижение дозы препаратов кальция и витамина D под контролем уровня кальция общего и ионизированного.

При обследовании на наличие и выраженность осложнений СД выявлена диабетическая нефропатия на стадии протеинурии [белок в суточной моче - 0,20 г/сут (норма - 0,03-0,14 г/сут)]. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (по MDRD) - 110 мл/мин/1,73 м². При офтальмологическом осмотре выявлена непролиферативная стадия диабетической ретинопатии обоих глаз.

Учитывая небольшую длительность СД (7 лет), тщательный контроль за показателями уровня гликемии (гликированный гемогло-

бин - 5,7%), отсутствие артериальной гипертензии, несоответствие степени поражения глаз и степени поражения почек (непролиферативная ретинопатия обоих глаз и выраженная протеинурия), можно предположить наличие аутоиммунного компонента в поражении почек.

По месту жительства у пациента также диагностирован хронический аутоиммунный гепатит, при обследовании в ФГУ «НМИЦ эндокринологии» достоверных данных об этом не получено.

Учитывая наличие множественной аутоиммунной патологии, проведено дообследование на наличие других компонентов АПС. В целях оценки функции коры надпочечников проведено исследование экскреции свободного кортизола в суточной моче, снижения уровня кортизола не выявлено. При обследовании на наличие целиакии маркеры заболевания целиакии - антитела к глиадину и тканевой трансглутаминазе - не обнаружены.

Проведено молекулярно-генетическое исследование, у пациента выявлены гаплотипы - HLA II класса - DRB1*01, DRB1*0404, DQA1*0101, DQA1*0301, DQB1*0501, DQB1*0302. Присутствие гаплогрупп DQA1*0301, DQB1*0302 и в особенности DRB1*0404 является предиктором развития аутоиммунной хронической надпочечниковой недостаточности независимо от наличия СД 1-го типа. В связи с этим пациенту рекомендовано ежегодное исследование уровня свободного кортизола в суточной моче.

При обследовании в 2009-2010 гг. по поводу бесплодия в спермо-граммах пациента выявлена астенотератозооспермия. При обследовании в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»: тестостерон - 23,6 нмоль/л (норма - 11-33,5 нмоль/л), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) - 3,6 ЕД/л (норма - 1,6-9,7 ЕД/л), лютеинизирующий гормон (ЛГ) - 5,7 ЕД/л (норма - 2,5-11 ЕД/л). Консультирован урологом-андрологом, который, ввиду отсутствия возможности исключить развитие в дальнейшем первичного гипергонадотропного гипогонадизма в рамках АПС, рекомендовал использование вспомогательных репродуктивных технологий.

Таким образом, учитывая отсутствие хронической надпочечниковой недостаточности, был поставлен следующий клинический диагноз: «АПС 3-го типа, состояние после тиреоидэктомии по поводу болезни Грейвса. Первичный гипотиреоз, медикаментозная компенсация. Послеоперационный гипопаратиреоз. СД 1-го типа, тяжелого течения, компенсация. Диабетическая непролиферативная ретинопатия обоих глаз. Диабетическая нефропатия на стадии протеинурии. Витилиго. Первичное бесплодие. Мочекаменная болезнь, хронический пиело-

нефрит, ремиссия. Желчнокаменная болезнь - хронический кальку-лезный холецистит».

В приведенном клиническом случае описано развитие болезни Грейвса и СД 1-го типа в рамках АПС 3-го типа.

Редко, когда манифестация АПС происходит с одновременного развития двух аутоиммунных заболеваний и более, чаще при АПС наблюдается манифестация одного заболевания: хронической первичной надпочечниковой недостаточности (болезни Аддисона), хронического аутоиммунного тиреоидита Хашимото, болезни Грейвса или СД 1-го типа. По данным зарубежных исследований, клинические проявления диффузного токсического зоба и СД 1-го типа часто предшествуют манифестации надпочечниковой недостаточности в рамках развития АПС взрослых.

Подсчитано, что у пациентов, имеющих одно аутоиммунное заболевание, в 25% случаев в течение жизни происходит развитие второго. А у пациентов с болезнью Аддисона манифестация других аутоиммунных заболеваний происходит в 50% случаев. Установлено, однако, что при наличии изолированного хронического аутоиммунного тиреоидита последующее развитие клинической картины АПС происходит у пациентов только в 1% случаев.

В редких случаях развитие заболевания начинается с изолированного появления второстепенных признаков (таких как витилиго, перни-циозная анемия, овариальная дисфункция, алопеция, хронический атрофический гастрит). В описанном клиническом случае развитие заболевания началось именно с витилиго. Этиология и патогенез витилиго (рис. 2.19) сложны и окончательно не установлены и чаще всего носят мультифакториальный характер.

Необходимо информировать пациентов о возможности присоединения в течение жизни других аутоиммунных заболеваний - компонентов АПС, в первую очередь, хронической надпочечниковой недостаточности. На доклиническом этапе, при наличии нормальных или пограничных показателей уровня свободного кортизола в суточной моче или утренней крови, возможно проведение нагрузочных тестов с синтетическим аналогом АКТГ-тетракозактидом (Синактеном депо*). Для своевременного выявления СД необходим регулярный контроль за уровнем гликемии и при необходимости проведение стандартного перорального теста толерантности к глюкозе. Для оценки функции щитовидной железы проводится исследование уровня ТТГ, при необходимости уровней свободных Т₄ и Т₃.



Рис. 2.19. Витилиго

В целях верификации факторов риска развития тех или иных компонентов АПС возможно исследование серологических маркеров: аутоан-тител к тиреопероксидазе и рецептору ТТГ, островковым клеткам поджелудочной железы и глутаматдекарбоксилазе, антител к тканевой трансглутаминазе (anti-tTG1gA), глиадину.

Принимая во внимание желание пациента иметь детей, рекомендовано генетическое консультирование. Однако особое значение имеет генетическое консультирование семьи пациента и информирование о риске рождения больного ребенка при АПС 1-го типа, так как он имеет аутосомно-рецессивный тип наследования.

Терапия отдельных компонентов АПС не отличается от таковой при изолированном заболевании, однако необходимо учитывать некоторые особенности лечения. Суточная доза препаратов при терапии глюко-кортикоидами обычно составляет не более 30 мг/сут; при терапии ми-нералокортикоидами - от 50 мкг 3 раза в неделю до 200 мкг/сут.

При одновременном выявлении надпочечниковой недостаточности и первичного гипотиреоза в первую очередь назначают терапию мине-рало- и глюкокортикоидами, поскольку тиреоидные гормоны способны вызывать декомпенсацию хронической надпочечниковой недостаточности, усиливая метаболизм глюкокортикоидов в печени. С другой стороны, при декомпенсированной хронической надпочечниковой недостаточности может отмечаться компенсаторное транзиторное повышение ТТГ, не требующее начала терапии левотироксином натрия (L-Тироксином*). У пациентов с СД 1-го типа тенденция к учащению

гипогликемических состояний, необходимость уменьшения доз инсулина на фоне прежней физической активности и привычного питания часто являются первыми признаками манифестации хронической надпочечниковой недостаточности. По мере компенсации глюкокортикоидной недостаточности потребность в инсулине у таких пациентов возрастает.

Таким образом, при наличии у пациентов одного аутоиммунного заболевания необходимо проведение комплексного обследования для исключения других проявлений АПС.

Данный клинический случай описывает пациента с АПС 3-го типа с манифестацией витилиго в раннем возрасте и последующим развитием СД 1-го типа и болезни Грейвса. Помимо этого,

у пациента можно предположить аутоиммунную природу в развитии первичного бесплодия и прогрессирующем течении диабетической нефропатии.

Список литературы

1. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 937-943.
2. Betterle C., Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS) // Acta Biomed. Ateneo Parmense. 2003. Vol. 74. P. 9-33.
3. Erichsen M., Lovas K. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 12. P. 4882-4890.
4. Kahaly J.G. Polyglandular autoimmune syndromes // Eur. J. Endocrinol. 2009. Vol. 161, N 1. P. 11-20.
5. Myhre A., Undlien D., Lovas K. Autoimmune adrenocortical failure in Norway autoantibodies and human leukocyte antigen class II associations related to clinical features // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87, N 2. P. 618-623.
6. Betterle C., Dal Pra C., Mantero F., Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction // Endocr. Rev. 2002. Vol. 23. P. 327-364.

Латентные формы аутоиммунного полигланулярного синдрома

В настоящее время наряду с манифестной формой заболевания выделяют неполную (латентную) форму АПС, которая подразделяется на субклиническую и потенциальную. Субклиническая форма представляет собой наличие одного аутоиммунного заболевания в сочетании с одним серологическим маркером других основных составляющих АПС, а также субклиническим нарушением функции второго органа-мишени. Потенциальная форма включает наличие одного аутоиммунного заболевания с аутоиммунными маркерами поражения других органов-мишеней, но без нарушения их функций.

Латентные формы данного заболевания встречаются гораздо чаще, чем клинически манифестировавшее заболевание [по данным Betterle C. et al. (2004), заболеваемость данными формами составляет 100 на 100 тыс. населения]. При этом заболеваемость манифестными формами АПС 2-го типа в популяции составляет 1,4-4,5 на 100 тыс. населения.

Необходимо помнить, что врач не только проводит лечение пациента, но и составляет план профилактических мероприятий при АПС. Примеры такого персонализированного планирования представлены ниже.

Латентные формы аутоиммунного полигланулярного синдрома взрослых

А.А. Ларина, Е.А. Трошина

В отделении терапии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» находилась на обследовании пациентка Б., 34 лет, поступившая с жалобами на выраженную общую слабость, снижение АД до 80/60 мм рт.ст., учащенное сердцебиение, гиперпигментацию кожного покрова, пристрастие к соленой пище. Наследственность пациентки по эндокринным заболеваниям не отягощена. В анамнезе отсутствовали контакты с больными туберкулезом, пациентка не переносила тяжелых инфекционных заболеваний и больших кровопотерь.

Жалобы на гиперпигментацию кожи лица впервые появились 5 лет назад. При обследовании уровни ТТГ, альдостерона, кортизола крови и свободного кортизола в суточной моче

находились в пределах референсных значений. Исследование серологических маркеров аутоиммунных заболеваний эндокринных желез не проводилось. В дальнейшем не обследовалась. В течение последующих лет отмечала постепенное ухудшение состояния: сохранение гиперпигментации кожного покрова с усилением в весенне-летний период. В предшествующие полгода до госпитализации отметила резкое потемнение кожи по всему телу, сильные головные боли, резкую слабость, снижение АД. При повторном обследовании по месту жительства выявлено повышение уровня АКТГ крови до 214 нг/мл (норма - 7,9-66,0 нг/мл). Показатели кортизола крови и свободного кортизола в суточной моче, альдостерона, водно-электролитного обмена соответствовали норме. В дальнейшем отмечалось нарастание в динамике уровня АКТГ до 283 нг/мл (норма - 7,9-66,0 нг/мл). При МРТ головного мозга убедительных данных о микроаденоме гипофиза не получено. При УЗИ патологии надпочечников выявлено не было. Диагностирована хроническая железодефицитная анемия.

При госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» - состояние средней степени тяжести. ИМТ - 24,4 кг/м². Кожный покров и видимые слизистые оболочки гиперпигментированы, желтушны.

АД - 80/60 мм рт.ст. По данным лабораторных исследований: кортизол в крови (утро) - 77,8 нмоль/л (норма - 123-626 нмоль/л), свободный кортизол в суточной моче - 48 нмоль/сут (норма - 60-413 нмоль/сут), АКТГ в крови (утро) - 1619 пг/мл (норма - 7-66 пг/мл), дегидроэпи-андростерон-сульфат - 0,08 мкмоль/л (норма - 2,68-9,23 мкмоль/л).

В отделении проводилось парентеральное введение глюкокортикоидов [гидрокортизона (Солу-Кортефа*)] с последующим переходом на прием внутрь [преднизолон в дозе 7,5 мг/сут (5 мг утром и 2,5 мг вечером) в сочетании с кортизоном (Кортизона ацетатом*®) в дозе 25 мг в обед]. К терапии добавлены минералокортикоиды [флудрокортизон (Кортинефф*) в начальной дозе 50 мкг с последующим увеличением до 100 мкг/сут]. На фоне данной терапии состояние пациентки стабилизировалось, исчезла общая слабость, нормализовались показатели АД.

Учитывая аутоиммунную природу развития первичной надпочечниковой недостаточности, проведено дообследование на наличие других аутоиммунных заболеваний. Выявлено повышение титра аутоантител к тиреопероксидазе - 557 МЕ/мл (норма - 0-60 МЕ/мл), аутоантител к ТГ - 250 МЕ/мл (норма - 0-115 МЕ/мл) и аутоантител к глутаматдекарбоксилазе - 1,5 МЕ/мл (норма - отрицательно). В связи с этим проведено исследование функции щитовидной железы и показателей углеводного обмена. Уровень глюкозы в крови натощак и по данным орального глюкозотолерантного теста находился в пределах референсных значений. Показатели ТТГ, свободного Т₄ и свободного Т₃ - в пределах нормы. Наличие серологических маркеров аутоиммунных заболеваний эндокринных желез свидетельствует о возможности манифестации первичного гипотиреоза и СД аутоиммунного генеза в будущем. Таким образом, у пациентки имеется потенциальная форма АПС 2-го типа, в связи с чем ей рекомендовано ежегодное обследование функции щитовидной железы и показателей углеводного обмена.

У пациентов с одним аутоиммунным заболеванием важно выявление факторов риска развития других компонентов АПС, так как манифестация компонентов АПС может протекать в более тяжелой форме, чем при изолированном варианте заболевания, уменьшая степень компенсации и увеличивая риск осложнений основного заболевания.

Определение латентных форм АПС взрослых осуществляется по наличию аутоантител к органам-мишеням и исследованию их остаточной функции. Патогномоничным для первичной надпочечниковой недостаточности является наличие аутоантител к 21-гидроксилазе и ткани коры надпочечников (встречающихся в 85-96% случаев), для аутоиммунного гипотиреоза - аутоантител к тиреопероксидазе; наличие ан-

тител к рецептору ТТГ характерно для болезни Грейвса, аутоантител к островковым клеткам поджелудочной железы и глутаматдекарбоксиилазе - для СД 1-го типа; при наличии целиакии выявляются антитела к глиадину (тест более чувствителен), эндомиозию (IgA и IgG) и тканевой трансглутаминазе (IgA) (тест более специфичен).

Также исследование аутоантител позволяет уменьшить гипердиагностику АПС (так, при декомпенсации хронической надпочечниковой недостаточности отмечается транзиторное повышение уровня ТТГ при отсутствии антител к тиреопероксидазе, что в клинической практике часто расценивается как проявление АПС).

На стадии выявления циркулирующих аутоантител возможны нарушения функции органов-мишеней. Систематическое обследование на предмет остаточной функции органа-мишени путем нагрузочных тестов позволяет выделить потенциальную и субклиническую формы заболевания, прогнозируя риск развития манифестных форм АПС взрослых.

Прогнозированию развития АПС взрослых также способствует исследование локусов генов HLA-системы и CTLA-4 в группах риска развития АПС.

Раннее выявление и своевременное лечение компонентов АПС в некоторых случаях являются ключевыми, позволяя избежать тяжелых осложнений, и способствуют улучшению качества и продолжительности жизни больных.

Список литературы

1. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 937-943.
2. Betterle C., Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS) // Acta Biomed. Ateneo Parmense. 2003. Vol. 74. P. 9-33.
3. Kahaly J.G. Polyglandular autoimmune syndromes // Eur. J. Endocrinol. 2009. Vol. 161, N 1. P. 11-20.
4. Erichsen M., Lovas K. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 12. P. 4882-4890.

Особенности течения аутоиммунного полигланулярного синдрома взрослых

Е.А. Трошина, Н.В. Молашенко, М.С. Чукалина (Мухина), Е.М. Орлова, Л.С. Созаева, S.H. Eysteин, L. Breivik

АПС - это первичное аутоиммунное поражение двух периферических эндокринных желез и более, приводящее к их недостаточности, часто сочетающееся с различными органоспецифическими неэндокринными заболеваниями. Пациенты с данной патологией нуждаются

в пожизненной заместительной терапии и динамическом наблюдении эндокринологами и смежными специалистами для контроля за эффективностью лечения и выявления новых компонентов данного синдрома. В статье представлен клинический случай одного из вариантов течения АПС 1-го типа, затрагиваются вопросы преемственности детских и взрослых эндокринологов и смежных специалистов.

АПС 1-го типа чаще встречается в практике детского эндокринолога, так как в среднем пик манифестации данного заболевания - 12 лет. Для данной патологии характерна классическая триада Уайтекера: сочетание недостаточности паращитовидных желез и первичной надпочечниковой недостаточности с кожно-слизистым кандидозом. АПС 1-го типа - моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которого лежит нарушение структуры гена аутоиммунного регулятора (*AIRE*). Белок «аутоиммунный

регулятор», являющийся продуктом этого гена, относится к группе транскриптор-ных факторов и, предположительно, участвует в регуляции аутоиммунного ответа.

На сегодняшний день описано более 70 мутаций в гене *AIRE*. Наиболее частой в российской популяции, так же как и в финской, является мутация R257X в 6-м экзоне гена *AIRE* (замена цитозина тиминном в положении 769, что приводит к замене аргинина стоп-кодonom), таким образом, образуется укороченный белок, не выполняющий нормальную функцию.

АПС 1-го типа с относительно высокой частотой встречается в финской популяции (1:25 000), среди иранских евреев (1:9000) и сардинцев (1:14 000), что связано с длительной генетической изолированностью данных народов, с одинаковой частотой встречается как у женщин, так и у мужчин.

Клинические проявления при АПС-1, сроки их появления и степень выраженности значительно варьируют. В большинстве случаев манифестация происходит со слизисто-кожного кандидоза, развивающегося в первые несколько лет жизни, при этом наблюдается поражение слизистых оболочек полости рта, половых органов, а также кожи, ногтевых валиков, ногтей. Кроме классической триады, среди эндокринных нарушений могут встречаться первичный гипогонадизм, первичный гипотиреоз в исходе аутоиммунного тиреоидита СД 1-го типа, а также ряд неэндокринных аутоиммунных заболеваний (табл. 2.1).

Стоит отметить, что существуют случаи манифестации заболевания не только компонентами классической триады, но более редкими проявлениями, такими как СД 1-го типа, дисплазия зубной эмали, синдром мальабсорбции.

Таблица 2.1

Признак заболевания	Распространенность, %
Гипопаратиреоз	76-96
Кожно-слизистый кандидоз	17-100
Первичная аутоиммунная надпочечниковая недостаточность	72-100
Первичный гипогонадизм у женщин	26-45
Аутоиммунный тиреоидит, или болезнь Грейвса	10
СД 1-го типа	2-5
Аутоиммунный гепатит	12
Пернициозная анемия	14
Алопеция	30
Витилиго	4
Мальабсорбция	23

В статье освещена важность преимущества детских и взрослых эндокринологов и других специалистов на примере пациента с АПС 1-го типа, манифестация заболевания которого произошла в возрасте 4 лет, а также тактические недостатки и ошибки в его ведении.

Пациент Х., 25 лет, житель Республики Ингушетия, обратился в отделение терапии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с жалобами на периодическую выраженную слабость, головные боли, боли в области сердца, сопровождающиеся онемением губ и пальцев левой руки, жжение по ходу пищеварительного тракта при приеме горячей пищи. Данное обращение стало третьим. Из анамнеза известно, что с 4-летнего возраста пациента беспокоят изменения ногтевых пластинок (они-хомикоз). В 13 лет развилась клиническая картина надпочечниковой недостаточности - появились рвота, сильная слабость, кратковременные потери сознания, задержка роста. С вышеуказанными жалобами пациент обратился к эндокринологу по месту жительства, был госпитализирован в стационар, в ходе обследования диагностирована первичная надпочечниковая недостаточность, начата заместительная терапия преднизолоном (1 таблетка, 5 мг/сут) и флудрокортизоном (Кортинеф-фом*) (1/2 таблетки, 0,05 мг/сут). На фоне лечения состояние пациента улучшилось. В 2004 г. пациенту в связи с ухудшением самочувствия (стали беспокоить рвота, слабость, головные боли, потемнение кожного

покрова, выпадение волос) доза преднизолона была увеличена до 10 мг/сут, флудрокортизона (Кортинеффа*) - до 1 таблетки в сутки. В последующем пациент самостоятельно повысил дозу преднизолона до 6 таблеток в сутки. Обучение пациента по коррекции дозировок препаратов не проводилось.

В сентябре 2008 г., в возрасте 19 лет, впервые был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с жалобами на прибавку массы тела (7 кг за 3 мес), появление стрий синюшного цвета на коже живота, поясничной области, зудящие высыпания на коже груди и конечностей, деформацию ногтевых пластинок рук и ног, снижение зрения, отеки стоп, боли в позвоночнике. Результаты лабораторных и инструментальных исследований, консультации специалистов представлены в табл. 2.2. В ходе инструментальных исследований были выявлены осложнения неадекватной глюкокортикоидной терапии (гастропатия и остеопороз), доза преднизолона была снижена до 7,5 мг/сут (5 мг утром и 2,5 мг в обед), флудрокортизона (Кортинеффа*)-до 0,05 мг/сут. В связи с диагностированным стероидным остеопорозом (Z-критерии в L₁-L_{IV} -3,8) рекомендован прием комбинированных препаратов кальция и витамина D. Данных о гипопаратиреозе, гипогонадизме в ходе госпитализации не получено.

В 2011 г. пациент с группой ожирения повторно поступил в отделение терапии с жалобами на слабость, снижение зрения, выпадение волос; данные симптомы по месту жительства расценены как декомпенсация надпочечниковой недостаточности, доза преднизолона была увеличена до 20 мг. Данные клинического, биохимического и гормонального анализов крови, инструментальные и лабораторные исследования представлены в табл. 2.2. По результатам исследований, учитывая данные эзофагогастродуоденоскопии, отсутствие абсолютных показаний к увеличению дозы преднизолона по месту жительства, доза препарата была снижена до 15 мг/сут, рекомендовано постепенное снижение дозы в амбулаторных условиях до 5-10 мг, флудрокортизон (Кортинефф*) по 0,05 мг, в связи с положительной динамикой денсито-метрии рекомендован профилактический прием препаратов кальция.

В 2013 г. вновь планово госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». На момент госпитализации пациент принимал преднизолон по 12,5 мг/сут однократно утром, флудрокортизон (Кортинефф*) по 0,05 мг/сут утром.

При осмотре: невысокий рост пациента (157 см), бледно-розовые стрии на боковых поверхностях живота, ногти на руках и ногах исчерчены, утолщены и деформированы (рис. 2.20), волосяной покров

Таблица 2.2

Лабораторные и инструментальные исследования, консультации специалистов, сводные данные

Параметр	2008 г.	2011 г.	2013 г.	Единица измерения	Референсный интервал
<i>Общеклинический анализ крови</i>					
Эритроциты	4,9	4,4	4,54	10 ¹² /л	4,3-5,8
Гемоглобин	150	133	140	г/л	132,0-172,0
Гематокрит	44,4	39,8	39,8	%	40-50,9
<i>Биохимический анализ крови</i>					
Глюкоза	4,3	4,3	4,7	ммоль/л	3,1-6,1
Белок общий	73,2	70,6	74	г/л	64,0-83,0
Холестерин общий	5,8	5,5	5,7	ммоль/л	3,3-5,2
Триглицериды	1,1	0,8	0,9	ммоль/л	0,1-1,7
Креатинин	76	75	73,7	мкмоль/л	63,0-110,0
Аланинаминотрансфераза (АЛТ)	35,6	28	10	ЕД/л	0,0-55,0
Аспаратаминотрансфераза (АСТ)	20,7	17,3	16	ЕД/л	5,0-34,0
Кальций общий	2,55	2,4	2,55	ммоль/л	2,1-2,55
Кальций ионизированный	1,19	1,1	1,18	ммоль/л	1,03-1,29

Фосфор	2,04	1,3	1,25	ммоль/л	0,74-1,52
Билирубин общий	8,6	11,6	9,8	мкмоль/л	3,4-20,5
<i>Гормональное исследование</i>					
ТТГ	0,6	0,69	1,6	мЕД/л	0,25-3,5
ЛГ	3,5	5,9	-	ЕД/л	2,2-11
ФСГ	3,6	4,0	-	ЕД/л	1,6-9,7
Паратиреоидный гормон (ПТГ)	16,7	16,8	-	Пг/мл	15-65
Активность ренина плазмы	2	6,0	2,8	нг/мл/ч	1,9-6,0

Окончание табл. 2.2

Параметр	2008 г.	2011 г.	2013 г.	Единица измерения	Референсный интервал
Тестостерон	41,5	28	25,7	нмоль/л	11,0-33,5
<i>Инструментальные исследования</i>					
Метод исследования	2008 г.		2011 г. 2013 г.		
Эзофагогастродуоденоскопия	Эрозивный антральный гастрит с признаками диапедезного кровотечения. Гастропатия на фоне приема стероидных препаратов		Кандидоз пищевода. Эрозивный антральный гастрит с признаками обострения. Эрозивный буль-бит. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, обострение		Кандидозный эзофагит, гастроэзофаге-альная реф-люксная болезнь, эрозивный эзофагит I стадии, поверхностный гастрит без признаков обострения (рис. 2.23)
Денситометрия (Z-критерии в поясничном отделе позвоночника L ₁ -L _{IV} , проксимального отдела левой бедренной кости)	-3,8; -1,5		-2,2; -0,6		-1,8; 0,6
УЗИ надпочечников	Надпочечники: правый размером 2,0x1,0 см, толщина ножек - 0,1 см, левый не определяется. Объемных образований не выявлено		Надпочечники с обеих сторон визуализируются фрагментарно, не увеличены. Объемных образований нет		Не проводилось
Консультация офтальмолога			Начальная осложненная катаракта обоих глаз. Сложный миопический астигматизм		Миопия слабой степени. Осложненная катаракта. Возможно проведение факэмульсификации и имплантации интраокулярной линзы



Рис. 2.20. Онихомикоз ногтей рук пациента X.



Рис. 2.21. Диффузная алопеция у пациента X.



Рис. 2.22. Дисплазия зубной эмали



Рис. 2.23. Эндоскопическая картина при эзофагогастродуоденоскопии пациента X. Кандидозный эзофагит

головы - диффузная алопеция (рис. 2.21). В ротовой полости отмечается гипоплазия зубной эмали (рис. 2.22). Язык обложен белым налетом. Пациент состоит в браке, воспитывает троих детей (все девочки).

Таким образом, в ходе обследования на основании выполненного биохимического анализа, а именно нормальных показателей фосфор-но-кальциевого обмена, вновь исключено наличие гипопаратиреоза (одного из классических компонентов АПС 1-го типа). По данным гормонального исследования, подтверждено отсутствие гипотиреоза (уровень ТТГ - 1,6 мЕД/л) и гипогонадизма (уровень тестостерона - 25,7 нмоль/л). Данных о нарушении

углеводного обмена также не получено, уровень глюкозы - в пределах референсных значений.
Оценка

адекватности дозы заместительной терапии минералокортикоидами проводилась по уровню активности ренина в плазме; учитывая его нормальные значения, доза флудрокортизона (Кортинеффа*) не менялась (0,05 мг/сут). Что же касается заместительной глюкокортикоидной терапии, пациенту ввиду большей физиологичности рекомендована замена преднизолона гидрокортизоном (Кортефом*) в эквивалентной дозе [12,5 мг преднизолона соответствует 50 мг гидрокортизона (Кор-тефа*) в сутки], а также, учитывая выраженную слабость в течение дня, изменена схема приема препарата: вместо однократного рекомендован трехкратный прием гидрокортизона (Кортефа*) - 30 мг утром, 10 мг в обед, 10 мг вечером. В ходе обследования было впервые выполнено генетическое исследование, по результатам которого подтверждено наличие частой для российской популяции мутации R257X в гене *AIRE* в гетерозиготном состоянии. Для поиска второй мутации необходимо продолжить секвенирование других экзонов.

В последние годы в мире наряду с генетическим проводится исследование уровня антител к ω -интерферону, определение которого позволяет подтвердить диагноз АПС 1-го типа даже на доклинической стадии. В 2006 г. А. Meager опубликовал результаты исследований, в которых показано, что антитела к ω -интерферону являются высокоспецифичными для АПС 1-го типа и могут служить основным диагностическим маркером этого заболевания.

У пациента выявлено наличие высокого титра антител к ω - и α_2 -интер-феронам. Исследование проводилось в лаборатории Университета Бергена (prof. Eysteine S.H. и Breivik L. Department of Clinical Science, University of Bergen). Учитывая наличие двух основных компонентов АПС 1-го типа (хронического кожно-слизистого кандидоза и первичной надпочечниковой недостаточности), высокий уровень антител к ω -и α_2 -интерферонам, диагноз АПС 1-го типа не вызывает сомнения. Жалобы пациента на боли в области сердца носят реактивный характер, вероятнее всего, обусловлены патологией желудочно-кишечного тракта, а именно грибковым поражением пищевода. Пациенту назначена противогрибковая терапия (дифлюкан по 50 мг в течение 7 дней, затем по 150 мг 1 раз в неделю, а также нольпаза по 20 мг 1 раз в сутки). Всегда следует помнить о возможном влиянии вышеуказанных препаратов на биодоступность глюкокортикоидов при их одновременном использовании внутрь и учитывать возможное снижение биодоступности при подборе дозировки. Кроме того, ввиду выраженного поражения ногтевых пластин на руках и ногах пациенту рекомендована консультация миколога для решения вопроса об удалении измененных ногтевых

пластинок. По результатам контрольной денситометрии на фоне редуцирования дозы глюкокортикоидных препаратов в течение нескольких лет, периодического приема комбинированного препарата кальция и витамина D отмечается выраженная положительная динамика по увеличению минеральной плотности кости (МПК) позвоночника и проксимального отдела бедренной кости, что требует дальнейшего проведения терапии препаратами кальция в сочетании с витамином D.

После комплексного обследования, на основании полученных данных окончательный клинический диагноз был сформулирован следующим образом.

Основной: «АПС 1-го типа: первичная хроническая надпочечниково-вая недостаточность, компенсация; кожно-слизистый кандидоз (кан-дидозный эзофагит, кандидоз ногтевых пластинок); дисплазия зубной эмали, диффузная алопеция. Стероидная остеопения».

Сопутствующие заболевания: «Эрозивный эзофагит I стадии. Поверхностный гастрит вне обострения. Гастроэзофагеальная рефлюкс-ная болезнь. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки вне обострения. Осложненная катаракта обоих глаз. Миопия слабой степени. Сложный миопический астигматизм».

Обсуждение

Описанный клинический пример пациента X. демонстрирует один из вариантов течения АПС 1-го типа. Известно, что продолжительность жизни в Финляндии пациентов с АПС 1-го типа в среднем около 40 лет за счет ранних смертей, но достигает и 60-70 лет. В других случаях, особенно при присоединении аутоиммунного поражения печени с развитием цирроза, апластической анемии, продолжительность жизни пациентов может не достигать 30 лет. Хотелось бы отметить, что у данного пациента все его жалобы расценивались как проявления декомпенсации хронической надпочечниковой недостаточности. Повышение дозировки глюкокортикоидных препаратов свыше заместительных доз привело к развитию стероидного остеопороза и гастропатии, а также, возможно, ухудшило течение системного микоза. К сожалению, пациент проживает в отдаленном регионе и постоянно у эндокринолога не наблюдается. В ходе последней госпитализации была выявлена декомпенсация кандидоза, что потребовало систематического приема противогрибковой терапии. При кандидозе у пациентов с АПС 1-го типа препаратами выбора являются флюконазол (предлагаются следующие схемы: по 50 мг 7 дней, затем 150 мг 1 раз в неделю в течение 2 мес, курс - 1-2 раза в год), местно при поражении ногтей - лоцерил (экзо-дерил), лак для ногтей, в качестве профилактики - полоскание ротовой полости раствором хлоргексидина 2 раза в день.

Гипогонадизм - достаточно частый компонент АПС 1-го типа, который является основной причиной бесплодия. У данного пациента отсутствуют клинические признаки гипогонадизма, как упоминалось выше, он состоит в браке и имеет троих детей, генетическое исследование у которых не проводилось, в настоящее время клинических симптомов АПС у девочек нет. Хотя АПС 1-го типа - моногенное заболевание, в литературе описаны и семейные случаи, так что при планировании семьи пациентам могут быть рекомендованы консультация генетика и исследование мутаций гена *AIRE* партнера для минимизации риска рождения в семье ребенка с такой тяжелой патологией. Косметические дефекты пациентов (алопеция, кандидоз ногтей пластинок), безусловно, приводят к снижению самооценки и качества жизни, о чем в литературе появляется все больше данных. Нельзя забывать о высокой распространенности дисплазии зубной эмали, что требует длительного лечения и протезирования у ортодонт.

Несмотря на то что манифестация АПС 1-го типа приходится, как правило, на ранний детский возраст, развитие различных компонентов данного синдрома возможно на протяжении всей жизни. Таким образом, пациенты с диагностированным АПС 1-го типа нуждаются в динамическом наблюдении у эндокринологов не только для подбора адекватной заместительной терапии, но и для раннего своевременного выявления новых компонентов, оценки необходимости привлечения смежных специалистов, что в конечном счете должно приводить к улучшению качества и продолжительности их жизни. Стоит отметить, что с возрастом могут развиваться и различные неаутоиммунные заболевания, однако зачастую все симптомы воспринимаются специалистами как декомпенсация надпочечниковой недостаточности, что в конечном счете приводит к неадекватному повышению доз глюкокортикоидных препаратов и присоединению осложнений после такой терапии. К сожалению, объективных лабораторных признаков медикаментозной компенсации надпочечниковой недостаточности не существует, однако настороженность должна быть не только в отношении недостаточной дозировки заместительной терапии, но и ее неадекватного завышения. На сегодняшний день в мире разрабатываются алгоритмы скрининга различных компонентов заболевания, включающие периодическое определение органоспецифических антител и динамическое наблюдение за пациентами с АПС 1-го типа. Безусловно, существует необходимость создания российского междисциплинарного консенсуса по ведению этой группы пациентов детского и взрослого возраста.

Список литературы

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
2. Sperling M.A. Pediatric Endocrinology. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 2002. P. 416-417, 423.
3. Орлова Е.М. Генетические основы и клинические варианты аутоиммунного полигландулярного синдрома 1 типа: дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
5. Meager A., Visvalingam K., Peterson P., Moll K. et al. Anti-interferon autoantibodies in autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1 // PloS Med. 2006. Vol. 3. P. 1154-1164.
6. Kahaly G.J. Polyglandular autoimmune syndromes // Eur. J. Endocrinol. 2009. Vol. 161. P. 11-20.

Сахарный диабет 1-го типа как дебют аутоиммунного полигландулярного синдрома

Хроническая надпочечниковая недостаточность аутоиммунного генеза встречается значительно чаще у пациентов с СД 1-го типа и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, чем в общей популяции.

Однако СД 1-го типа довольно часто предшествует развитию хронической надпочечниковой недостаточности. При этом манифестация болезни Аддисона у пациентов с СД 1-го типа может значительно влиять на компенсацию углеводного обмена, изменяя метаболизм глюкозы в организме. Первичный гипокортицизм приводит к снижению уровня глюконеогенеза, уменьшению потребности в инсулине и может быть причиной необъяснимых, часто повторяющихся тяжелых гипогликемий. При назначении терапии препаратами глюкокортикоидов потребность в инсулине у пациентов с СД 1-го типа значительно изменяется.

В клиническом случае описано развитие хронической надпочечниковой недостаточности у пациента с СД 1-го типа и первичным гипотиреозом в исходе аутоиммунного тиреоидита, сопровождавшегося возникновением гипогликемических состояний.

Аутоиммунный полигландулярный синдром 2-го типа. К вопросу о метаболическом контроле у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в дебюте хронической надпочечниковой недостаточности

А.А. Ларина, Е.А. Трошина

АПС 2-го типа включает первичную хроническую надпочечниковую недостаточность аутоиммунной природы в сочетании с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (первичным гипотиреозом

в результате аутоиммунного тиреоидита или диффузным токсическим зобом) и/или СД 1-го типа.

Заболеваемость первичной надпочечниковой недостаточностью в общей популяции довольно низкая и составляет от 40-60 до 110 на 1 млн населения в год.

При этом распространенность надпочечниковой недостаточности аутоиммунного генеза по сравнению с таковой в общей популяции значительно возрастает у лиц с уже имеющимися аутоиммунными эндокринными заболеваниями, в том числе у пациентов, страдающих СД 1-го типа и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы.

У лиц с СД 1-го типа встречаемость антител к ткани коры надпочечников или антител к 21-гидроксилазе (иммунологических маркеров - предикторов развития заболевания) составляет, по разным данным, 0,7-3%, тогда как у их родственников первой линии родства и в группе контроля - от 0 до 0,6%.

СД 1-го типа в рамках АПС 2-го типа у взрослых предшествует развитию хронической надпочечниковой недостаточности в 57-63% случаев, тогда как надпочечниковая недостаточность манифестирует первой лишь в 23-35% случаев.

При этом развитие первичного гипокортицизма является значительной проблемой для пациентов с СД 1-го типа. Ранняя диагностика первичной хронической надпочечниковой недостаточности у таких пациентов отсутствует. Диагностические критерии не стандартизированы, а оценка и интерпретация данных о степени компенсации заболевания остаются предметом дискуссий.

К факторам риска развития хронической надпочечниковой недостаточности у пациентов с СД 1-го типа относятся наличие в анамнезе других эндокринных и неэндокринных заболеваний аутоиммунного генеза, в особенности аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, а также наличие родственников первой линии родства с аутоиммунными эндокринными заболеваниями.

Генетическое исследование также играет важную роль при прогнозировании развития хронической надпочечниковой недостаточности у пациентов с СД 1-го типа. Так, наличие определенных гаплотипов генов HLA II комплекса, в частности DR3-DQ2/DR4-DQ8 и в особенности DRB1*04 (0404), DQA1*03 (0301), DQB1*0302 (DR4-DQ8), является предиктором развития аутоиммунной надпочечниковой недостаточности.

Клиническая манифестация болезни Аддисона может происходить с развития адреналового криза, являющегося тяжелым жизнеугрожаю-

щим состоянием. Однако у пациентов с СД 1-го типа развитие хронической надпочечниковой недостаточности, помимо основных симптомов гипокортицизма, часто сопровождается появлением необъяснимых, с точки зрения пациентов, повторяющихся тяжелых гипогликемий, внезапным уменьшением потребности в инсулине.

Так, в зарубежной литературе описываются клинические случаи развития хронической надпочечниковой недостаточности у пациентов с сочетанием СД 1-го типа и первичного гипотиреоза в результате аутоиммунного тиреоидита, сопровождавшиеся повторяющимися тяжелыми гипогликемиями в течение нескольких месяцев, несмотря на снижение доз инсулина. Часто первичный гипокортицизм был диагностирован лишь при развитии адреналового криза.

В основе патогенеза развития гипогликемий лежит снижение уровня секреции кортизола, вследствие чего происходит снижение интенсивности процессов глюконеогенеза и уменьшение запасов гликогена в печени.

В зарубежное исследование, проводившееся в целях определения распространенности болезни Аддисона у пациентов с СД 1-го типа, страдавших повторяющимися, необъяснимыми гипогликемиями, было включено 95 человек. Из них надпочечниковая недостаточность при проведении теста с тетракозактидом (Синактемом депо*) выявлена у одного пациента. Таким образом, надпочечниковая недостаточность аутоиммунного генеза является относительно редкой, однако требующей пристального внимания причиной частых гипогликемий у пациентов с СД 1-го типа.

По мере компенсации надпочечниковой недостаточности экзогенными препаратами глюкокортикоидов потребность в инсулине у лиц с СД 1-го типа увеличивается, а режимы инсулинотерапии в течение дня могут изменяться. У таких пациентов с АПС 2-го типа отмечалось значимое увеличение потребности в инсулине в середине дня и в вечернее время по сравнению с пациентами с СД 1-го типа, но без надпочечниковой недостаточности.

В отделении терапии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» проходил обследование пациент В., 18 лет, с жалобами на слабость, утомляемость, потемнение кожного покрова, онемение больших пальцев стоп, колебания гликемии, эпизодические гипогликемии.

Наследственность отягощена по наличию диффузного токсического зоба у матери пациента.

Из анамнеза известно, что АПС манифестировал с развития СД 1-го типа в 1 год и 5 мес после перенесенной острой респираторной

вирусной инфекции. В дебюте отмечались жажда, сухость во рту, снижение массы тела и повышение уровня гликемии до 28 ммоль/л. В связи с типичной клинической картиной в дебюте заболевания исследование уровня антител к ткани поджелудочной железы (аутоантител к инсулину, глутаматдекарбоксилазе) не проводилось. После постановки клинического диагноза назначена терапия препаратами человеческого генно-инженерного инсулина (протафаном и актрапидом).

В возрасте 13 лет переведен на аналог человеческого инсулина длительного действия - лантус, в возрасте 17 лет полностью переведен на терапию аналогами человеческого инсулина (лантус, хумалог).

Пациент находился на инсулинотерапии в режиме многократных инъекций, на время поступления получал лантус по 22 ЕД в 20:00, хума-лог - по 8-16 ЕД перед основными приемами пищи. Регулярно проводил самоконтроль гликемии (по 4-5 раз в сутки), подсчет хлебных единиц. На фоне данного лечения отмечались колебания гликемии в течение дня от 4 до 15 ммоль/л. Гипогликемические состояния фиксировал 1 раз в 2 нед. Гипогликемических ком не переносил. Гликиро-ванный гемоглобин за 4 мес до госпитализации составлял 7,6%.

В возрасте 6 лет при обследовании по месту жительства диагностировано повышение уровня антител к ткани щитовидной железы, однако нарушения функции органа выявлено не было.

В 16 лет отметил появление жалоб на утомляемость, увеличение массы тела. При обследовании диагностировано повышение уровня ТТГ, поставлен диагноз первичного гипотиреоза в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита, назначена терапия препаратами левотирок-сина натрия в дозе 100 мкг/сут, в последующем на фоне контроля за уровнем ТТГ доза препарата уменьшена до 50 мкг/сут, которую пациент получал во время обследования в стационаре.

Функция надпочечников, несмотря на наличие двух аутоиммунных заболеваний - компонентов АПС, исследована не была.

Через некоторое время после начала приема левотироксина натрия появились жалобы на потемнение кожного покрова до смугло-бронзового цвета, снижение массы тела, утомляемость, участвовавшие эпизоды гипогликемии в течение дня. При обследовании по месту жительства выявлено снижение уровня кортизола крови до 3,56 мкг/дл (норма - 5-25 мкг/дл), свободного кортизола в суточной моче - до 80 мкг/сут (норма - 90-180 мкг/сут), повышение уровня АКТГ - более 1250 пг/мл (норма - менее 46 пг/мл). На основании данных обследования и клинической картины диагностирована первичная надпочечниковая недостаточность, назначена терапия препаратами

полусинтетических глюкокортикоидов - преднизолоном по 5 мг утром, 2,5 мг вечером, минералокортикоиды не получал.

На фоне данной терапии отметил улучшение самочувствия, уменьшение количества гипогликемий. Однако эпизоды колебания гликемии от 2,9 до 16 ммоль/л сохранялись в течение дня.

При поступлении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» объективно при осмотре: общее состояние удовлетворительное, ИМТ - 17 кг/м², ПЖК развита слабо, оволосение по мужскому типу (рис. 2.24).

Кожный покров смуглый, гиперпигментация в области локтей, кожных складок и рубцов (рис. 2.25).

АД составляло 90/60 мм рт.ст. Щитовидная железа не увеличена, плотно-эластической консистенции, смещаемая, безболезненная при пальпации.

При обследовании по совокупности жалоб пациента, данных объективного осмотра и лабораторных показателей выявлена декомпенсация надпочечниковой недостаточности. Уровень АКТГ составлял 204,7 пг/мл (норма - 7-66 пг/мл), активность ренина в плазме - 36,1 нг/мл/ч (норма - 0,5-1,9 нг/мл/ч), калий - 4,8 ммоль/л (норма - 3,6-5,3 ммоль/л), натрий - 138 ммоль/л (норма - 136-145 ммоль/л), хлор - 95 ммоль/л (норма - 96-108 ммоль/л), глюкоза - 13,8 ммоль/л (норма - 3,1-6,4 ммоль/л).



Рис. 2.24. Внешний вид



Рис. 2.25. Гиперпигментация кожи

На фоне терапии левотироксином натрия (L-Тироксином*) в дозе 50 мкг/сут показатели ТТГ - 0,39 мЕД/л (норма - 0,43-4,2 мЕД/л), антитела к тиреопероксидазе - более 1000 МЕ/мл (норма - 0-60 МЕ/мл), антитела к ТГ - 312,4 МЕ/мл (норма - 0-115 МЕ/мл). По данным УЗИ щитовидной железы, выявлены эхографические признаки аутоиммунного поражения щитовидной железы.

В биохимическом анализе крови показатели уровня кальция находились в пределах нормы, ранее гипокальциемия также не определялась, уровень ПТГ 24,3 пг/мл (норма - 15-65 пг/мл) - в пределах нормы. Данных о гипопаратиреозе не установлено, антител к глиадину и тканевой транслугтаминазе не выявлено. При исследовании уровня антител к ткани поджелудочной железы отмечался положительный уровень антител к инсулину 88 МЕ/мл, наличие других видов антител к ткани поджелудочной железы не установлено. При осмотре пациента данных о кандидозе кожи и слизистых оболочек не обнаружено.

По месту жительства у пациента диагностированы гастроэзофаге-альная рефлюксная болезнь с эзофагитом, хронический гастродуоденит. В ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» при эзофагогастродуоденоскопии подтверждено наличие данных заболеваний в стадии обострения. Также выявлено повышение уровня антител к париетальным клеткам желудка - 100 МЕ/мл (норма - менее 10 МЕ/мл), что свидетельствует о наличии гастроинтестинальной

патологии аутоиммунного генеза и риске развития железодефицитной и пернициозной анемии.

При молекулярно-генетическом исследовании выявлены гаплотипы HLA II класса DRB1*04, DRB1*17, DQA1*0301, DQA1*0501, DQB1*0201, DQB1*0302, являющиеся предикторами развития как СД 1-го типа, так и хронической надпочечниковой недостаточности аутоиммунного генеза. Также выявлен полиморфизм Т/Т гена *PTPN22* и полиморфизм А/А гена *CTLA4*.

Данных о наличии диабетической ретинопатии, нефропатии и полиневропатии не получено. Кардиологом выявлена кардиоваскулярная форма диабетической автономной полиневропатии.

В стационаре проведена коррекция заместительной гормональной терапии надпочечниковой недостаточности. Увеличена суточная доза глюкокортикоидов, а также в утренние и дневные часы проведена замена полусинтетических препаратов глюкокортикоидов кортизоном (Кортизона ацетатом*®) в дозе 25 мг утром и после обеда. В связи с жалобами на утреннюю слабость оставлен преднизолон по 2,5 мг в вечернее время. К терапии добавлены препараты минералокортикоидов - флудрокортизон (Кортинефф*) в дозе 0,1 мг по 1/2 таблетки в сутки.

На фоне данного лечения отмечалась положительная динамика клинических показателей, в том числе нормализация АД, улучшение общего самочувствия и уменьшение слабости.

Доза левотироксина натрия (L-Тироксина*) уменьшена до 37,5 мкг/сут. В отделении проводилась коррекция инсулинотерапии: увеличена доза аналога инсулина длительного действия, проводился подбор дозы инсулина ультракороткого действия. Однако, учитывая вариабельность уровня гликемии в течение суток в сочетании с постоянным приемом глюкокортикоидов, требовался контроль гликемии путем непрерывного мониторинга. В последующем на базе отделения программного обучения и лечения ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в целях оптимизации показателей гликемии пациент переведен на постоянную подкожную инфузию инсулина в базисно-болюсном режиме с помощью индивидуального носимого дозатора с положительной динамикой и стабилизацией суточного профиля.

На основании комбинации эндокринных заболеваний аутоиммунного генеза, характерных для АПС 2-го типа, а также генетического исследования, несмотря на несколько нетипичную картину манифестации заболевания, поставлен следующий клинический диагноз: «АПС 2-го типа: хроническая первичная надпочечниковая недостаточность, медикаментозная субкомпенсация. СД 1-го типа. Первичный гипотиреоз в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита, медикаментозная субкомпенсация. Диабетическая автономная полиневропатия, кар-диоваскулярная форма. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с эзофагитом, обострение. Хронический гастродуоденит, обострение».

Таким образом, недиагностированная надпочечниковая недостаточность может быть причиной тяжелых повторяющихся гипогликемий у пациентов с СД 1-го типа, а прием глюкокортикоидов требует коррекции и более тщательного подбора доз инсулина. Необходима высокая настороженность на наличие скрытой хронической надпочечниковой недостаточности у пациентов с СД 1-го типа, в особенности в сочетании с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы.

Список литературы

1. Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Надпочечниковая недостаточность // РМЖ. 2001. № 24. С. 1088-1109.
2. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 937-943.

3. Ajaz F., Kudva Y.C., Erwin P.J. Residual dysphasia after severe hypoglycemia in a patient with immune-mediated primary adrenal insufficiency and type 1 diabetes mellitus: case report and systematic review of the literature // *Endocr. Pract.* 2007. Vol. 13, N 4. P. 384-388.
4. Beaven D.W., Nelson Don H., Renold A.E., Thorn G.W. Diabetes mellitus and Addison's disease // *N. Engl. J. Med.* 1959. Vol. 261. P. 443-454.
5. Cap J. Hypothyroidism substitution and adrenal insufficiency in diabetic patients // *Vnitr. Lek.* 2009. Vol. 55, N 4. P. 371-374.
6. Driessche A., Eenkhoorn V., Gaal L., Block C. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review // *Neth. J. Med.* 2009. Vol. 67, N 11. P. 376-387.
7. Elbelt U., Hahner S., Altered insulin requirement in patients with type 1 diabetes and primary adrenal insufficiency receiving standard glucocorticoid replacement therapy // *Allolio B Eur. J. Endocrinol.* 2009. Vol. 160, N 6. P. 919-924.
8. Erichsen M., Lovas K., Skinningsrud B., Wolff A. et al. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 94, N 12. P. 4882-4890.
9. Likhari T., Magzoub S., Griffiths M.J., Buch H.N. et al. Screening for Addison's disease in patients with type 1 diabetes mellitus and recurrent hypoglycaemia // *Postgrad. Med. J.* 2007. Vol. 83, N 980. P. 420-421.
10. McAulay V., Frier B.M. Addison's disease in type 1 diabetes presenting with recurrent hypoglycemia // *Postgrad. Med. J.* 2000. Vol. 76, N 894. P. 230-232.
11. Simuncova K., Vondra K. Adrenocortical insufficiency and diabetes mellitus type 1 // *Cas. Lek. Cesk.* 2010. Vol. 149, N 3. P. 120-124.
12. Thomas J.B., Petrovsky N., Ambler G.R. Addison's disease presenting in four adolescents with type 1 diabetes // *Pediatr. Diabetes.* 2004. Vol. 5, N 4. P. 207-211.

Глава 3. ОЖИРЕНИЕ

3.1. ПРЕДИСЛОВИЕ

Е.А. Трошина, Н.В. Мазурина, Е.В. Ершова, О.В. Логвинова

Ожирение является гетерогенным хроническим системным заболеванием, требующим длительного лечения, и одним из пяти основных факторов риска смертности. За последние 30 лет число людей, страдающих ожирением, во всем мире, в том числе в России, возросло более чем вдвое. Такие заболевания, как СД 2-го типа, АГ, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), остеоартрозы, ряд онкологических заболеваний, с одной стороны, являются следствием ожирения, с другой - ожирение само по себе отягощает течение и лечение данных патологий. На лечение ожирения и ассоциированных с ним заболеваний приходится до 70% общих затрат на здравоохранение.

Гетерогенность ожирения требует персонализации подхода к лечению. Важнейшими задачами, наряду со снижением массы тела, являются профилактика развития и прогрессирования заболеваний, ассоциированных с ожирением, коррекция уже имеющихся метаболических нарушений. Именно поэтому при определении тактики лечения должны учитываться не только степень ожирения, но и возраст пациента, его психологические особенности, спектр имеющихся коморбидных и сопутствующих заболеваний, репродуктивная функция, семейный анамнез. Успешным может считаться лечение, если оно приводит к улучшению состояния здоровья пациента в целом.

Многочисленные клинические исследования показали, что снижение массы тела на 5-10% исходной существенно улучшает прогноз для пациента, уменьшая риск развития СД и сердечно-сосудистых заболеваний. Более сложной задачей как для врача, так и для пациента является удержание достигнутого результата и предотвращение рецидивов набора массы тела.

Необходимость в более интенсивном снижении массы тела возникает у пациентов с ИМТ выше 40 кг/м², имеющих тяжелые заболевания, течение и прогноз которых напрямую зависят от ожирения. На фоне традиционной терапии не более 10% больных морбидным ожирением могут достичь желаемого результата лечения. Результаты длительного наблюдения за большими когортами пациентов показывают, что, несмотря на применение различных программ снижения массы тела, не только не происходит снижения, но отмечается ее увеличение. Эта форма заболевания, как правило, резистентна к лечению и требует радикальных вмешательств - бариатрических операций.

Бариатрическая операция не является гарантией устойчивого снижения массы тела и избавления от осложнений морбидного ожирения. Для контроля массы тела, предупреждения дефицита макро- и микро-нутриентов, гиповитаминозов и адекватного мониторинга сопутствующих заболеваний необходимо активное наблюдение пациентов после бариатрических операций. Пациенты, перенесшие бариатрические вмешательства, должны пожизненно находиться под наблюдением полипрофессиональной команды специалистов, имеющих опыт лечения ожирения и последствий бариатрических операций.

Клинические примеры, приведенные в данном разделе, посвящены различным аспектам лечения ожирения, в том числе и особенностям ведения пациентов, перенесших бариатрические операции.

3.2. БЛОК КЛИНИЧЕСКИХ ПРИМЕРОВ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ОЖИРЕНИЕМ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

К.А. Комишлова, Е.А. Трошина

В связи с ростом распространенности среди населения ожирения, метаболического синдрома, СД 2-го типа проблема диагностики и лечения НАЖБП приобретает все большую значимость. Сложность верификации диагноза, поиск достоверных и высокоинформативных маркеров заболевания, новых методов диагностики, отсутствие общепринятых алгоритмов лечения делают актуальным изучение НАЖБП. Современное клиническое значение НАЖБП определяется ее ролью раннего маркера глубоких нарушений липидного и углеводного обмена, развивающихся у больных с ожирением, особенно абдоминальным, метаболическим синдромом, гиперлипидемией и СД 2-го типа.

Учитывая значимость данной проблемы, представляем клинический случай наблюдения и лечения больного ожирением и НАЖБП, ассоциированных с характерным комплексом метаболических нарушений.

НАЖБП - хроническое заболевание, основным признаком которого является накопление жира в гепатоцитах, не связанное со злоупотреблением алкоголем и объединяющее различные клиничко-морфологические изменения в печени, такие как стеатоз, неалкогольный стеатогепатит и фиброз, с возможным исходом в цирроз. НАЖБП тесно ассоциирована с ожирением, особенно абдоминальным, метаболическим синдромом и различными кардиометаболическими маркерами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2-го типа, что, естественно, отражается на заболеваемости, прогнозе и продолжительности жизни больных ожирением. НАЖБП, особенно на стадии стеатоза, характеризуется относительно доброкачественным и медленно прогрессирующим течением, однако неалкогольный стеатогепатит при отсутствии своевременного лечения может прогрессировать и приводить к развитию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. По данным исследований, ожирение, гипертриглицеридемия и инсулинорезистентность являются наиболее значимыми факторами, способствующими развитию НАЖБП и ее прогрессированию. При ожирении распространенность различных клинических форм НАЖБП значительно выше, чем в общей популяции, и колеблется от 75 до 93%.

В связи с высокой распространенностью ожирения, СД 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений особую актуальность в настоящее время приобретают вопросы лечения НАЖБП. В настоящее время не разработано строгих алгоритмов лечения пациентов с НАЖБП. Терапия НАЖБП должна быть направлена в первую очередь на факторы, способствующие ее развитию и прогрессированию, а также коррекцию ассоциированных с ней кардиометаболических нарушений. Учитывая, что ключевым механизмом в развитии НАЖБП и ее осложнений при висцеральном ожирении является инсулинорезистентность, обоснованно применение фармакологических средств, оказывающих положительное воздействие на чувствительность тканей к инсулину - инсулиносенситайзеров. Наиболее изученным из этих препаратов является метформин. Данные некоторых зарубежных и отечественных исследований свидетельствуют о положительном влиянии метформина на течение НАЖБП. Метформин не только напрямую воздействует на инсулинорезистентность, но и дает целый ряд благоприятных метаболических эффектов, оказывая выраженное антиатерогенное, кардиопротективное и противовоспалительное действие. Влияние

метформина на гистологическую картину печени, по данным литературы, неоднозначно. Некоторые исследования показали, что на фоне лечения метформином у больных НАЖБП уменьшается выраженность стеатоза, воспаления и, по некоторым данным, фиброза печени. Согласно результатам метаанализа, проведенного G. Vernon и соавт., метформин не оказывает существенного влияния на гистологическую картину в печени и не рекомендуется в качестве специфической гепатотропной терапии у взрослых пациентов с неалкогольным стеатогепатитом. По рекомендациям Американской ассоциации по изучению болезней печени, терапия метформином снижает инсулинорезистентность и уровень трансаминаз, но не оказывает существенного влияния на улучшение гистологической картины в печени, и в связи с этим не рекомендована для лечения НАЖБП. Таким образом, использование метформина для лечения неалкогольного стеатогепатита в настоящее время рассматривается в

качестве экспериментального. Однако улучшение углеводного обмена у пациентов с НАЖБП является крайне важным компонентом в комплексном лечении данной категории больных, поскольку имеет превентивное значение в отношении развития СД 2-го типа и его осложнений. Более того, в литературе доказано применение метформина для профилактики развития СД 2-го типа у лиц высокого риска, в связи с чем использование метформина у лиц с ожирением и НАЖБП обосновано в целях коррекции имеющихся нарушений углеводного обмена.

Клинический случай

Больной С., 38 лет, с группой ожирения, поступил в отделение терапии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в связи с прогрессирующим нарастанием массы тела.

Жалобы - на прогрессирующую прибавку массы тела.

Из анамнеза заболевания: избыточная масса тела с 18-летнего возраста, в настоящее время максимальная - 105 кг. Периодически пациенту давались общие рекомендации по питанию, которые практически им не выполнялись либо соблюдались короткие промежутки времени и не давали эффекта. В течение последних лет несколько раз фиксировались повышенные значения АД с максимальным увеличением до 160/90 мм рт.ст. Пациент ведет малоподвижный образ жизни. Питание нерегулярное, с частыми перекусами. Нарушений пищевого поведения не выявлено. Алкоголь употребляет редко (не чаще 1 раза в месяц в умеренных количествах).

Наследственность отягощена по ожирению со стороны отца и матери.

Данные клинического обследования: рост - 177 см, масса тела - 105 кг, окружность талии - 114 см, ИМТ - 33,5 кг/м². ПЖК развита избыточно, распределена преимущественно по абдоминальному типу. АД - 160/100 мм рт.ст.; ЧСС - 92 в минуту. Периферических отеков нет, имеются мелкие розовые стрии в области внутренних поверхностей плеч, бедер, на животе. При пальпации - печень не увеличена.

Результаты гормонального исследования: по результатам проведенного исследования был исключен гипотиреоз: уровень ТТГ в сыворотке крови - в пределах референсных значений (3,24 мкЕД/мл). Учитывая наличие ожирения, стрий на теле, АГ, в целях исключения эндогенного гиперкортицизма проведен подавляющий тест с дексаметазоном, который оказался положительным: кортизол на фоне приема 1 мг дексаметазона - 31,4 нмоль/л. Уровень тестостерона и пролактина (ПРЛ) - в норме.

Показатели липидного и углеводного обмена: в биохимическом анализе крови выявлены повышение общего холестерина до 5,92 ммоль/л и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) до 4,08 ммоль/л, снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) до 0,72 ммоль/л и гипертриглицеридемия (уровень триглицеридов - 3,97 ммоль/л). Впервые было выявлено повышение уровня глюкозы плазмы натощак до 6,8 ммоль/л, в связи с чем проведено повторное исследование уровня глюкозы, который составил 6,3 ммоль/л. По результатам перорального глюкозотолерантного теста диагностирована нарушенная толерантность к глюкозе (уровень глюкозы плазмы натощак через 2 ч после приема 75 г водного раствора глюкозы - 9,8 ммоль/л). Инсулин в сыворотке крови натощак - 40,5 ЕД/л (норма - 2,3-26,4 ЕД/л). Рассчитан косвенный показатель инсулинорезистентности - индекс НОМА-IR [по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) x инсулин натощак (ЕД/л) / 22,5) = 12,24, что свидетельствовало о выраженной инсулинорезистентности].

Выявлено повышение печеночных трансаминаз: АЛТ-до 137,5 ЕД/л (2,5 нормы), АСТ - до 71,4 ЕД/л (2,1 нормы) и γ -глутамил-транспептидазы - до 120,8 ЕД/л (2 нормы). Анализы на маркеры гепатитов В и С отрицательные.

Результаты инструментального исследования: ЭКГ - ритм синусовый, ЧСС - 90 в минуту, признаки гипертрофии левого желудочка. АД во время нахождения в стационаре колебалось от 130/70 до 160/100 мм рт.ст. При УЗИ печени выявлена гепатомегалия [правая

доля - 14 см (норма - до 12 см), левая доля - 7,8 см (норма - до 6 см)], структура однородная, эхогенность равномерно повышена, звукопроводимость снижена, без дополнительных объемных образований, вну-трипеченочные протоки не расширены, холедох не расширен, воротная вена не расширена, желчный пузырь перегнут, стенки не утолщены, конкрементов нет. Заключение: эхографические признаки гепатомега-лии, стеатоза печени.

Учитывая наличие жирового гепатоза по данным УЗИ, выраженность синдрома цитолиза, заподозрен неалкогольный стеатогепатит, в связи с чем проведена консультация гепатолога. В целях диагностики НАЖБП, ее стадии и выраженности стеатогепатита пациенту проведена чрескожная пункционная биопсия печени под ультразвуковым контролем.

Пункционная биопсия печени является в настоящее время «золотым стандартом» диагностики НАЖБП, поскольку позволяет объективно диагностировать форму НАЖБП, оценить степень активности неалкогольного стеатогепатита, стадию фиброза и прогнозировать течение заболевания. Визуальные методы диагностики НАЖБП, такие как УЗИ, КТ или МРТ печени, обладают определенной диагностической информативностью в качественном определении стеатоза, однако ни один из этих методов не позволяет достоверно определить стадию процесса, выявить стеатогепатит и определить степень его активности. По данным исследований, практическая значимость диагностики до проведения биопсии с использованием неинвазивных методов составляет всего 50%. Биопсия печени сопровождается относительно малым риском развития осложнений (0,06-0,32%) и проводится в амбулаторных условиях.

Заключение гепатобиопсии (комплексная оценка морфологических изменений в печени при НАЖБП включала оценку выраженности стеа-тоза, внутридольковой воспалительной инфильтрации, баллонной дистрофии гепатоцитов и фиброзных изменений): распространенная крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов (до 33%); портальные тракты расширены за счет фиброза и умеренно выраженной воспалительной инфильтрации, частично разрушающей пограничную пластинку; в дольках - слабовыраженная инфильтрация; индекс гистологической активности по шкале Knodell - 8 баллов; индекс гистологической активности по шкале Brunt - стеатоз до 33%, баллонная дистрофия гепатоцитов минимальная, воспаление - умеренно выраженное, фиброз - слабовыраженный; индекс фиброза по Knodell - 1 балл, Ishak - 1 балл. Таким образом, данные изменения соответству-

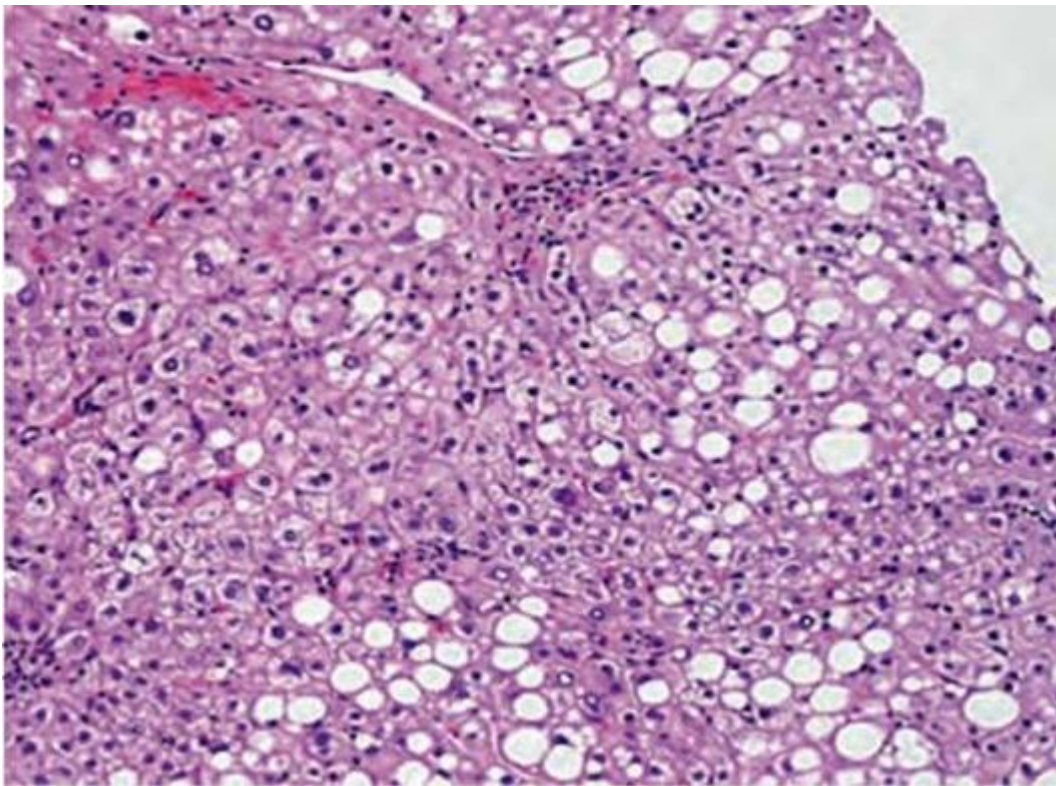


Рис. 3.1. Гистологическая картина неалкогольного стеатогепатита умеренной степени активности

ют неалкогольному стеатогепатиту умеренной степени активности (рис. 3.1).

На основании данных клинических, лабораторных, инструментальных и гистологических исследований пациенту поставлен клинический диагноз: «Экзогенно-конституциональное ожирение I степени (ИМТ - 33,5 кг/м²). Нарушенная толерантность к глюкозе. АГ II степени, риск III, дислипидемия 2b. Неалкогольный стеатогепатит умеренной степени активности».

Лечение. Поскольку ожирение является наиболее значимым фактором, способствующим развитию НАЖБП, в первую очередь терапевтические мероприятия были направлены на снижение массы тела. Доказано, что снижение массы тела и особенно массы висцерального жира оказывает благоприятное воздействие на большинство метаболических нарушений, ассоциированных с ожирением. Основу лечения пациентов с ожирением и НАЖБП составляют немедикаментозные методы: сбалансированное антиатерогенное питание с ограничением жиров до 25-30% суточной калорийности, гипокалорийное (с умеренным дефицитом калорийности суточного рациона - 500-600 ккал) - на этапе снижения массы тела и эукалорийное - на этапе его поддержания, а также увеличение физической активности. Физическая активность также является обязательной составляющей лечения. По данным исследований, при сочетании физических нагрузок с рациональным питанием наиболее значительно улучшаются показатели биохимических данных и гистологических изменений при НАЖБП.

Проанализирован дневник питания пациента, заполненный в течение 7 дней. Подсчет калорийности потребляемой пищи показал, что исходная калорийность суточного рациона составляет 3500-4500 ккал, в отдельные дни превышает 4500 ккал, доля жиров составляет 45-50% суточной калорийности. Пациент прошел мотивационное обучение по структурированной программе для больных ожирением. Было разработано индивидуальное дробное антиатерогенное питание с исключением легкоусвояемых углеводов, с постепенным (не более 500 ккал) снижением калорийности в индивидуальном режиме. В течение 4 мес была достигнута целевая калорийность рациона 2800 ккал с содержанием жира 30% суточной калорийности. Пациент постоянно вел дневник питания. В течение первых 3 мес каждые 2 нед

проводились беседы по питанию и анализ дневника питания. Также пациент расширил уровень физической активности - ежедневно занимался на беговой дорожке по 30-40 мин.

Большое значение в лечении больных с ожирением и НАЖБП придается коррекции ассоциированных с ними метаболических нарушений, являющихся факторами риска сердечно-сосудистых осложнений и СД 2-го типа.

Учитывая повышение АД у пациента, начата антигипертензивная терапия периндоприлом по 4 мг и индапамидом по 1,25 мг/сут под динамическим контролем за уровнем АД и пульса.

В целях коррекции впервые выявленных нарушений липидного обмена пациенту рекомендована гипополипидемическая диета с последующим динамическим контролем показателей липидного спектра крови и решением вопроса о необходимости назначения гипополипидемических препаратов.

В целях коррекции выявленных нарушений углеводного обмена (нарушенной толерантности к глюкозе, инсулинорезистентности) и профилактики развития СД 2-го типа была назначена терапия препаратами метформина, воздействующими на чувствительность периферических тканей к инсулину, с постепенной титрацией дозы с 500 до 2000 мг/сут.

При назначении метформина часто существуют опасения, связанные с повышением уровней печеночных трансаминаз на фоне лечения, однако в исследованиях показано отсутствие влияния метформина на их уровень, более того, трансаминазы нормализуются более чем у 50% пациентов, получающих метформин в течение года. При значимом повышении трансаминаз (более 2-2,5 норм) дополнительно можно назначать терапию препаратами урсодезоксихолевой кислоты.

Учитывая выраженное повышение аминотрансфераз печени у данного пациента, свидетельствующее о синдроме цитолиза на фоне неалкогольного стеатогепатита, временно была назначена терапия препаратами

урсодезоксихолевой кислоты, обладающими противовоспалительным, антиоксидантным, антиапоптотическим и антифибротическим действием, в суточной дозе 1000 мг/сут под контролем уровня аминотрансфераз через 4 нед.

Динамический контроль. За первый месяц лечения масса тела снизилась на 4 кг, уменьшилась окружность талии на 3 см, стабилизировалось АД в пределах целевых значений (130-120/85 мм рт.ст.). Через 1 мес проведен повторный биохимический анализ крови, по данным которого отмечалось выраженное снижение уровней печеночных трансаминаз: АСТ - 52,0 ЕД/л, АЛТ - 38,0 ЕД/л, γ -глутамил-транспептидазы - 90 ЕД/л.

Через 6 мес масса тела снизилась на 18 кг. Уровень общего холестерина - 5 ммоль/л, холестерина ЛПВП - 0,9 ммоль/л, холестерина ЛПНП - 3,2 ммоль/л, триглицеридов - 1,9 ммоль/л. Исследованы показатели углеводного обмена на фоне отмены метформина на 7 дней: уровень глюкозы плазмы крови натощак - 5,2 ммоль/л, на фоне 120 мин орального глюкозотолерантного теста - 7,0 ммоль/л. АСТ - 32,0 ЕД/л, АЛТ - 48,0 ЕД/л, γ -глутамилтранспептидаза - 40 ЕД/л.

Заключение

Приведенный клинический случай отражает характерный спектр ассоциированных с ожирением и НАЖБП метаболических осложнений (нарушенная толерантность к глюкозе, АГ, дислипидемия), что объективно указывает на важность ранней диагностики НАЖБП у больных ожирением и проведения терапевтических мероприятий, направленных на предотвращение прогрессирования заболевания и, таким образом, развития нарушений углеводного и липидного обмена. Клинический пример наглядно демонстрирует, что комбинированная терапия, включающая модификацию образа жизни и прием метформина, у

пациентов с ожирением и НАЖБП является безопасной и эффективной, приводит к значимому снижению массы тела и позволяет воздействовать на важнейшие звенья патогенеза НАЖБП - инсулинорезистентность и висцеральное ожирение, а также способствует значимому улучшению параметров липидного, углеводного обмена и уровня трансаминаз.

Список литературы

1. Adams L., Angulo P. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease // Postgrad. Med. J. 2006. Vol. 82. P. 315-322.
2. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association // Am. J. Gastroenterol. 2012. Vol. 107. P. 811-826.
3. Dowman J.K., Tomlinson J.W., Newsome P.N. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease // QJM. 2010. Vol. 103, N 2. P. 71-83.
4. Festi D., Colecchia A., Sacco T., Bondi M. et al. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance // Obes. Rev. 2004. Vol. 5, N 1. P. 27-42.
5. Targher G. et al. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 363, N 14. P. 1341-1345.
6. Kleiner D.E., Brunt E.M., Van Natta M., Behling C. et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease // Hepatology. 2005. Vol. 41, N 6. P. 1313-1321.
7. Lazo M., Clark J. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective // Semin. Liver Dis. 2008. Vol. 28, N 4. P. 339-350.
8. Marchesini G., Bianchi G., Tomassetti S., Zoli M. et al. Metformin in nonalcoholic steatohepatitis // Lancet. 2001. Vol. 358, N 9285. P. 893-894.
9. Misra V.L., Khashab M., Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk // Curr. Gastroenterol. Rep. 2009. Vol. 11. P. 50-55.
10. Musso G., Gambino R., Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update // Obes. Rev. 2010. Vol. 11, N 6. P. 430-445.
11. Nair S., Diehl A., Wiseman M. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial // Aliment. Pharmacol. Ther. 2004. Vol. 20. P. 23-28.
12. Stefan N., Kantartzis K., Haring H. Causes and metabolic consequences of fatty liver // Endocr. Rev. 2008. Vol. 29, N 7. P. 939-960.
13. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults // Aliment. Pharmacol. Ther. 2011. Vol. 34. P. 274-285.

МОРБИДНОЕ ОЖИРЕНИЕ: ВОЗМОЖНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ

Е.В. Ершова, Е.А. Трошина, О.С. Федорова, С.А. Бутрова

Считается, что никакой другой болезнью люди не страдают так часто, как ожирением. На самом деле распространенность ожирения и связанного с ним СД 2-го типа приобретает характер эпидемии. Однако ни для кого не секрет, что эффективность консервативных мероприятий по снижению массы тела низкая, особенно у пациентов с выраженными морбидными формами, тем более при наличии сопряженных с ожирением заболеваний. Однако из каждого правила есть исключение, которое в данном конкретном случае

подтверждает основную мысль: «Усердие и труд все перетрут». Представляем клинический случай успешного похудения пациента с выраженным ожирением.

Введение

По опубликованным в 2009 г. сведениям Всемирной организации здравоохранения (International Obesity Task Force, Collated data), около 2,1 млрд человек на планете имеют избыточную массу тела или ожирение. В России, по данным Минздравсоцразвития, свыше 60% взрослого населения страдают от избыточной массы тела, около 26% имеют ожирение. У 6-8% взрослых людей ожирение принимает тяжелые (морбидные) формы, когда ИМТ превышает 40 кг/м². По данным, представленным на Европейской конференции Всемирной организации здравоохранения по ожирению в 2006 г., каждый пятый взрослый житель и каждый седьмой подросток страдает морбидным ожирением. По статистике IASO (2000), в Российской популяции в возрастной группе 19-55 лет избыточная масса тела встречается у 27,4% женщин и 30,7% мужчин, ожирение - у 21,6% женщин и у 10,3% мужчин, морбидное ожирение - у 2-4% взрослого населения.

Высокую медико-социальную значимость проблемы ожирения определяет не только его распространенность, но и высокая частота сопутствующих заболеваний (СД 2-го типа, АГ, дислипидемии, неалкогольного стеатоза печени, некоторых видов злокачественных опухолей, синдрома обструктивного ночного апноэ, желчнокаменной болезни, поражений опорно-двигательного аппарата, нарушений менструального цикла, эректильной дисфункции). Установлено, что при морбидном ожирении смертность в возрастной группе 35-45 лет в 6 раз, а в возрастной группе 25-30 лет - в 12 раз превышает таковую у их сверстников с нормальной массой тела.

Масштабы эпидемии приняла и распространенность СД 2-го типа, который напрямую ассоциируется с ожирением: около 90% больных СД 2-го типа имеют избыточную массу тела или ожирение. Ожирение является важнейшим среди основных факторов риска развития СД 2-го типа. По оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время в мире насчитывается 285 млн больных СД, в России на 01.01.2010 зарегистрировано 3 121 318 больных, из них 2 823 524 - больные СД 2-го типа.

По данным the Diabetes Prevention Trial and the Finnish Prevention Study, более 95% пациентов не могут достичь и потом удержать клинически значимого снижения массы тела. При морбидном ожирении эффективность консервативной терапии составляет всего 5-10%. Для остальных больных эффективным методом лечения морбидного ожирения является хирургический.

Хирургическое лечение показано при морбидном ожирении и неэффективности ранее проводимых консервативных мероприятий при наличии следующих критериев:

- ИМТ более 40 кг/м² (независимо от наличия сопутствующих заболеваний);
- ИМТ более 35 кг/м² и наличие тяжелых заболеваний, на течение которых можно воздействовать путем снижения массы тела.

Большинство пациентов, страдающих сверхожирением (ИМТ более 50 кг/м²), при наличии у них факторов высокого хирургического и анестезиологического риска нуждаются в предоперационной подготовке в целях снижения массы тела, коррекции вентиляционных, гемодинамических и метаболических нарушений. Решение этих вопросов входит в задачу консервативного лечения.

Как известно, риск развития сопутствующих ожирению заболеваний повышается по мере увеличения ИМТ и ассоциируется преимущественно с абдоминально-висцеральным типом ожирения, который является независимым от степени ожирения фактором риска развития СД 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Именно поэтому центральное место в

комплексном лечении ожирения, в том числе морбидного, должны занимать мероприятия, направленные на уменьшение массы абдоминально-висцерального жира и связанных с ним факторов риска.

В основе лечения ожирения лежит изменение стереотипа питания в сочетании с увеличением физической активности. Однако далеко не всем пациентам удается изменить годами сложившиеся, прочно укоренившиеся привычки в питании и образе жизни, достичь положительных результатов лечения. Этим и продиктована необходимость включения фармакопрепаратов в комплексное лечение ожирения. В настоящее время препаратом выбора в лечении больных морбидным ожирением является орлистат (Ксеникал*, фирма Hoffmann-La Roche Ltd, Швейцария) - препарат периферического действия, оказывающий терапевтическое воздействие в пределах желудочно-кишечного тракта и не дающий системных эффектов. Орлистат является ингибитором желудочно-кишечных липаз: ковалентно связываясь с активным центром фермента и инактивируя его, он препятствует расщеплению и последующему всасыванию около 30% жиров, поступающих с пищей. Одновременно орлистат снижает концентрацию свободных жирных кислот и моноглицеридов в просвете кишечника, что снижает растворимость и последующее всасывание холестерина, способствуя снижению гиперхолестеринемии.

В качестве примера эффективного лечения пациента с морбидным ожирением приводим клиническое наблюдение.

Пациент Д., 39 лет, с группой ожирения, поступил в отделение терапии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с жалобами на избыточную массу тела, одышку в покое и при физической нагрузке, храп во сне, беспокойный сон, дневную сонливость, распространенные гнойничковые высыпания на коже, учащенное мочеиспускание, жажду, периодически сухость во рту, отеки ног и передней брюшной стенки, снижение работоспособности.

Из анамнеза: родился с массой тела 5,7 кг. Масса тела нарастала постепенно. Минимальная масса тела после 18 лет - 130 кг, максимальная - 270 кг. Аппетит повышен, гиперфагической реакции на стресс не отмечает. Анализ дневника питания показал высокую суточную калорийность (до 4000 ккал) с содержанием жиров до 70%, прием пищи 1 раз в сутки - преимущественно вечером. Физические нагрузки минимальные. После перенесенной острой респираторной вирусной инфекции с трахеитом отметил быстро прогрессирующее нарастание массы тела (30 кг за 2-3 мес), усугубление одышки, усиление отеков ног и передней брюшной стенки. Кроме того, пациент отмечает эпизодическое повышение АД с 18 лет (показатели не помнит, не обследовался, терапии не получал).

При осмотре: рост - 1,8 м, масса тела - 270 кг, ИМТ - 83,3 кг/м², гинекомастия, ярко-розовые стрии на боковых поверхностях живота, гиперпигментация и сухость кожных складок (в области локтевых и межфаланговых суставов), распространенный фурункулез кожи, не-вус размером 5×8 см под правым локтевым суставом, признаки недостаточности кровообращения (одышка в покое, частота дыхательных движений - 22 в минуту, выраженный отек передней брюшной стенки, ног и мошонки), акроцианоз. При поступлении: АД - 230/130 мм рт.ст.,

ЧСС - 92 в минуту.

На ЭКГ - низкий, не нарастающий вольтаж зубцов R в V₁-V₄ отведениях, что может быть обусловлено конституциональными особенностями и расширением полостей сердца. На рентгенограмме грудной клетки - эмфизема легких, корни расширены, особенно правый, легочная гипертензия, умеренные застойные явления, сердце с увеличенным левым желудочком, немного увеличенным правым желудочком, аорта расширена. Учитывая выраженное ожирение пациента, выполнение эхокардиографии технически было невозможно.

В ходе обследования выявлено неоднократное повышение гликемии натощак до 9-10 ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина -

9,2%, на основании чего был диагностирован впервые выявленный СД. Данных о наличии диабетической ретино- и нефропатии не получено. В сыворотке крови был выявлен высокий уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) - 40,5 ЕД/л (при норме 2,3-26,4 ЕД/л) и С-пептида - 7,6 нг/мл (1,1-4,4), индекс НОМА - 15,3 (в норме - менее 2,77), индекс Caro - 0,21 (в норме - более 0,33), что свидетельствовало о выраженной инсулинорезистентности.

На фоне постепенного уменьшения калорийности питания, исключения легкоусвояемых углеводов, алкоголя и ограничения жиров достигнуты целевые показатели гликемии (натошак - 5,5-6,2 ммоль/л, в течение суток - до 6,7 ммоль/л), что сопровождалось исчезновением жажды и сухости во рту, постепенным заживлением гнойничковых высыпаний.

В биохимическом анализе крови - гиперурикемия до 536 мкмоль/л (при норме 202-420 мкмоль/л), что потребовало назначения диеты с ограничением продуктов, богатых пуриновыми основаниями.

Для лечения хронической сердечной недостаточности проведена внутривенная терапия фуросемидом (Лазиксом*) в дозе 60 мг/сут, в дальнейшем фуросемидом в дозе 40-80 мг/сут в сочетании с энокса-парином натрия (Клексаном*) по 0,8 мг/сут и эпросартаном (Тевете-ном*) по 300 мг/сут. На фоне мочегонной терапии, а также за счет внесения корректив в рацион питания за время пребывания пациента в стационаре (15 дней) отмечена отчетливая положительная динамика в виде снижения массы тела на 30 кг (преимущественно в результате положительного диуреза), значительного уменьшения отечности передней брюшной стенки, мошонки, нижних конечностей, исчезновения одышки в покое, снижения АД до 115-145/80-100 мм рт.ст. и улучшения качества ночного сна.

В гормональных анализах крови - повышение уровня АКТГ с нарушением ритма его суточной секреции: 70,9 пг/мл в 8:00 (при норме 7-66 пг/мл) и 70,7 пг/мл в 23:00 (при норме 0-30 пг/мл) при нормальном уровне кортизола в крови (346 нмоль/л в 8:00 и 193 нмоль/л в 23:00). Для исключения синдрома гиперкортицизма был определен уровень свободного кортизола в суточной моче (в пределах нормы). Кортизол на фоне ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона снизился до 105 нмоль/л, то есть на 70% исходного уровня, что позволило исключить гиперкортицизм. При этом уровень свободного кортизола в слюне был повышен до 37,6 нмоль/л в 8:00 (при норме 6,8-25,9 нмоль/л) и до 53,2 нмоль/л в 23:00 (при норме 0,6-3,3 нмоль/л).

С одной стороны, наличие четкой взаимосвязи между уровнем кортизола крови и ожирением не подтверждается. В то же время ряд исследований демонстрирует положительную корреляцию уровня кортизола и степени ожирения.

В связи с изменениями на боковой рентгенограмме черепа (частично гипоплазированное турецкое седло, частичное эндоселлярное обызвествление в передней трети, выраженное повышение внутричерепного давления, расширение костных диплоических каналов) выполнена МСКТ головного мозга с контрастным усилением и выявлена микроаденома гипофиза размером 3,6x4,1 мм. Однако, учитывая тяжесть состояния пациента, дальнейшая верификация диагноза в виде селективного забора крови из нижних каменистых синусов представлялась нецелесообразной.

Выраженное ожирение с детства, наличие гиперпигментации и не-вуса большого размера стали основанием для исключения генетической мутации как причины ожирения.

Из известных на сегодняшний день моногенных форм ожирения большинство связано с нарушениями лептин-меланокортинового пути регуляции массы тела. Соответственно, мутации генов, нарушающие синтез любого из компонентов лептин-меланокортинового пути, могут приводить к развитию стойкого морбидного ожирения на фоне полифагии. Морбидное ожирение, прогрессирующее с раннего детства, - наиболее общий признак всех моногенных форм, подтверждающий центральную роль этих генов в регуляции массы тела. У человека описаны мутации генов лептина (*LEP*, 7q31.3), рецептора лептина (*LEPR*, 1p31-p32),

проопиомеланокортина (POMC, 2p23.3), рецепторов мела-нокортинов 3-го и 4-го типа (MC3R и MC4R, 18q22).

Как известно, лептин является первым из открытых гормонов, который участвует в регуляции массы тела у человека. Из группы мелано-кортинов лучше других изучен α -меланоцитстимулирующий гормон. Это фрагмент более крупной молекулы проопиомеланокортина, вырабатываемого в передней доле гипофиза, который также является предшественником АКТГ. Меланоцитстимулирующий гормон участвует в регуляции пигментации кожи, действуя через рецепторы меланокортинов, при стимуляции MC3R и MC4R происходит подавление потребления пищи. Значение MC4R для регуляции массы тела было показано в исследованиях на трансгенных мышах, у которых этот рецептор не синтезируется и развивается ожирение с инсулинорезистентностью.

Однако у данного пациента мутаций генов MC3R и MC4R выявлено не было, а высокий уровень лептина (86,0 нг/мл при норме у мужчин

0,5-15,0 нг/мл) исключал мутацию гена лептина. Таким образом, были исключены моногенные формы ожирения, связанные с мутацией генов лептина (LEP, 7q31.3) и рецепторов меланокортинов 3-го и 4-го типа (MC3R и MC4R, 18q22).

Таким образом, на основании жалоб больного, данных анамнеза, осмотра и лабораторно-инструментального исследования был поставлен диагноз: «Морбидное ожирение. Впервые выявленный СД 2-го типа, декомпенсация. Артериальная гипертензия III степени, III степени, риск IV. Дилатационная кардиомиопатия. Недостаточность кровообращения III функционального класса. Микроаденома гипофиза, гормонально-неактивная».

Пациенту было рекомендовано соблюдать принципы рационального сбалансированного питания с ограничением калорийности суточного рациона до 2900 ккал/сут, уменьшением потребления жиров до 80 г/сут, исключением легкоусвояемых углеводов, алкоголя и продуктов, богатых пуриновыми основаниями; орлистат по 120 мг с приемом пищи, содержащей жиры, но не более 3 раза в сутки; эпросартан по 300 мг/сут; фуросемид по 40 мг утром натощак.

В связи с выраженной дыхательной недостаточностью назначение пациенту метформина представлялось нецелесообразным.

Через 3 мес на фоне соблюдения вышеперечисленных рекомендаций и постоянного амбулаторного наблюдения (контроль массы тела, диуреза, гликемии, АД, ЧСС и дневника питания) отмечена выраженная положительная динамика. Масса тела пациента уменьшилась на 62 кг (на 23% исходной массы тела) и составила 208 кг, ИМТ - 66 кг/м². Этот результат был достигнут благодаря положительному диурезу на фоне мочегонной терапии и уменьшению калорийности питания от 4000 ккал/сут исходно до 2900 ккал/сут. Снижение массы тела сопровождалось выраженным улучшением общего самочувствия, исчезновением одышки в покое, повышением толерантности к физическим нагрузкам, отчетливым уменьшением отеков ног и исчезновением отека передней брюшной стенки и мошонки, элиминацией гнойничковых высыпаний на коже, улучшением качества ночного сна, уменьшением дневной сонливости, исчезновением жажды и сухости во рту, снижением АД до 130-150/80-90 мм рт.ст.

Через 6 мес снижение массы тела на 80 кг (рис. 3.2) сопровождалось нормализацией гликемии натощак и постпрандиально, показателей липидного спектра крови, снижением гликированного гемоглобина с 9,2% (исходно) до 6,4% (на 2,8%) и мочевой кислоты до 514 мкмоль/л.



Рис. 3.2. Внешний вид пациента на момент обращения (слева) и после снижения массы тела на 80 кг через 6 мес (справа)

Таким образом, проведенное первым этапом консервативное лечение морбидного ожирения привело к значительному снижению массы тела пациента, что способствовало компенсации сопутствующих ему заболеваний (артериальной гипертензии, впервые выявленного СД 2-го типа, сердечной недостаточности), уменьшению общехирургического и анестезиологического риска и сделало возможным проведение второго этапа лечения - оперативного.

Данный клинический случай представляет интерес в связи с тем, что лечение морбидного ожирения зачастую представляет собой сложную для курации проблему из-за большого избытка жировой массы, наличия, как правило, в анамнезе многочисленных попыток по снижению массы тела (эффективность которых снижается от случая к случаю), а также наличия патогенетически связанных с ожирением заболеваний (СД 2-го типа, артериальной гипертензии), каждое из которых затрудняет потерю массы тела. В то же время успешное снижение массы тела у пациента с выраженным ожирением еще раз подтверждает, что четкое выполнение врачебных рекомендаций по питанию, расширению физической активности и приему соответствующей терапии гарантированно позволяет каждому пациенту добиться удовлетворительных результатов.

Список литературы

1. Buchwald Европейская Конференция ВОЗ по ожирению. - Стамбул (Турция), 2006 г.

2. Ожирение. Этиология, патогенез, клинические аспекты (руководство для врачей) / под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. - МИА, Москва, 2004.
3. Drenick E.J., Bale G.S., Seltzer F. et al. Excessive mortality and causes of death in morbidly obese men // JAMA. - 1980. - Vol. 243. - P. 443-5.
4. Hill J., Wyatt H., Reed G. et al. Obesity and environment: where do we go from here? // Science. - 2003. - Vol. 299. - P. 853-5.
5. Дедов И.И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (пленарная лекция) // Сахарный диабет. - 2010. - № 3. - Vol. 48. - P. 6-13.
6. Appolinario J.C., Bacaltchuk J., Sichieri R. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sibutramine in the treatment of binge-eating disorder // Archives of General Psychiatry. - 2003. - Vol. 60. - P. 1109-16.
7. Powers P.S. Treatment of obesity: drugs and surgery. In: Powers P.S. Obesity: the regulation of weight / Baltimore: Williams & Willkins. - 1980. - P. 325-38.
8. Powers P.S. Conservative treatment for morbid obesity. In: Deitel M. Surgery for the morbidly obese patient / Philadelphia - London. - 1989. - P. 27-37.
9. Яшков Ю.И. Хирургия ожирения: современное состояние и перспективы // Ожирение и метаболизм. - 2005. - № 2. - P. 11-16.
10. N. Consensus Conference Statement «Bariatric surgery for morbid obesity: Health implications for patients, health professionals, and third-party payers» // Surgery for obesity and related diseases (SOARD). - 2005. - № 1. - P. 371-81.
11. Fried M., Hainer V., Basdevant A. et al. Interdisciplinary European Guidelines for Surgery for Severe (Morbid) Obesity // Obesity Surgery. - 2007. - № 17. - P. 260-70.
12. Петеркова В.А., Васюкова О.В. Редкие формы ожирения // Лечащий врач. - 2008. - № 3. - P. 29-32.

КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ ОЖИРЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕПАРАТА ЛИРАГЛУТИД В СУТОЧНОЙ ДОЗЕ 3,0 МГ

О.В. Логвинова, Н.В. Мазурина, Е.А. Трошина, К.А. Комшилова

В основе терапии ожирения любой степени лежат коррекция рациона питания, модификация физической активности пациента и поведенческая терапия. Однако вышеперечисленных методов не всегда достаточно для изменения стереотипа питания, коррекции имеющихся нарушений в пищевом поведении, достижения клинически значимого снижения массы тела и удержания полученного результата. Все это диктует необходимость применения фармакотерапии ожирения. К сожалению, в настоящее время выбор препаратов для терапии данного заболевания невелик, кроме того, имеющиеся у пациента сопутствующие заболевания могут являться противопоказаниями к назначению конкретного препарата и ограничивать выбор медикаментозной терапии. В 2016 г. в Российской Федерации был зарегистрирован новый препарат для лечения ожирения - лираглутид в суточной дозе 3,0 мг. Ниже приводится клиническое наблюдение пациента с ожирением, получавшего терапию данным препаратом.

Ожирение - одно из самых распространенных метаболических заболеваний в мире [1]. Задачами, на которые направлена фармакотерапия ожирения, являются достижение клинически значимого снижения массы тела (не менее 5% исходной массы тела), коррекция сопутствующих метаболических нарушений, повышение приверженности больных терапии, а также, учитывая хронический характер течения ожирения, предотвращение рецидивов заболевания. В Российской Федерации в настоящее время зарегистрировано 3 препарата для

лечения ожирения: ингибитор желудочно-кишечных липаз орлистат, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина сибутрамин и агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1) лираглутид в дозе 3 мг.

Лираглутид на 97% гомологичен аминокислотной последовательности эндогенного человеческого ГПП-1, который является физиологическим регулятором аппетита и потребления пищи. В отличие от эндогенного ГПП-1, период полураспада которого составляет 1-2 мин, лираглутид устойчив к воздействию ферментов, вызывающих деградацию ГПП-1: его период полувыведения после подкожной инъекции равен 13 ч, что позволяет использовать препарат 1 раз в сутки. В ряде исследований продемонстрировано, что у человека ГПП-1 модулирует работу нейронных путей, участвующих в энергетическом гомеостазе, таким образом, являясь не только инкретином, но и ней-ропептидом [2, 3]. В исследованиях на животных ГПП-1 напрямую стимулировал ПОМК/КАРТ-нейроны и косвенно через ГАМК-зависимую сигнализацию ингибировал активность нейронов, экспрессирующих нейропептид Y и агутиподобный белок. Эти данные могут свидетельствовать о том, что рецепторы ГПП-1 на ПОМК/КАРТ-нейронах имеют значение для снижения массы тела, индуцируемого лираглутидом [4].

Путем иммуногистохимического анализа O. Farr и соавт. идентифицировали рецепторы ГПП-1 в ядрах гипоталамуса, продолговатом мозге, области самого заднего поля ромбовидной ямки и теменной коры головного мозга человека. Задняя теменная кора получает информацию от трех сенсорных систем, которые играют роль в определении положения тела и объектов в пространстве: зрительной, слуховой и соматосенсорной, и может быть активирована с помощью важных или очень желаемых стимулов, например, таких как вкусная пища. При проведении функциональной магнитно-резонансной томографии и последующем анализе результатов у пациентов, получающих лечение агонистом рецепторов ГПП-1 лираглутидом, отмечено снижение активации теменной коры в ответ на изображения наиболее привлекательной пищи [5]. Кроме того, лираглутид регулирует аппетит путем замедления опорожнения желудка, таким образом усиливая чувство его наполнения. На фоне терапии лираглутидом уменьшение массы тела происходит преимущественно за счет снижения массы жировой ткани, что достигается благодаря уменьшению потребления пищи. При этом лираглутид не увеличивает 24-часовой расход энергии [4]. Также лираглутид в суточной дозе 3,0 мг способствует улучшению показателей углеводного обмена (ранее лираглутид в суточной дозе 1,2 и 1,8 мг (препарат Виктоза) был зарегистрирован в 2009 г. в Европе для лечения СД 2 типа), что достигается путем стимуляции секреции инсулина и снижения повышенной секреции глюкагона глюкозозависимым образом [6].

В долгосрочных клинических исследованиях применение 3,0 мг лираглутида в сутки у пациентов с избыточной массой тела или ожирением в сочетании с низкокалорийной диетой и усиленной физической активностью приводило к значительному снижению массы тела [7, 8]. Так,

по данным Xavier Pi-Sunyer и соавт., в 56-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 3731 пациента с ожирением или избыточной массой тела в сочетании с дислипидемией и/или артериальной гипертонией без СД 2 типа, на 56-й неделе

среднее снижение массы тела в группе, получающей лираглутид 3 мг, составило $8,4 \pm 7,3$ кг, в группе плацебо - $2,8 \pm 6,5$ кг. В общей сложности 63,2% пациентов в группе лираглутида 3 мг по сравнению с 27,1% в группе плацебо потеряли более 5% исходной массы тела, 33,1% против 10,6% - более 10% исходной массы тела, 14,4% против 3,5% - более 15% исходной массы тела [9]. Далее представлено клиническое наблюдение пациента с первичным ожирением, получавшего терапию лираглутидом в суточной дозе 3,0 мг.

Пациент М., 44 лет, обратился в клинко-диагностическое отделение ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с жалобами на избыточную массу тела, повышенный аппетит, тягу к углеводам во второй половине дня и ночные часы.

Из анамнеза известно, что увеличение массы тела отметил около 10 лет назад, оно имело постепенный прогрессирующий характер. Минимальная масса тела с 18-летнего возраста - 75 кг, максимальная - на данный момент - 109 кг. В анамнезе были попытки снижения веса путем соблюдения низкокалорийных диет с положительным эффектом - минус 10 кг за 6 месяцев, однако далее пациент прекращал соблюдать ограничения по калорийности и количеству жиров в рационе, в связи с чем удерживать достигнутый результат не удавалось. Впоследствии имел место обратный набор веса на фоне восстановления привычного рациона и режима питания. Два года назад эндокринологом по месту жительства был назначен сибутрамин* ® в дозе 10 мг в сутки, на фоне приема которого в течение первого месяца отмечено снижение массы тела на 2,5 кг, однако при визите к эндокринологу через 1 мес от начала терапии дважды при повторном измерении было зарегистрировано повышение артериального давления (АД) до значений 145/95 мм рт. ст., в связи с чем препарат был отменен. Из наследственного анамнеза известно, что у матери и бабушки имелось ожирение, у отца - гипертоническая болезнь. На момент консультации пациент не принимал никаких лекарственных препаратов и биологически активных добавок.

При опросе выяснено, что физическая активность снижена, режим питания: 3 основных приема пищи и 1-2 дополнительных в вечернее время, преимущественно состоящих из быстро усваиваемых углеводов. Последний прием пищи - в 23-24 ч; пищевые пристрастия - сладости, сладкие газированные напитки. Суточная калорийность рациона - 3200 ккал.

При осмотре пациент повышенного питания, ПЖК распределена преимущественно по абдоминальному типу. На коже живота бледно-

розовые стрии. Рост - 176 см, масса тела - 109 кг, ИМТ - $35,27$ кг/м², что соответствовало ожирению 2-й степени. Окружность талии была равна 104 см, что подтверждало наличие висцерального ожирения. АД 130/80 мм рт. ст., пульс ритмичный с частотой 80 ударов в минуту, при аускультации тоны сердца приглушены, ритмичны, патологические шумы не выслушиваются. При аускультации легких - дыхание везикулярное. Щитовидная железа расположена в типичном месте, при пальпации не увеличена, безболезненная, плотной консистенции, однородной структуры, пальпаторно узловые образования не определялись.

По данным лабораторного обследования: в общем анализе крови клинически значимых изменений не было, в биохимическом анализе крови: уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), мочевины, креатинина, общего билирубина, натрия, калия и общего кальция - в пределах референсного диапазона. Нарушений углеводного обмена в ходе обследования не выявлено: уровень глюкозы венозной плазмы натощак составлял 5,54 ммоль/л (норма-3,1-6,1 ммоль/л), гликированного гемоглобина - 5,4% (норма -

4,8-6,0%), уровень глюкозы на 120-й минуте перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) с 75 г безводной глюкозы - 7,0 ммоль/л. Отмечалось незначительное повышение уровня общего холестерина до 5,35 ммоль/л (норма - 3,3-5,2 ммоль/л), при этом остальные показатели липидного профиля находились в пределах референсного диапазона: уровень холестерина ЛПНП - 2,91 ммоль/л (норма - 1,1-3,0 ммоль/л), холестерина ЛПВП - 0,91 ммоль/л (норма - 0,9-2,6 ммоль/л), триглицеридов - 0,71 ммоль/л (норма - 0,1-1,7 ммоль/л). Впервые выявлено повышение уровня мочевой кислоты до 485,2 мкмоль/л (норма - 202-416 мкмоль/л). По данным гормонального исследования крови нарушений выявлено не было: уровень инсулина натощак составлял 20,88 мкЕ/мл (норма - 2,3-26,4 мкЕ/мл), ТТГ - 0,5 мМЕ/л (норма - 0,25-3,5 мМЕ/л), свободного Т4 - 16,0 пмоль/л (норма - 9-20 пмоль/л), кортизола крови утром в ходе ночного подавляющего теста с 1,0 мг дексаметазона - 28,0 нмоль/л (отрезная точка - 50 нмоль/л). Таким образом, гипотиреоз и эндогенный гиперкортицизм как возможные причины вторичного ожирения были исключены. Уровень общего тестостерона находился на нижней границе референсного диапазона и составлял 12,5 нмоль/л (норма - 11-33,5 нмоль/л).

При УЗИ органов брюшной полости выявлены эхографические признаки неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), при УЗИ щитовидной железы патологических изменений выявлено не было.

Ранее у пациента не отмечалось тяжелой депрессии или суицидального поведения. Учитывая планируемую фармакотерапию ожирения, проведено анкетирование по валидизированным опросникам для оценки типа пищевого поведения (ПП) [опросник «Типы нарушения пищевого поведения» (DEBQ)] и выявления скрытых депрессий (шкала депрессии Бека). Оценка ПП показала наличие эмоциогенного типа нарушения ПП, при котором стимулом к приему пищи становится не голод, а эмоциональный дискомфорт [10]. По данным опросника для выявления скрытых депрессий был получен суммарный балл 15, что соответствует легкой депрессии или субдепрессии.

Выявленные у пациента метаболические нарушения (дислипидемия, гиперурикемия, низконормальный уровень тестостерона) были расценены как вторичные по отношению к ожирению. В этой связи было решено в качестве основной задачи лечения выбрать именно снижение массы тела.

На этапе подбора фармакотерапии важно исключить противопоказания к планируемому для использования препарату. Так, в данной ситуации назначение сибутрамина не рассматривалось в связи с проявлением побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы в ходе его предшествующего использования. В ходе обследования были исключены возможные стандартные (согласно инструкции) противопоказания к назначению лираглутида 3,0 мг. Также необходимо отметить, что на момент обследования и подбора лечения пациент не получал других препаратов для коррекции массы тела. Все вышеперечисленное позволило выбрать лираглутид 3,0 мг в качестве терапии ожирения у данного пациента в сочетании с комплексом немедикаментозных мероприятий: ведение дневника питания, уменьшение суточной калорийности рациона до 2000 ккал с ограничением продуктов, богатых пуринами, уменьшением доли жиров до 30% суточной калорийности, интенсификация физической активности с прохождением ежедневно не менее 10 тысяч шагов, а также двухразовые аэробные тренировки длительностью не менее 40 мин.

Инъекции препарата осуществлялись пациентом в утренние часы самостоятельно подкожно. Техника инъекций была проконтролирована и являлась верной. Терапия была начата согласно инструкции препарата с дозы 0,6 мг в сутки с последующей эскалацией на 0,6 мг еженедельно. На дозировке 1,8 мг пациент отмечал тошноту по утрам (без рвоты), она была слабовыраженной и транзиторной (в течение нескольких дней), отмена препарата не требовалась. Побочных эффектов, таких как аллергические реакции, реакции в месте введения препарата,

гипогликемические состояния, нарушения со стороны ЖКТ, тахикардия и каких-либо других нежелательных реакций на фоне терапии ли-раглутидом у данного пациента отмечено не было.

Через 12 нед терапии лираглутидом в суточной дозе 3,0 мг было проведено контрольное обследование. Было отмечено снижение массы тела со 109 до 97 кг (-12 кг, или 11% от исходной массы тела), таким образом, ИМТ составлял 31,39 кг/м², что соответствовало снижению степени ожирения до первой. Окружность талии уменьшилась до 93 см и, согласно классификации ВОЗ 1997 года, соответствовала нормальным значениям. АД при двукратном контроле - 125/80 мм рт. ст., пульс ритмичный с частотой 76 ударов в минуту.

По данным лабораторного обследования, уровень АСТ, АЛТ, общего билирубина, мочевины, креатинина находился в пределах референсно-го диапазона. На фоне достигнутого снижения массы тела нормализовался уровень общего холестерина до референсных значений - 4,9 ммоль/л (норма - 3,3-5,2 ммоль/л), клинически значимых изменений остальных показателей липидного спектра не отмечалось. Уровень мочевой кислоты достиг нормальных значений - 398 мкмоль/л (норма - 202-416 мкмоль/л). Наблюдалось снижение уровня инсулина натощак до 9,0 мкЕ/мл (норма - 2,3-26,4 мкЕ/мл) и повышение уровня общего тестостерона до 17,4 нмоль/л (норма - 11-33,5 нмоль/л).

При повторном анкетировании пациента по итогам опросника «Типы нарушения пищевого поведения» (DEBQ) нарушения ПП отсутствовали, по шкале депрессии Бека суммарный балл снизился до 11.

Согласно инструкции по применению препарата, использование лираглутида в качестве фармакотерапии ожирения необходимо прекратить, если после 12 нед применения в дозе 3,0 мг в сутки потеря в массе тела составила менее 5% от исходного значения. Снижение массы тела у представленного пациента составило 11%, что свидетельствовало об эффективности терапии и клинической значимости достигнутого эффекта, кроме того, отмечалась положительная динамика показателей липидного, углеводного, пуринового обмена и показателей гормонального анализа крови. Учитывая хорошую переносимость препарата и необходимость дальнейшего снижения массы тела (ИМТ составлял 31,9 кг/м², что соответствовало ожирению 1-й степени), было решено продолжить терапию лираглутидом в суточной дозе 3,0 мг еще на 3 мес.

Данный клинический случай иллюстрирует не только возможность, но и необходимость применения фармакотерапии ожирения, которая способствует как снижению массы тела, так и закреплению надлежащих пищевых привычек и более толерантной реакции на количествен-

ные и качественные ограничения в рационе. У пациентов молодого и среднего возраста снижение массы тела, достигаемое при назначении фармакотерапии, как правило, является достаточным для нормализации показателей липидного, углеводного и пуринового обмена, что позволяет избежать назначения целого ряда препаратов. Длительность лечения ожирения лираглутидом 3,0 мг при необходимости может пролонгироваться до 3 лет, что позволяет не только закрепить полученный результат, но и снижает риск развития СД2 у пациентов, имеющих нарушения углеводного обмена.

Список литературы

1. Ожирение / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: Медицинское информационное агентство, 2004. [Obesity. Ed by Dedov Mel'nicenko G.A. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2004. (In Russ).]
2. Sisley S., Gutierrez-Aguilar R., Scott M. et al. Neuronal GLP1R mediates liraglutide's anorectic but not glucose-lowering effect // J. Clin. Invest. 2014. Vol. 124. P. 2456-2463. doi: 10.1172/JCI72434

3. Lutter M., Bahl E., Hannah C. et al. Novel and ultra-rare damaging variants in neuropeptide signaling are associated with disordered eating behaviors // PLoS One. 2017. Vol. 12. N. 8. P. e0181556. doi: 10.1371/journal.pone.0181556
4. Mancini M.C., de Melo M.E. The burden of obesity in the current world and the new treatments available: focus on liraglutide 3.0 mg // Diabetol. Metab. Syndr. 2017. Vol. 9. N. 1. P. 44. doi: 10.1186/s13098-017-0242-0
5. Farr O.M., Sofopoulos M., Tsoukas M.A. et al. GLP-1 receptors exist in the parietal cortex, hypothalamus and medulla of human brains and the GLP-1 analogue liraglutide alters brain activity related to highly desirable food cues in individuals with diabetes: a crossover, randomised, placebo-controlled // Diabetologia. 2016. Vol. 59. P. 954-965. doi: 10.1007/s00125-016-3874-y
6. Blonde L., Russell-Jones D. The safety and efficacy of liraglutide with or without oral antidiabetic drug therapy in type 2 diabetes: an overview of the LEAD 1-5 studies // Diabetes Obes. Metab. 2009. Vol. 11. Suppl 3. P. 26-34. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01075.x.
7. Astrup A., Rossner S., Van Gaal L. et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo controlled study // Lancet. 2009. Vol. 374. P. 1606-1616. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61375-1.
8. Davies M.J., Bergenstal R., Bode B. et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial // JAMA. 2015. Vol. 314. P. 687-699. doi: 10.1001/jama.2015.9676.
9. Pi-Sunyer X., Astrup A., Fujioka K. et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. N. 1. P. 11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1411892
10. Вознесенская Т.Г. Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция // Ожирение и метаболизм. 2004. № 2. С. 2-6. [Voznesenskaya T.G. Obesity and metabolism. 2004. N. 2. P. 2-6. (In Russ).]

МОНИТОРИНГ И РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

На сегодняшний день при морбидном ожирении наиболее эффективными и надежными являются хирургические методы лечения. Различают рестриктивные операции, направленные на уменьшение объема желудка (наиболее распространенной является продольная резекция желудка), и более сложные, включающие шунтирующий компонент [гастрошунтирование (ГШ) и билиопанкреатическое шунтирование (БПШ)], при которых наряду с резекцией желудка выполняется реконструкция тонкой кишки, приводящая к мальабсорбции.

Бариатрические операции используются при неэффективности консервативной терапии ожирения, в первую очередь, морбидного и/или осложненного сопряженными с ним заболеваниями. БПШ представляет собой комбинированную бариатрическую операцию, сочетающую рестриктивный и шунтирующий компоненты: она подразумевает продольную резекцию желудка и реконструкцию тонкой кишки, при которой из пассажа пищи исключаются большая часть желудка, двенадцатиперстная и практически вся тощая кишка за счет формирования трех петель - билиопанкреатической, алиментарной и общей. БПШ обеспечивает наиболее выраженный и стабильный долгосрочный результат, а также эффективно воздействует на течение сопутствующих ожирению метаболических нарушений и заболеваний, в первую очередь, СД 2-го типа и атерогенной дислипидемии, что определяет его основные преимущества. Однако БПШ характеризуется большой сложностью и риском развития нежелательных последствий, связанных с прогнозируемым синдромом мальабсорбции жиров, сложных углеводов, белков, витаминов и микроэлементов за счет позднего включения в пищеварение желчи и ферментов поджелудочной железы.

При БПШ из пищеварения практически полностью исключаются двенадцатиперстная, вся тощая и часть подвздошной кишки. БПШ приводит к наиболее выраженному и стабильному эффекту, способствуя потере до 80% избыточной массы тела. Однако, учитывая шунтирование двенадцатиперстной и проксимального отдела тощей кишки, из пищеварения исключаются те участки желудочно-кишечного тракта, где в основном происходит абсорбция кальция и витамина D. Именно поэтому ожидаемое развитие дефицита микро- и макронутриентов, приводящего к белковой и электролитной недостаточности, анемии, недостатку витаминов А, D, Е, группы В и др., вторичному гиперпаратиреозу (ВГПТ) и остеопорозу, требует активного поиска

и компенсации этих состояний еще на дооперационном этапе. Для предупреждения нежелательных явлений, обусловленных мальаб-сорбцией, и предотвращения потери мышечной массы на фоне снижения массы тела после БПШ назначают обязательную пожизненную заместительную терапию минералами, витаминами и микроэлементами под строгим пожизненным лабораторным и медицинским контролем над прооперированными пациентами в установленные сроки наблюдения.

Изменения углеводного обмена после шунтирующих бариатрических операций во многом связаны с изменением продукции инкретинов - биологически активных веществ, вырабатываемых в тонкой кишке в ответ на поступление пищи. Постпрандиальные гипогликемии, возникающие после бариатрических вмешательств, в большинстве случаев являются следствием позднего демпинг-синдрома. Патогенез данного состояния, как полагают, связан с развитием реактивной гиперинсулинемии, обусловленной инкретиновым эффектом.

Основные инкретины, глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид и ГПП-1, выделяются эндокринными клетками слизистой оболочки кишечника (глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид - К-клетками проксимального отдела тонкой кишки, преимущественно двенадцатиперстной кишки, а ГПП-1 - L-клетками дистальных отделов тонкой кишки, локализованных в основном в подвздошной кишке) в ответ на поступление пищи и в физиологических условиях обеспечивают 50-70% постпрандиального повышения уровня инсулина.

Помимо стимуляции глюкозозависимого выброса инсулина, ГПП-1 угнетает секрецию глюкагона, а также обладает дополнительными физиологическими свойствами, эффекты которых реализуются через специфические рецепторы в поджелудочной железе, почках, сердце, желудке, легких, кишечнике, гипофизе, клетках эндотелия и ЦНС. Связывание ГПП-1 с этими рецепторами запускает систему аденилат-циклазы, что способствует повышению уровня циклического адено-зинмонофосфата, инициируя активизацию сигнальных путей в различных типах клеток. Так, влияние ГПП-1 на пищевое поведение обусловлено активацией рецепторов блуждающих эфферентных нервных волокон кишечника, передающих сигнал о насыщении в мозг, способствуя тем самым снижению аппетита. Аналогичным образом ГПП-1 замедляет опорожнение желудка.

Быстрое поступление углеводов в тонкую кишку после шунтирующих вмешательств значительно повышает плазменный уровень

инкретинов (в первую очередь, ГПП-1), вызывая выраженную гиперинсулинемию и снижение гликемии, что провоцирует появление вазомоторных симптомов, таких как повышенная потливость, про-фузный пот, приливы, головокружение, сердцебиение, а иногда и нарушение сознания.

Демпинг-синдром в первый послеоперационный год встречается у 25-76% пациентов, подвергшихся шунтирующим вмешательствам (в первую очередь, ГШ), при этом у 5-10% из них клинические симптомы имеют крайнюю степень выраженности. При этом стоит

отметить, что у большинства пациентов постпрандиальные реактивные гипогликемии могут быть эффективно устранены с помощью диетотерапии (дробное питание с минимальным потреблением простых сахаров, а также увеличение потребления клетчатки). Такая модификация рациона, подразумевающая почти полное отсутствие высококалорийных продуктов, помогает нивелировать демпинг-синдром и способствует формированию правильных пищевых привычек, позволяя достичь более значительного снижения массы тела. Пациентам, у которых диетические меры оказались недостаточно эффективными, может быть рекомендована медикаментозная терапия акарбозой, соматостатином или диазоксидом.

Таким образом, метаболические и эндокринные нарушения, которые могут развиваться после бариатрических операций, достаточно многообразны и требуют индивидуальной коррекции.

Развитие остеомалации после билиопанкреатического шунтирования

Е.А. Трошина, Н.В. Масырпа, Н.А. Огнева, Ю.И. Яшков

Описания случаев развития остеомалации после бариатрических операций достаточно регулярно публикуются в медицинских научных журналах с 1985 г. Так, например, в текстовой базе данных медицинских и биологических публикаций PubMed можно обнаружить 25 статей, посвященных этой проблеме. Причем временные промежутки от даты оперативного вмешательства до момента обследования пациентов варьируют от 8 нед до 30 лет.

Остеомалация (размягчение костей) - патология костной ткани, возникающая в результате нарушения процессов кальцификации и оссификации органического матрикса кости, приводящая к потере твердости и деформациям скелета. Основным механизмом развития остеомалации является дефицит витамина D (или его метаболитов) или дефицит неорганического фосфора. Причины остеомалации различны,

постановка диагноза на начальной стадии и поиск причины заболевания иногда могут вызывать затруднения, поэтому до сих пор нередки случаи тяжелой инвалидизации пациентов из-за несвоевременной диагностики данного состояния.

Ниже приведен пример остеомалации, развившейся на фоне синдрома мальабсорбции после БПШ. В данном случае диагноз был поставлен только через 6 лет от начала заболевания.

Описание клинического случая

В феврале 2011 г. в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» обратилась пациентка П. (рис. 3.3), 42 года, с жалобами на невозможность самостоятельного передвижения из-за сильных болей в позвоночнике и области тазобедренных суставов, усиливающихся при движении, ходьбе, на судороги в ногах.

Из анамнеза: с детства страдала ожирением. В 18 лет масса тела составляла 100 кг. Пыталась снизить массу тела с помощью диеты с положительным эффектом, однако длительно удерживать результат не удавалось. Масса тела прогрессивно увеличивалась и к 2004 г. (34 года) составляла 197 кг, беспокоили боли в суставах, АД (подъемы АД до 200/100 мм рт.ст.). В 2004 г. была выявлена нарушенная толерантность к глюкозе, был назначен метформин. Обратилась к ба-риатрическому хирургу, было рекомендовано оперативное лечение. В качестве первого этапа лечения (02.04.2004) был установлен внутри-желудочный баллон, на фоне чего за 4 мес похудела на 9 кг. Вторым этапом (11.08.2004) было проведено БПШ, после которого масса тела снизилась в течение года на 60 кг (до 137 кг). В 2006 г. для усиления эффекта проведенного шунтирования проведена дополнительная транспозиция тонкой кишки, после чего за несколько месяцев масса тела снизилась еще на 15 кг (до 115 кг). Также в 2006 г. перенесла абдо-минопластику, а в 2009 г. - феморопластику.

В 2006 г. впервые стали беспокоить боли в тазобедренных суставах (больше - слева). В 2007 г. появилась утиная походка. С 2009 г. присоединились выраженные боли (особенно в

вертикальном положении) в позвоночнике, руках и, как следствие, ограничение подвижности. С 2010 г. - деформация позвоночника (появление горба), снижение роста на 20 см за год, выраженное ограничение подвижности (передвигается с ходунками).

После БПШ непрерывно принимала поливитаминно-минеральные комплексы, препараты, содержащие витамины А и Е, комбинированные препараты, содержащие профилактические дозы кальция и витамина D



Рис. 3.3. Внешний вид пациентки П. до хирургического лечения и через 7 лет после хирургического лечения

(от 2 до 6 таблеток в сутки), также 1 раз в год проводила курс лечения препаратами витамина В₁₂ и В₁ внутримышечно. Пищевые привычки после БПШ не поменялись. Потребление белка недостаточное, молочные продукты употребляла несколько раз в неделю.

При осмотре пациентки в отделении: состояние относительно удовлетворительное, рост - 153 см, масса тела - 91 кг, ИМТ - 38,9 кг/м², окружность талии - 112 см, окружность бедер - 122 см. ПЖК развита избыточно, распределена равномерно. Отмечается деформация скелета: выраженный кифоз грудного отдела позвоночника, выраженное ограничение подвижности (больная передвигается на ходунках), гипотрофия спинных и ягодичных мышц, проксимальных отделов конечностей. При пальпации остистых отростков позвонков - резкая болезненность, наиболее выраженная на уровне Th_V-L_{II}.

Результаты лабораторного исследования: при биохимическом исследовании крови - повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) до 962,7 ЕД/л (норма - 5-240 ЕД/л), небольшое снижение фосфора [фосфор - 0,8 ммоль/л (норма - 0,87-1,45 ммоль/л)] и низкий уровень кальция [кальций общий - 1,96 ммоль/л (норма - 2,15-2,55 ммоль/л), кальций ионизированный - 0,97 ммоль/л (норма - 1,03-1,29 ммоль/л)]. Другие показатели (общий белок, креати-

нин, мочевина, сывороточное железо) не изменены. СКФ - в пределах нормы. Экскреция кальция с мочой снижена до 1,8 ммоль/сут (норма - 2,5-8,0 ммоль/сут).

Уровень ПТГ в сыворотке значительно повышен - 477,5 пг/мл (норма - 9,4-81,6 пг/мл). Выявлен дефицит витамина D: 25(ОН)D - 4 нг/мл (норма - 30-80 нг/мл). Пациентка предоставила результаты анализов крови, которые проводились в период с 2004 по 2011 г.

Уровень ПТГ определялся неоднократно и во всех случаях был значительно повышен (более 200 пг/мл). Тем не менее коррекция терапии не проводилась.

В норме в двенадцатиперстной кишке может всасываться не менее 80% поступающего с пищей кальция (витамин D-зависимый активный транспорт). При отсутствии двенадцатиперстной кишки и проксимального отдела тощей кишки в оставшихся отделах тонкой кишки кальций может всасываться «парацеллюлярным путем», что является менее эффективным механизмом (усваивается лишь 20% кальция, поступающего с пищей). Одним из защитных механизмов, направленных на поддержание нормокальциемии в условиях сниженной абсорбции кальция, является увеличение ПТГ, что приводит к увеличению мобилизации кальция из костей.

Рентгенография тазобедренных суставов (рис. 3.4): выраженный остеопороз, остеоартроз, начальное вколочивание шеек бедренных костей, перестройка структуры с разрежением костной плотности в зоне малых вертелов и нижней трети межвертельных гребней (больше справа), не исключены остеонекротические проявления. Рентгенография позвоночника не проводилась вследствие ограничения подвижности больной и невозможности принять необходимое положение.



Рис. 3.4. Деформация костей таза и вколоченные переломы шеек бедренных костей при рентгенографии

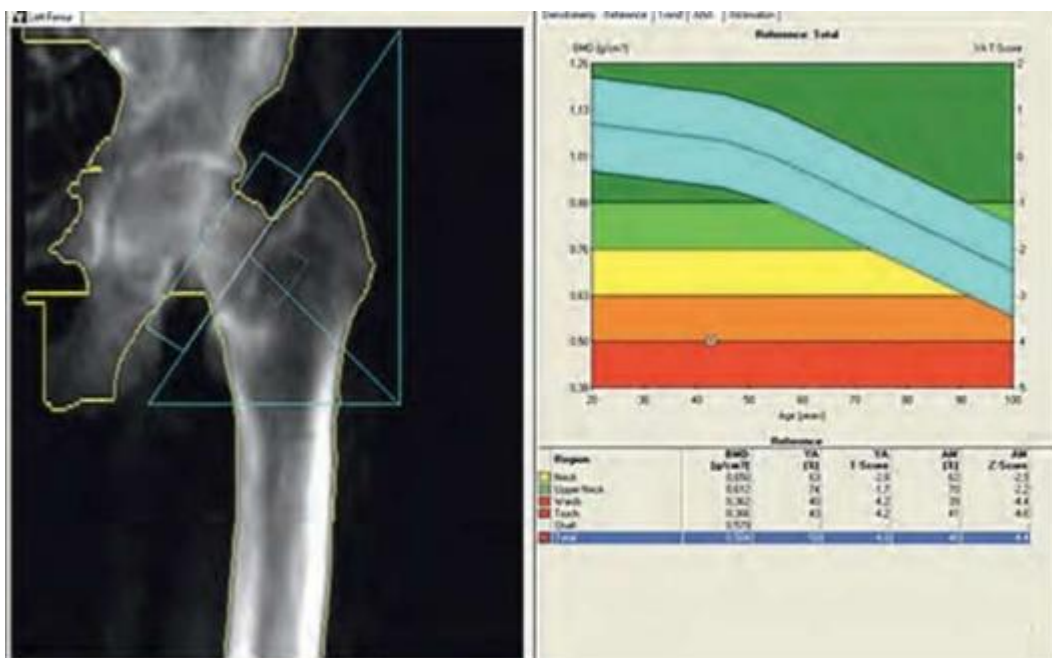


Рис. 3.5. Денситометрия проксимального отдела бедренной кости

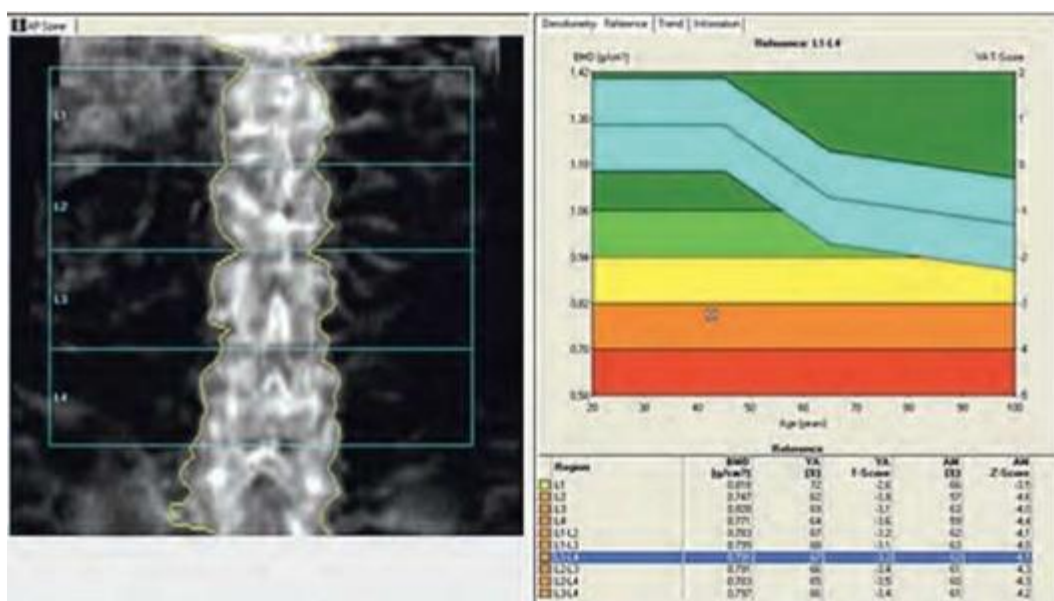


Рис. 3.6. Денситометрия поясничного отдела позвоночника

Данные рентгеновской остеоденситометрии (рис. 3.5, 3.6): выраженный остеопороз в поясничном отделе позвоночника (Z-критерий L₂-L₄ -4,3) и проксимальном отделе бедренной кости (Z-критерий total -4,4).

При УЗИ околощитовидных желез (ОЩЖ) в местах их типичного расположения патологических объемных образований не выявлено.

Таким образом, у данной пациентки после БПШ на фоне синдрома мальабсорбции и хронического дефицита витамина D развился ВГПТ, который не был диагностирован в течение нескольких лет, что привело к тяжелой остеомалации с вколоченными переломами шеек обеих бе-

дренных костей и компрессионными переломами позвонков и в итоге к инвалидизации больной.

Клинический диагноз: «Ожирение II степени (ИМТ - 38,9 кг/м²). Синдром мальабсорбции после БПШ в 2004 г. Дефицит витамина D. ВГПТ. Остеомаляция. Вколоченные переломы шейек обеих бедренных костей, компрессионные переломы тел позвонков Th_v-L_{ii}».

Исследования, посвященные оценке МПК после бариатрических операций, демонстрируют, что практически у всех пациентов наблюдается снижение этого показателя. Интересно, что снижение денситометрических показателей наблюдается и после гастрогра-ничительных операций, таких как продольная резекция желудка. В определенной степени этот эффект может объясняться влиянием снижения общей массы тела на поглощение тканями рентгеновских лучей. Однако не стоит недооценивать риск развития остеопороза у пациентов, перенесших бариатрические операции. При долгосрочном наблюдении значимых различий в частоте и степени дефицита микронутриентов после ГШТ и продольной резекции практически нет.

С учетом результатов обследования была проведена коррекция терапии, назначены альфакальцидол в дозе 3 мкг/сут, колекальциферол по 10 000 МЕ в сутки, 2000 мг алиментарного кальция. Больной было рекомендовано питание, богатое белком (не менее 1-1,5 г/кг массы тела), а также ношение корсета для предотвращения дальнейшей деформации скелета.

На фоне проводимого лечения, пересмотра пищевого рациона и ношения корсета была отмечена выраженная положительная динамика: отметила улучшение самочувствия, исчезновение судорог в ногах, уменьшение болевого синдрома. В биохимическом анализе крови через 2 нед от начала терапии зафиксирована нормокальциемия [кальций общий - 2,3 ммоль/л, кальций ионизированный - 1,1 ммоль/л и нор-мофосфатемия (фосфор - 1,1 ммоль/л)]. При определении уровня 25(ОН)D через 1 мес от начала терапии - показатель в пределах нормы (50 нг/дл). Уровень ПТГ постепенно снижался (до 401 и 320 пг/мл через 2 и 5 мес терапии соответственно). После достижения стойкой нормокальциемии и нормализации уровня ПТГ рассматривается перспектива назначения препаратов для лечения остеопороза.

Несмотря на то что дефицит кальция и витамина D занимает первое место по частоте среди всех метаболических нарушений, возникающих после бариатрических операций, на сегодняшний день нет четких рекомендаций по их коррекции. Клинические рекомендации по ведению

бариатрических пациентов (The Endocrine Society, 2010) предлагают назначение препаратов кальция и витамина D квалифицированным специалистом под контролем уровней кальция, фосфора, 25(ОН)D и ПТГ. Очевидно, что этим пациентам потребуются гораздо более высокие дозы препаратов. Клинические рекомендации Американской ассоциации клинических эндокринологов, Общества по лечению ожирения и Американской ассоциации бариатрической и метаболической хирургии подчеркивают, что потребность в витамине D может варьировать в диапазоне от 50 000 МЕ 1 раз в неделю до 50 000 МЕ в сутки, в ряде случаев может возникнуть необходимость в назначении альфа-кальцидола.

Ряд клинических исследований продемонстрировал, что еженедельное назначение витамина D в болюсной дозе 50 000 МЕ далеко не всегда позволяет достичь оптимального результата. Суточная потребность в витамине D у пациентов, перенесших бариатрические операции, по-видимому, варьирует от 7000 до 50 000 МЕ/сут в сутки. Учитывая столь широкий диапазон результатов исследований и рекомендаций, можно говорить об индивидуальном подборе терапии препаратами витамина D и кальция.

Таким образом, вышеописанный клинический случай демонстрирует, насколько драматичными могут быть последствия дефицита кальция и витамина D, приведшие в итоге к инвалидизации пациентки 42 лет. Именно поэтому всем больным, страдающим морбидным ожирением, планирующим и перенесшим бариатрические операции, необходим тщательный

мониторинг состояния костного метаболизма для предупреждения развития подобной патологии.

Список литературы

1. Adamczyk P., Buzga M., Holeczy P. et al. Body Size, Bone Mineral Density, and Body Composition in Obese Women After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: A 1-Year Longitudinal Study // *Horm. Metab. Res.* 2015. Vol. 47, N 12. P. 837-839.
2. Brethauer S., Chand B., Schauer P. Risks and benefits of bariatric surgery: current evidence // *Cleve. Clin. J. Med.* 2006. Vol. 73, N 11. P. 993-1007.
3. Clinical Practice Guidelines for the Perioperative Nutritional, Metabolic, and Nonsurgical Support of the Bariatric Surgery Patient - 2013 Update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic and Bariatric Surgery // *Obesity (Silver Spring)*. 2013. Vol. 21, N 1. P. S1-S27. doi: 10.1002/oby.20461.
4. Collazo-Clavell M., Jimenez A., Hodgson S., Sarr M. Osteomalacia after Roux-en-Y gastric bypass // *Endocr. Pract.* 2004. Vol. 10, N 3. P. 287-288.
5. De Prisco C., Levine S. Metabolic bone disease after gastric bypass surgery for obesity // *Am. J. Med. Sci.* 2005. Vol. 329, N 2. P. 57-61.
6. Endocrine and Nutritional Management of the Post-Bariatric Surgery Patient: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. P. 4823-4843.
7. Fleischer J., Stein E., Bessler M. et al. The decline in hip bone density after gastric bypass surgery is associated with extent of weight loss // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 93, N 10. P. 3735-3740.
8. Goldner W., O'Dorisio T., Dillon J., Mason E. Severe metabolic bone disease as a long-term complication of obesity surgery // *Obes. Surg.* 2002. Vol. 12, N 5. P. 685-692.
9. Mason M., Jalagani H., Vinik A. Metabolic complications of bariatric surgery: diagnosis and management issues // *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2005. Vol. 34, N 1. P. 25-33.
10. Nogue X., Goday A., Pena M. et al. Bone mass loss after sleeve gastrectomy: a prospective comparative study with gastric bypass // *Cir. Esp.* 2010. Vol. 88, N 2. P. 103-109.
11. Parikh S., Edelman M., Uwaifo G. et al. Gastric bypass surgery for morbid obesity leads to an increase in bone turnover and a decrease in bone mass // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. P. 1196-1199.
12. Peterli R., Wolnerhanssen B., Vetter D. et al. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Versus Roux-Y-Gastric Bypass for Morbid Obesity - 3-Year Outcomes of the Prospective Randomized Swiss Multicenter Bypass Or Sleeve Study (SM-BOSS) // *Ann. Surg.* 2017. Vol. 265. P. 466-473.
13. Pugnale N., Giusti V., Suter M. et al. Bone metabolism and risk of secondary hyperparathyroidism 12 months after gastric banding in obese pre-menopausal women // *Int. J. Obes.* 2003. Vol. 27, N 1. P. 110-116.
14. Rodriguez-Carmona Y., Lopez-Alavez F., Gonzalez-Garay A. et al. Bone mineral density after bariatric surgery. A systematic review // *Int. J. Surg.* 2014. Vol. 12. P. 976-982.
15. Yu E., Bouxsein M., Putman M. et al. Two-year changes in bone density after Roux-en-Y gastric bypass surgery // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100, N 4. P. 1452-1459.

Вторичный гиперпаратиреоз с развитием тяжелого остеопороза как осложнение билиопанкреатического шунтирования

Е.В. Ершова, Е.А. Трошина

Данное клиническое наблюдение диктует необходимость остановиться на основных моментах индивидуальной подготовки, проведения, последующей реабилитации и динамического наблюдения после бариатрических операций, обсуждение которых позволит избежать развития тяжелейших осложнений, связанных с мальабсорбцией и превращающих пациента с ожирением в глубокого инвалида.

Пациентка Ф., 50 лет, с группой ожирения, поступила в отделение терапии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в марте 2015 г. с жалобами на выраженную общую и мышечную слабость, учащенное сердцебиение с перебоями в работе сердца, одышку при принятии горизонтального положения, отечность лица и его округление, выраженные отеки ног, живота, грудных желез, которые ограничивают объем движения; интенсивные боли в крупных суставах, спине, преимущественно в поясничном отделе позвоночника; уменьшение роста на 10-12 см от максимального; искривление позвоночника в грудном отделе.

Из анамнеза: ожирение - с детства. На фоне максимальной массы тела 140 кг в возрасте 43 лет (2007) проводилась терапия сибутрамином в течение 2-3 мес с хорошим эффектом, далее - установка внутрижелудочного баллона на 9 мес. На фоне проведенных мероприятий масса тела снизилась на 30 кг (до 110 кг). Далее в возрасте 44 лет (2008) проведено БПШ, после которого похудела за 2-3 года на 30-35 кг (минимальная масса тела после БПШ составила 77 кг). Однако в послеоперационном периоде (с 44 до 46 лет) необходимую заместительную терапию препаратами кальция, витамина D, железа, поливитаминами и другими микро- и макронутриентами принимала нерегулярно, послеоперационный лабораторный контроль не проводился из-за отсутствия соответствующих рекомендаций (рис. 3.7).

В 47 лет (2011), то есть через 3 года после БПШ, при денситометрии выявлен остеопороз, рекомендовано лечение препаратами кальция и витамином D на период 3 мес. В дальнейшем прием препаратов оставался нерегулярным, лабораторный контроль не проводился, уровень ПТГ не определялся.

Отеки ног при отсутствии заболеваний сердца и почек отметила с 48 лет (2012), уровень общего белка и альбумина не контролировался. В дальнейшем отеки постепенно нарастали вплоть до грудных желез, шеи и лица к 2014 г. Выраженное снижение общего белка выявлено в 2014 г., однако соответствующего лечения не проводилось.

В возрасте 49 лет (2013) после минимальной травмы выявлены множественные переломы семи ребер со смещением, однако лечение остео пороза не проводилось.

Кроме того, в том же году при УЗИ случайно выявлено объемное образование левого надпочечника, по данным КТ - размером 14-17 мм; дообследование на его гормональную активность не проводилось.

Рекомендовано: частое дробное питание с пониженным содержанием углеводов. Нексиум по 1 т. х 1 р/д в течение месяца. Метим - форте по 1 т. х 3 р/д. Сорбифер по 1 т. х 3 р/д, поливитамины.

И.О. зав. отделением:



Рис. 3.7. Выписной эпикриз из областной больницы, где было проведено билиопанкреатическое шунтирование

Впервые консультирована эндокринологом в мае 2014 г. (50 лет). При обследовании: свободный кортизол в суточной моче повышен до 427 мкг/сут (норма - 50-190 мкг/сут); ночной подавляющий тест с дексаметазоном: отсутствие адекватного подавления кортизола - 126 нмоль/л (норма - 138-550 нмоль/л), в дальнейшем кортизол в суточной моче - 208,5

мкг/сут (норма - до 190 мкг/сут), АКТГ - менее 5 пг/мл; уровень альдостерона и метанефринов - в норме.

В возрасте 51 года (2015) при остеоденситометрии МПК повторно диагностирован остеопороз (табл. 3.1), ПТГ - 705 пг/мл (норма - 12-65 пг/мл), 25(ОН)D - 3 нг/мл (дефицит).

Таблица 3.1

Результаты остеоденситометрии

Отдел	2015 г.	2016 г.	2017 г.
Radius total	-5,6	-6,2	-5,1
Radius 33%	-	-5,5	-4,6
Проксимальный отдел бедра: total	-4,2	-3,2	-2,4
Проксимальный отдел бедра: зона Варда	-	-4,1	-3,0
Поясничный отдел позвоночника: total	-3,4	-2,3	-2,3
Поясничный отдел позвоночника: L ₁ ,L ₄		-2,3	-1,1

Направлена в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с подозрением на эндогенный гиперкортицизм. Данные осмотра при поступлении: пациентка передвигается на инвалидной коляске (рис. 3.8). Общее состояние средней тяжести. Выраженный кифоз и сколиоз грудного отдела позвоночника. Кожный покров бледный, истонченный, сухой. При надавливании на кожу ног, рук, живота, груди, скул остаются глубокие ямки. Рост - 153 см, масса тела - 84 кг. Сердечнососудистая система: АД слева - 130/100 мм рт.ст., частота пульса - 106 в минуту, аускультация сердца - тоны сердца приглушены, неритмичны, выслушиваются экстрасистолы до 8-12 в минуту, патологические шумы не выслушиваются. Органы дыхания: аускультация легких - дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений - 18 в минуту. Органы пищеварения: живот увеличен в объеме преимущественно за счет отека передней брюшной стенки. Истончение кожи брюшной стенки, стрий нет. Стул - ежедневно. Мочевыделительная система: мочеиспускание - в памперс. Молочные железы



Рис. 3.8. Внешний вид больной Ф. на момент поступления

пастозные, при надавливании остается след. Костно-мышечная система: резко выраженная деформация позвоночника, множественные переломы ребер со смещением (согласно медицинской документации). Локальный статус: язвенный дефект на левой голени в стадии эпителизации. Щитовидная железа не увеличена, мягкоэластической консистенции, узлов нет. Клинических данных о нарушении функции нет. Результаты лабораторно-инструментального исследования представлены в табл. 3.2, 3.3.

Таблица 3.2

Биохимический анализ крови (март 2015)

Показатель	Начало исследования	Завершение исследования	Единицы измерения	Референс-ный интервал
Глюкоза (плазма)	3,7	6,0	ммоль/л	3,1-6,1
Мочевая кислота	188	-	мкмоль/л	142-339
Креатинин	41,4	41,7	мкмоль/л	50-98
Билирубин общий	8,3	-	мкмоль/л	3,4-20,5
Белок общий	38	60	г/л	64-83
Альбумин	16	39	г/л	35-50
Холестерин общий	2,61	-	ммоль/л	3,3-5,2
Триглицериды	1,17	-	ммоль/л	0,1-1,7
Холестерин ЛПВП	0,98	-	ммоль/л	1,15-2,60
Холестерин ЛПНП	1,1	-	ммоль/л	1,1-3,0

Окончание табл. 3.2

Показатель	Начало исследования	Завершение исследования	Единицы измерения	Референс-ный интервал
Железо	15,7	7,1	мкмоль/л	9,0-30,4
Кальций общий	1,57	2,13	ммоль/л	2,10-2,55
ЩФ	305	169	ЕД/л	40-150
Фосфор	0,59	-	ммоль/л	0,74-1,52
Калий	3,5	3,9	ммоль/л	3,5-5,1
Кальций ионизированный	0,99	1,11	ммоль/л	1,03-1,29

Таблица 3.3

Гормональные анализы (март 2015)

Показатель	Начало исследования	Завершение исследования	Единицы измерения	Референс-ный интервал
АКТГ (утро)	12	23	мг/мл	7-66
АКТГ (вечер)	5,7	1,0	пг/мл	0-30
Кортизол (сыв.) утро	485	-	нмоль/л	123-626
Кортизол (сыв.) вечер	399	-	нмоль/л	46-270
ПТГ	562,6	-	пг/мл	15-65
Остеокальцин	20,8	-	нг/мл	11-43
Кортизол (сыв.) после НПТ (с 1 мг дексаметазона)	283,8	-	нмоль/л	Менее 50
Кортизол свободный (моча) сутки (без диуретиков)	979,2	1560	нмоль/сут	60-413
Кортизол в слюне (вечер)	39,2	25	нмоль/л	0,5-9,4
Кортизол (сыв.) утро (до большой дексаметазоновой пробы)	531	-	нмоль/л	123-626
Кортизол (сыв.) после большой дексаметазоновой пробы (с 8 мг дексаметазона)	190,4 (-64%)	-	нмоль/л	
Остеокальцин	20,8	-	нг/мл	11-43
25(ОН)D	5,6	-	нмоль/л	30-100

При рентгенологическом исследовании выявлены консолидированные переломы задних отрезков ряда ребер слева. При УЗИ ОЩЖ выявлены эхопризнаки гиперплазии правой верхней ОЩЖ (размером 1,0x0,8x0,4 см), нельзя исключить гиперплазию левой нижней ОЩЖ (размером 0,5x0,5x0,3 см).

На момент поступления (рис. 3.8) тяжесть состояния пациентки была обусловлена выраженным отеком синдромом, возникшим в исходе мальабсорбтивной БПШ от 2008 г. по поводу морбидного ожирения, нерегулярным приемом заместительной терапии препаратами кальция, витаминов и др., а также тяжелым остеопорозом с множественными переломами ребер и выраженным болевым синдромом.

На фоне внутривенной инфузии альбумина и фуросемида (Лазик-са*) наблюдалась выраженная положительная динамика клинически и лабораторно: отмечен значительный прирост общего белка и альбумина до 60 и 39 г/л соответственно, положительный диурез, снижение массы тела на 27 кг (от 84 исходно до 57 кг) за счет усиления диуреза на фоне терапии петлевыми диуретиками, у пациентки появилась возможность преодолевать самостоятельно с помощью трости расстояние 3-4 м (рис. 3.9). В связи с улучшением общесоматического состояния на фоне проведенной терапии и уменьшения выраженности отека синдрома, нарушающего всасывание пероральных препаратов, пациентке инициирована терапия по восполнению дефицита кальция, витаминов А, D, Е, группы В, железа, фолиевой кислоты, пищеварительных ферментов, белка.

Выявленная анемия имела, вероятно, смешанный характер: была вследствие мальабсорбтивного синдрома после перенесенного БПШ и, возможно, относилась к анемиям хронических заболеваний.

В связи с выраженным остеопорозом, гипокальциемией, выраженным дефицитом витамина D в отделении инициирована терапия препаратами кальция карбоната (2000 мг/сут), колекальциферолом (800 МЕ) и альфакальцидолом (2 мкг/сут). На этом фоне в биохимическом анализе крови отмечена положительная динамика (см. табл. 3.2) - прирост общего и ионизированного кальция (до 2,13 и 1,11 ммоль/л соответственно). В дальнейшем рекомендована длительная терапия бисфосфонатами.

Кроме рассмотренных выше нарушений, в связи с наличием у пациентки объемного образования левого надпочечника при отсутствии типичных клинических признаков гиперкортицизма было выявлено (см. табл. 3.3) неоднократное повышение уровня кортизола в вечерней слюне (до 25 и 39 нмоль/л), свободного кортизола в суточной моче



Рис. 3.9. Внешний вид больной Ф. на фоне лечения

(до 980 и 1560 нмоль/сут), отсутствие адекватного подавления кортизола на фоне НПТ с 1 мг дексаметазона, что в совокупности могло свидетельствовать в пользу эндогенного гиперкортицизма. Нормальный уровень АКТГ (23 пг/мл утром и 1 пг/мл вечером) при сохранном суточном ритме, подавление кортизола на фоне большой дексаметазоно-вой пробы с 8 мг дексаметазона (на 64%), а также выявленные двусторонние образования надпочечников не позволяли исключить АКТГ-зависимый гиперкортицизм. Проведение МРТ гипофиза было технически невыполнимо из-за невозможности необходимой укладки пациентки. Нормальная КТ-картина аденогипофиза у пациентки, к сожалению, не позволяла исключить наличие патологических объемных образований гипофиза.

Таким образом, на основании клинической картины и лабораторно-инструментальной диагностики пациентке был поставлен клинический диагноз: «Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра - E24.0 Болезнь Иценко-Кушинга гипофизарного происхождения. Синдром эндогенного гиперкортицизма. АКТГ-зависимый гиперкортицизм гипофизарного происхождения? Микроаденома гипофиза? Объемные образования обоих надпочечников. Системный остеопороз смешанного генеза, тяжелого течения, с множественными

переломами ребер со смещением. Синдром мальабсорбции в исходе БПШ (2008). Отечный синдром в исходе гипоальбуминемии, регрессия. ВГПТ в результате дефицита витамина D. Мочекаменная болезнь. Анемия смешанного генеза».

Но, учитывая отсутствие типичных клинических признаков гипер-кортицизма, выраженный синдром мальабсорбции, отечный синдром в исходе гипоальбуминемии, пациентке было рекомендовано повторное обследование на предмет дифференциальной диагностики в рамках синдрома гиперкортицизма после купирования вышеуказанных состояний, связанных с мальабсорбцией и затрудняющих интерпретацию полученных данных лабораторно-инструментальных исследований.

Через 6 мес пациентка поступила в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» повторно. У пациентки при отсутствии манифестации типичных клинических признаков гиперкортицизма на фоне купирования мальабсорбтивного синдрома и улучшения общесоматического состояния при обследовании выявлены следующие лабораторные изменения (табл. 3.4).

Таблица 3.4

Гормональные анализы через 6 мес после купирования мальабсорбтивного синдрома (сентябрь 2015)

Показатель	Значение	Единицы измерения	Референсный интервал
АКТГ (утро)	8,5	нг/мл	7-66
АКТГ (вечер)	3,56	нг/мл	0-30
Кортизол (сыв.) утро	340,8	нмоль/л	123-626
Кортизол (сыв.) вечер	200,8	нмоль/л	46-270
Кортизол после НПТ (с 1 мг дексаметазона)	62,82	нмоль/л	Менее 50
Кортизол свободный (моча) сутки	234	нмоль/сут	60-413
Кортизол в слюне (вечер)	9,85	нмоль/л	0,5-9,4
ПТГ	442,4	нг/мл	15-65
25(ОН)D	6,99	нмоль/л	30-100

Таким образом, практически нормальный уровень кортизола в вечерней слюне, практически адекватное подавление кортизола на фоне НПТ с 1 мг дексаметазона, нормальный уровень кортизола в суточной моче, нормальный уровень АКТГ и кортизола при сохранном суточном

ритме свидетельствовали об отсутствии эндогенного гиперкортицизма. Выявленные лабораторные изменения на пике мальабсорбтивного синдрома, развившегося после БПШ из-за отсутствия соответствующей заместительной терапии минералами, микроэлементами, витаминами и др., нормализовавшиеся после купирования мальабсорбции, свидетельствовали о развитии у пациентки «псевдо-Кушинга», который может проявляться также при ожирении, депрессии, стрессах. Именно поэтому приведенный клинический случай еще раз подтверждает, что диагностика гиперкортицизма при тяжелых сопутствующих заболеваниях и состояниях целесообразна только после их купирования или улучшения течения.

В отношении фосфорно-кальциевого обмена на фоне восполнения дефицита витаминов, железа, белка и иницированной терапии препаратами кальция карбоната (2000 мг/сут), колекальциферола (800 МЕ), альфакальцидола (2 мкг/сут) и из группы бисфосфонатов (ибандроно-вая кислота) отмечены нормализация общего и ионизированного кальция,

незначительное уменьшение уровня ЩФ и ПТГ, незначительное повышение 25(ОН)D крови, при УЗИ пара-щитовидных желез - признаки сохраняющейся гиперплазии правой верхней ОЩЖ. В связи с сохранением уровня 25(ОН)D в зоне дефицита к проводимой терапии добавлен на-тивный витамин D - колекальциферол (Аква-детрим*, Вигантол*) в дозе, рекомендуемой для пациентов с синдромом мальабсорбции, в том числе после бариатрических вмешательств, до 10 000 МЕ/сут. Пациентке рекомендовано дальнейшее динамическое наблюдение.

В июне 2016 г. пациентка вновь поступила в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» для динамического наблюдения и коррекции терапии. Отмечалось уменьшение роста на 7 см по сравнению с мартом 2015 г. за счет усугубления выраженности кифоза грудного отдела позвоночника: рост - 146 см; масса тела - 76,5 кг. Однако появилась возможность передвигаться самостоятельно с помощью трости. Отеков нет. В остальном - без особенностей (рис. 3.10). Лабораторное исследование



Рис. 3.10. Внешний вид больной Ф. через 1 год терапии

(табл. 3.5) продемонстрировало восполнение дефицита белка, железа, кальция, снижение уровня ПТГ на фоне проводимой терапии витаминами, железом, белковыми смесями,

препаратами кальция карбоната, колекальциферола, альфакальцидола и бисфосфонатами (с апреля 2015 г. до июня 2016 г. пациентке проведено пять инъекций ибандроно-вой кислоты).

Таблица 3.5

Лабораторные показатели на фоне терапии

Показатель	Июнь 2016 г.	Июнь 2017 г.	Единицы измерения	Референсный интервал
Глюкоза (плазма)	4,4	4,59	ммоль/л	3,1-6,1
Мочевина	5,5	7,4	ммоль/л	2,5-6,7
Мочевая кислота	313	264	мкмоль/л	142-339
Креатинин	59,1	60,8	мкмоль/л	50-98
Билирубин общий	11,2	7,2	мкмоль/л	3,4-20,5
Белок общий	68	62	г/л	64-83
Альбумин	41	38	г/л	35-50
Холестерин общий	3,1	3,03	ммоль/л	3,3-5,2
Триглицериды	0,85	0,8	ммоль/л	0,1-1,7
Холестерин ЛПВП	0,9	0,97	ммоль/л	1,15-2,60
Холестерин ЛПНП	1,9	1,7	ммоль/л	1,1-3,0
Железо	12,3	7,4	мкмоль/л	9,0-30,4
Кальций общий	2,36	2,11	ммоль/л	2,10-2,55
Кальций ионизированный	1,15	1,07	ммоль/л	1,03-1,29
ЩФ	128	90	ЕД/л	40-150
Фосфор	1,21	1,13	ммоль/л	0,74-1,52
Калий	4,3	4,1	ммоль/л	3,5-5,1
ПТГ	169,6	196,8	пг/мл	15-65

Нормальный уровень кортизола в суточной моче (113,95 нмоль/сут при норме 60-413 нмоль/сут) подтверждал отсутствие эндогенного ги-перкортицизма. По данным денситометрии выявлена положительная динамика в отношении МПК (см. табл. 3.1). Учитывая снижение роста, выполнена рентгенография позвоночника - свежих переломов не вы-

явлено. В целях дальнейшего лечения ВГПТ и остеопороза продолжена терапия препаратами кальция карбоната (2000 мг/сут), колекальциферола (10 000 МЕ/сут), альфакальцидола (2 мкг/сут) и бисфосфонатами (внутривенно введено 5 мг золедроновой кислоты).

Рекомендовано динамическое наблюдение.

В июне 2017 г. пациентка вновь поступает в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» для оценки эффективности проводимой терапии (рис. 3.11). За прошедший год новых жалоб нет, улучшилось общее самочувствие, уменьшились мышечная слабость и боли в костях, пациентка в росте не уменьшилась (146 см). Результаты лабораторного исследования, представленные в табл. 3.5, отражают практически адекватное восполнение белка и кальция [уровень 25(ОН)D не определен по техническим причинам и рекомендован к определению в ближайшее время] и необходимость возобновления терапии препаратами железа. Выявлено также существенное повышение МПК (см. табл. 3.1). Полученные результаты динамического обследования позволили рекомендовать пациентке продолжение проводимой терапии препаратами кальция карбоната (2000 мг/сут), колекальциферола (10 000 МЕ/сут), альфакальцидола (2 мкг/сут) и бисфосфонатами (золедроновой кислотой 1 раз в год).

Обсуждение и выводы

Из клинической практики известно, что у пациентов с морбидным ожирением часто наблюдается дефицит витамина D, что приводит в ряде случаев к развитию ВГПТ. После же бариатрических операций, в первую очередь шунтирующих, частота развития дефицита витамина D и кальция (в силу развития ожидаемой мальабсорбции) и, соответственно, ВГПТ существенно повышается. Это вкупе с частым дефицитом белка существенно повышает риск переломов в данной когорте больных. Поскольку эти вопросы достаточно широко освещаются

на эндокринологических и бариатрических конгрессах и в специализированных изданиях, вызывает удивление, почему тогда такие клинические примеры имеют место быть...



Рис. 3.11. Внешний вид больной Ф. через 2 года терапии

Итак, на обсуждение вынесен ряд вопросов.

- Почему пациенту после шунтирующей бариатрической операции с ожидаемым (в силу механизма действия) развитием мальабсорбции в выписном эпикризе (это основной документ, который пациент уносит с собой из больницы!) **ОТСУТСТВОВАЛИ РЕКОМЕНДАЦИИ** по приему соответствующей заместительной терапии и срокам обязательного лабораторного исследования?
- Почему выявленный в 47 лет остеопороз, а двумя годами позже - и множественные переломы ребер не явились поводом для детального обследования и назначения антиостеопоротического лечения?
- Почему снижение уровня общего белка и альбумина с выраженным отечным синдромом по типу анасарки не послужило поводом начать восполнять соответствующий дефицит?

Пока на эти вопросы нет ответов, остается напомнить, что бариатрические операции должны проводиться в центрах высокого качества, где существует команда эндокринологов, бариатрических хирургов и других специалистов, определяющих показания и противопоказания к той или иной операции, накоплен опыт выполнения сложных операций,

есть возможность пожизненного мониторинга прооперированных пациентов в установленные сроки наблюдения с обязательным контролем назначенной заместительной терапии.

Список литературы

1. Ершова Е.В. Обмен глюкозы, липидов и продукция инкретинов у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа после билиопанкреатического шунтирования: дис. ... канд. мед. наук. М., 2016.
2. Огнева Н.А. Изменение продукции инкретинов и обмена кальция у пациентов с морбидным ожирением, перенесших билиопанкреатическое шунтирование: дис. . канд. мед. наук. Москва, 2014.
3. Heber D., Greenway F., Kaplan L. et al. Endocrine and Nutritional Management of the Post-Bariatric Surgery Patient: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95, N 11. P. 4823-4843.
4. The Diabetes Surgery Summit Consensus Conference: Recommendations for the evaluation and use of gastrointestinal surgery to treat type 2 diabetes // Ann. Surg. 2010. Vol. 251, N 3. P. 399-405.

Развитие гипогликемических состояний после билиопанкреатического шунтирования по поводу морбидного ожирения. Клинический случай

Н.В. Мазурина, Н.А. Огнева, Ю.И. Яшков, Е.А. Трошина, Г.А. Мельниченко Гипогликемии, развивающиеся после бариатрических вмешательств, в ряде случаев нельзя объяснить только развитием демпинг-синдрома. Описаны многочисленные случаи развития незидиобластога у пациентов,

перенесших гастрощунтирование. Установление характера гипогликемии (в первую очередь, исключение органических причин) - одна из главных задач клинициста. В данной статье приводится описание постпрандиальных гипогликемических состояний функционального характера у пациента, перенесшего БППШ по поводу морбидного ожирения.

Описание клинического случая

В мае 2012 г. в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» обратился пациент З. (рис. 3.12), 31 год, с жалобами на эпизоды резкой слабости после приема пищи, сопровождающиеся дрожью в руках, учащением ЧСС, профузным потоотделением.

Из анамнеза: с детства страдал ожирением. В 18 лет масса тела составляла 110 кг. Неоднократно предпринимал попытки снизить массу тела с помощью диеты, увеличения физической активности с положительным эффектом, однако длительно удерживать достигнутый резуль-



Рис. 3.12. Пациент до билиопанкреатического шунтирования и через 2 года после операции тат не удавалось. Масса тела прогрессивно увеличивалась и к 2006 г. (25 лет) составляла 147 кг, ИМТ - 44,3 кг/м² (см. рис. 3.12), стали беспокоить боли в суставах, одышка. В октябре 2006 г. было проведено БПШ, на фоне чего за 8 мес пациент похудел до 80 кг и удерживает эту массу тела по настоящее время.

С момента проведения БПШ пациент регулярно принимал препараты кальция и витамина D и осуществлял контроль за биохимическими показателями. Режим питания нерегулярный (от 2 до 8 приемов пищи в день), рацион с недостаточным потреблением белка, чрезмерным употреблением легкоусвояемых углеводов при почти полном отсутствии продуктов, богатых клетчаткой. Алкоголь употребляет умеренно, страдает никотиновой зависимостью. Образ жизни в целом малоподвижный, однако за последние 2 мес в связи с изменением характера работы физическая активность значительно возросла.

В течение последнего года на фоне смены работы (хронический стресс, нерегулярное питание, нарушение режима сна) стали беспокоить эпизоды слабости, возникающие после еды, сопровождающиеся дрожью в руках, учащением ЧСС, профузным потоотделением. Для купирования подобных состояний стал использовать сок, кока-колу, конфеты, на фоне приема которых состояние улучшалось, однако далее симптомы возобновлялись, что побуждало пациента вновь употреблять легкоусвояемые углеводы. В течение последних 2 мес стал

испытывать страх потери сознания при вождении автомобиля, что стало причиной обращения к врачу.

В апреле 2012 г. обратился в поликлинику по месту жительства, где было выявлено снижение гликемии натощак до 2,9 ммоль/л. Была проведена МРТ головного мозга - патологии не выявлено.

При осмотре: состояние удовлетворительное, рост - 182 см, масса тела - 82 кг, ИМТ - 24,7 кг/м², окружность талии - 94 см, окружность бедер - 92 см. ПЖК развита умеренно, распределена равномерно. Кожный покров обычной окраски, множественные тонкие бледные стрии на коже живота, бедер, внутренней поверхности плеч. На передней брюшной стенке - значительный кожно-жировой «фартурк». Опорно-двигательный аппарат - без видимых изменений. Неврологических симптомов нет.

При обследовании: биохимический и клинический анализы крови - без особенностей. При проведении трехчасового орального глю-козотолерантного теста с 75 г глюкозы (табл. 3.6) отмечалось повышение (пик - на 30-й минуте) уровня инсулина (ИРИ), ГПП-1, а также подавление уровня глюкагона, что способствовало снижению уровня

гликемии к 120-й минуте проведения теста до 2,7 ммоль/л. Снижение уровня глюкозы в крови сопровождалось характерной, преимущественно адренергической клинической симптоматикой.

Таблица 3.6

Результаты перорального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы

Время, мин	Глюкоза, ммоль/л	ИРИ, ЕД/л	ГПП-1, нг/мл	Глюкозозависимый инсулиноподобный полипептид, нг/мл	Глюкагон, нг/мл
0	3,1	2,8	0,12	2,83	0,53
30	6,4	97,7	0,61	3,0	0,41
60	4,7	56,2	0,4	2,95	0,44
120	2,7	40,9	0,28	2,91	0,49
180	3,0	20,1	0,13	2,85	0,52

У пациентов, подвергшихся ГШ, определяется значительно более высокий постпрандиальный уровень ГПП-1 по сравнению с контрольной группой здоровых лиц. В ряде исследований у больных с нейрогенно-копеническими симптомами уровень ГПП-1, инсулина и С-пептида был значительно выше.

Однако исследование Sun H. Kim не выявило взаимосвязи выраженности гипогликемических симптомов с уровнем инсулина. В данной работе были исследованы плазменные уровни глюкозы и инсулина в ходе орального глюкозотолерантного теста в двух группах пациентов, перенесших ГШ - с симптомами гипогликемии в анамнезе и без таковых, и в трех контрольных группах больных с избыточной массой тела и ожирением, различающихся по степени чувствительности к инсулину. Пиковые значения инсулина в хирургических группах действительно были выше, нежели в группах контроля, однако максимальные и минимальные показатели глюкозы и инсулина не различались в обеих группах перенесших ГШ, при этом у трети фиксировалась гликемия <2,7 ммоль/л без каких-либо клинических проявлений.

Бессимптомные гипогликемии также были диагностированы и другими исследователями. A. Goldfine и соавт. выявили бессимптомные постпрандиальные гипогликемии (глюкоза - ниже 3,3 ммоль/л) в 33% случаев после ГШ, а Vidal и соавт. - в 12,5% случаев (за гипогликемию в этом исследовании принимали значения менее 2,7 ммоль/л). Интересно, что бессимптомные гипогликемии (менее 3,0 ммоль/л) в ходе орального глюкозотолерантного теста также были отмечены примерно

у 3-4% пациентов, подвергшихся бандажированию желудка, процедуре, не меняющей анатомию желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, помимо гиперсекреции ГПП-1 и ИРИ, в генезе тяжелых гипогликемических состояний, вероятно, играют роль и другие причины: изменение секреции глюкагона, а также ряд внепанкреатических факторов, таких как грелин, лептин, пептид YY, висфатин и т.д. Возможно, увеличение в послеоперационном периоде уровня пептида YY потенцирует действие ГПП-1, усиливая инкретиновый эффект, а наличие отрицательной обратной связи между уровнем инсулина и грелина и снижение последнего после шунтирующих процедур (из-за удаления грелинпродуцирующего дна желудка) могут также способствовать формированию гипогликемий.

Учитывая уровень гликемии натощак (3,1 ммоль/л при обследовании в стационаре и 2,9 ммоль/л по месту жительства), была проведена проба с голоданием (табл. 3.7) для исключения органического гиперинсулинизма.

Таблица 3.7

Гликемия в ходе 72-часовой пробы с голоданием

Дата	8:30	13:30	17:30	21:00	23:00	3:00	6:00
1-е сутки	-	3,3	3,7	3,7	3,8	3,9	3,8
2-е сутки	3,9	3,2	3,5	3,7	3,6	3,6	3,4
3-и сутки	2,9	3,1	3,3	2,8	3,8	3,3	3,3

1-е сутки: С-пептид - 1,3 нг/мл (норма - 1,1-4,4 нг/мл), ИРИ - 3,3 ЕД/л (норма - 2,3-26,4 ЕД/л).

3-и сутки: С-пептид - 0,4 нг/мл, ИРИ - 0,5 ЕД/л.

Первое сообщение о развитии органического гиперинсулинизма у бариатрических пациентов было опубликовано в 2005 г. и принадлежало исследователям из клиники Мэйо. Группа ученых, возглавляемая G. Service, описала развитие постпрандиальных нейрогликопенических симптомов (нарушение сознания, обмороки, судороги) у шести пациентов с ГШ в анамнезе. После дообследования всем шести пациентам потребовалось хирургическое лечение - резекция поджелудочной железы. Гистологическое исследование выявило островково-клеточную гипертрофию и гиперплазию, характерную для незидиобластоза, у пяти больных, у одного пациента была верифицирована инсулинома (впрочем, у данного пациента гипогликемии дебютировали до бариатрического лечения).

Спустя несколько месяцев M. Ratti и коллеги также описали трех пациентов с похожей клинической симптоматикой, манифестировавшей

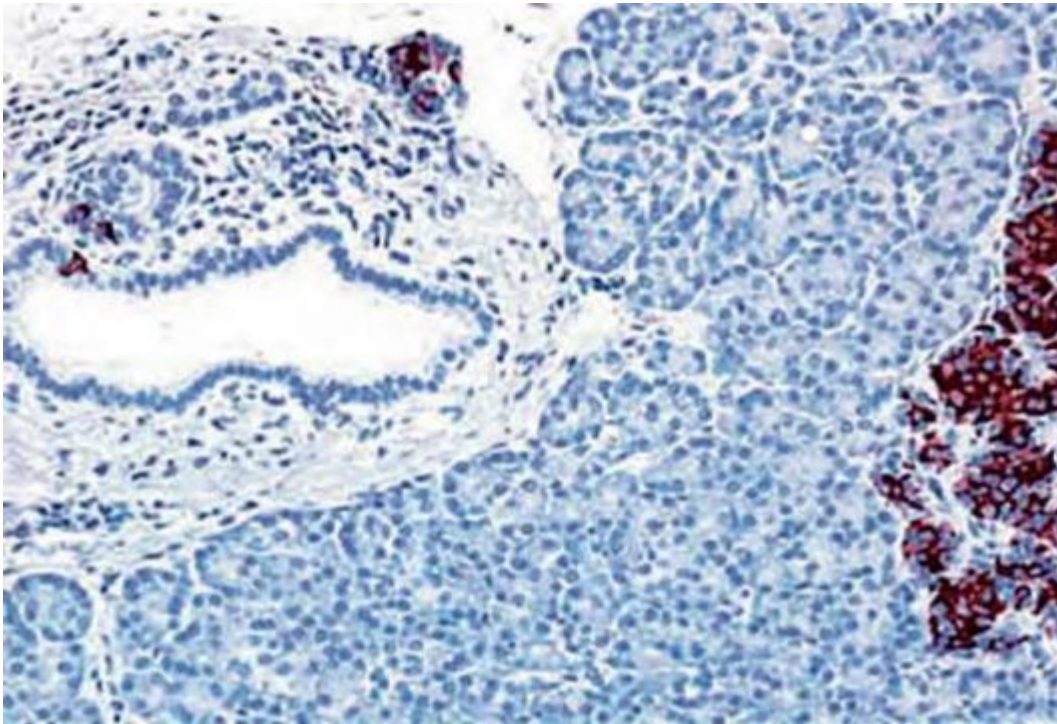


Рис. 3.13. Гистологическая картина незиобластоза у пациента с органическим гиперинсулинизмом, развившимся после гастрошунтирования (Service G. et al. N Engl J Med 2005; 353 (3): 249-254)

после ГШ, резистентных к медикаментозной терапии. Одному из больных была выполнена реоперация (восстановление нормального пассажа по желудочно-кишечному тракту) с положительным эффектом, остальные подвергнуты резекции поджелудочной железы с последующей гистологической верификацией незиобластоза.

Уже через 2 года после первого сообщения о серьезных гипогликемиях после бариатрических процедур число лиц с аналогичной патологией достигло 37 и продолжало расти, причем большинству больных потребовалось проведение хирургических вмешательств на поджелудочной железе.

В основе явлений, приводящих к развитию тяжелых постбариатрических гипогликемий, резистентных к диет- и фармакотерапии, предполагают дисбаланс между гиперсекрецией ГПП-1, ИРИ и улучшенной чувствительностью к инсулину.

В ходе пробы не отмечалось снижения гликемии менее 2,5 ммоль/л, также не возникало клинических проявлений гипогликемии. Уровень ИРИ и С-пептида после голодания снизился по сравнению с исходным, что позволило исключить органический гиперинсулинизм как причину гипогликемических явлений.

Проведенное УЗИ органов брюшной полости не выявило патологических объемных образований. Учитывая перенесенное БПШ, был исследован фосфорно-кальциевый обмен, патологических отклонений выявлено не было, рекомендовано продолжить лекарственную терапию в прежнем объеме.

Таким образом, клиническая картина пациента З. была представлена функциональной постпрандиальной гипогликемией, обусловленной шунтирующим вмешательством на желудочно-кишечном тракте. Гиперинсулинемия и, как следствие, снижение уровня постпрандиального уровня глюкозы - результат повышения уровня инкретинов (в первую очередь ГПП-1) из-за быстрого и массивного поступления в подвздошную кишку простых углеводов, стимулирующих L-клетки тонкой кишки, а также снижения уровня глюкагона. Ситуация усугублялась приемом легкоусвояемых углеводов.

Имеющиеся жалобы, а также данные проведенного обследования были расценены как функциональная гипогликемия в рамках позднего демпинг-синдрома, манифестировавшая в отдаленном периоде после шунтирующей операции на фоне регулярного потребления большого количества простых углеводов. Клинический диагноз: «Функциональная гипогликемия (демпинг-синдром) после БПШ по поводу морбидного ожирения в 2006 г.».

Пациенту было рекомендовано рациональное дробное питание не менее 5-6 раз в сутки, снижение потребления сладких и молочных блюд, а также увеличение потребления белка и клетчатки. На фоне изменения питания была отмечена выраженная положительная динамика: улучшение самочувствия, исчезновение гипогликемических состояний.

В представленном клиническом случае у пациента 3. гипогликемические состояния носили функциональный характер, обусловленный изменением рациона питания в сторону преобладания потребления легкоусвояемых углеводов, и были успешно купированы с помощью диетических ограничений. Именно поэтому всем больным, подвергшимся бариатрическим операциям, необходим тщательный мониторинг состояния углеводного обмена для предупреждения и своевременной диагностики гипогликемических явлений, значительно снижающих качество жизни больных, а в ряде случаев представляющих серьезную угрозу.

Список литературы

1. Akimov V. et al. A new view on pathogenesis of dumping-syndrome // Vestn. Khir. Im I.I. Grek. 2008. Vol. 167. P. 22-25.
2. Anlauf M. et al. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in 15 adults with diffuse nesidioblastosis: diagnostic criteria, incidence, and characterization of beta-cell changes // Am. J. Surg. Pathol. 2005. Vol. 29. P. 524-533.
3. Bantle J. et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia developing late after gastric bypass // Obes. Surg. 2007. Vol. 17. P. 592-594.
4. Beckman L. et al. Changes in gastrointestinal hormones and leptin after Roux-en-Y gastric bypass surgery // J. Parenter. Enteral Nutr. 2011. Vol. 35. P. 169-180.
5. Bernard B. et al. Hypoglycaemia following upper gastrointestinal surgery: case report and review of the literature // BMC Gastroenterol. 2010. Vol. 10. P. 77.
6. Brechner R. et al. A graded evidence-based summary of evidence for bariatric surgery // Surg. Obes. Relat. Dis. 2005. Vol. 1. P. 430-441.
7. Buchwald H. et al. Metabolic bariatric surgery Worldwide 2008 // Obes. Surg. 2009. Vol. 19. P. 1605-1611.
8. Bult M. et al. Surgical treatment of obesity // Eur. J. Endocrinol. 2008. Vol. 158, N 2. P. 135-145.
9. Clancy T. et al. Post-gastric bypass hyperinsulinism with nesidioblastosis: subtotal or total pancreatectomy may be needed to prevent recurrent hypoglycemia // J. Gastrointest. Surg. 2006. Vol. 10. P. 1116-1119.
10. Clifton P. Bariatric surgery: results in obesity and effects on metabolic parameters // Curr. Opin. Lipidol. 2011. Vol. 22. P. 1-5.
11. Cui Y. et al. Advances in the etiology and management of hyperinsulinemic hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass // J. Gastrointest. Surg. 2011. Vol. 15. P. 1879-1888.
12. Deitel M. The change in the dumping syndrome concept // Obes. Surg. 2008. Vol. 18. P. 1622-1624.

13. Dirksen C. et al. Mechanisms of improved glycaemic control after Roux-en-Y gastric bypass // *Diabetologia*. 2012. Vol. 55. P. 1890-1901.
14. Edholm T. et al. Differential incretin effects of GIP and GLP-1 on gastric emptying, appetite, and insulin-glucose homeostasis // *Neurogastroenterol. Motil.* 2010. Vol. 22. P. 1191-1200. e315.
15. Goldfine A. et al. Patients with neuroglycopenia after gastric bypass surgery have exaggerated incretin and insulin responses to a mixed meal // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. P. 4678-4685.
16. Heber D. et al. Endocrine and nutritional management of the post-bariatric surgery patient: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95, N 11. P. 4823-4843.
17. Heinlein C. Dumping syndrome in Roux-en-Y bariatric surgery patients: are they prepared? // *Bariatric Nurs. Surg. Patient Care*. 2009. Vol. 4, N 1. P. 39-47.
18. Holst J. The physiology of glucagon-like peptide 1 // *Physiol. Rev.* 2007. Vol. 87. P. 1409-1439.
19. Kim S. et al. Plasma glucose and insulin regulation is abnormal following gastric bypass surgery with or without neuroglycopenia // *Obes. Surg.* 2009. Vol. 19. P. 1550-1556.
20. Lamounier R. et al. Incretins: clinical physiology and bariatric surgery-correlating the entero-endocrine system and a potentially anti-dysmetabolic procedure // *Obes. Surg.* 2007. Vol. 17. P. 569-576.
21. le Roux C. et al. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters // *Ann. Surg.* 2006. Vol. 243. P. 108-114.
22. Marsk R. et al. Nationwide cohort study of post-gastric bypass hypoglycemia including 5,040 patients undergoing surgery for obesity in 1986-2006 in Sweden // *Diabetologia*. 2010. Vol. 53. P. 2307-2311.
23. McLaughlin T. et al. Reversible hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass: a consequence of altered nutrient delivery // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. P. 1851-1855.
24. Mechanick J. et al. AACE/TOS/ASMBS Guidelines // *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2008. Vol. 4. P. S109-S184.
25. Neary M. et al. Gut hormones: implications for the treatment of obesity // *Pharmacol. Ther.* 2009. Vol. 124. P. 44-56.
26. Patti M. et al. Hypoglycaemia following gastric bypass surgery: diabetes remission in the extreme? // *Diabetologia*. 2010. Vol. 53. P. 2276-2279.
27. Patti M. et al. Severe hypoglycaemia postgastric bypass requiring partial pancreatectomy: evidence for inappropriate insulin secretion and pancreatic islet hyperplasia // *Diabetologia*. 2005. Vol. 48. P. 2236-2240.
28. Rabiee A. et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass: unraveling the roles of gut hormonal and pancreatic endocrine dysfunction // *J. Surg. Res.* 2011. Vol. 167. P. 199-205.
29. Rubino F. et al. The early effect of Roux-en-Y gastric bypass on hormones is involved in body weight regulation and glucose metabolism // *Ann. Surg.* 2004. Vol. 240. P. 236-242.
30. Scavini M. et al. Asymptomatic hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric banding // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. P. 2822-2823.

31. Service G. et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric bypass surgery // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. P. 249-254.
32. Thaler J. et al. Hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery // *Endocrinology.* 2009. Vol. 150. P. 2518-2525.
33. Ukleja A. Dumping syndrome: pathophysiology and treatment // *Nutr. Clin. Pract.* 2005. Vol. 20. P. 517-525.
34. Vella A. et al. Incretin hypersecretion in postgastric bypass hypoglycemia: primary problem or red herring? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. P. 4563- 4565.

Глава 4. НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

4.1. ПРЕДИСЛОВИЕ

Л.Я. Рожинская, Е.И. Марова, Е.О. Мамедова

Клиническая нейроэндокринология - раздел эндокринологии, изучающий, с одной стороны, заболевания гипоталамо-гипофизарной системы и, прежде всего, гормонально-активные опухоли гипофиза, с другой - НЭО других органов и систем, вырабатывающие различные гормоны, как свойственные тем или иным органам, так и вследствие эктопической продукции.

Опухоли гипофиза составляют до 25% всех опухолей головного мозга. Наиболее часто встречаются аденомы - доброкачественные опухоли из клеток аденогипофиза. Однако нередко аденомы гипофиза имеют местный инвазивный рост и могут инфильтрировать соседние структуры, а также приводить к серьезным осложнениям из-за метаболических эффектов избыточной продукции гормонов этими опухолями. К гормонально-активным аденомам гипофиза относятся пролактиномы, кортикотропиномы, соматотропиномы, тиреотропиномы и др.

Также выделяют спорадические и семейные формы аденом гипофиза. Последние составляют около 5% всех случаев аденом гипофиза. Стремительное развитие молекулярной биологии, расширение спектра генетических исследований в ряде случаев позволяют своевременно выявить ряд малосимптомных компонентов наследственных синдромов, выбрать правильную тактику лечения и предсказать развитие заболевания у родственников пациентов. На рис. 4.1 представлены варианты наследственных синдромов, компонентом которых, в частности, являются аденомы гипофиза.

НЭО - гетерогенная группа различных по локализации, характеру роста и клинической симптоматике опухолей, происходящих из нейроэндокринных клеток и, соответственно, имеющих сходные цитологические характеристики. С современных позиций, в организме существует



Рис. 4.1. Гены, ответственные за развитие спорадических и наследственных аденом гипофиза. *GNAS* — ген, кодирующий α -субъединицу Gs белка; *FIPA* (*Familial Isolated Pituitary Adenomas*) — семейные изолированные аденомы гипофиза; *CNC* — Карни-комплекс (*Carney complex*); *MEN1* — ген, кодирующий белок менин; *CDKN1B* — ген, кодирующий циклинзависимый ингибитор киназы p27^{Kip1}; *AIP* — ген, кодирующий белок, взаимодействующий с арилуглеводородным рецептором (*Aryl-hydrocarbon Interacting Protein*); *PRKAR1A* — ген, кодирующий регуляторную субъединицу 1 α -протеинкиназы A; 2q16 — локус на длинном плече хромосомы 2; *SDHB* — ген, кодирующий субъединицу B сукцинатдегидрогеназы; *SDHC* — ген, кодирующий субъединицу C сукцинатдегидрогеназы; *SDHD* — ген, кодирующий субъединицу D сукцинатдегидрогеназы; *DICER1* — ген, кодирующий рибонуклеазу

диффузная нейроэндокринная система, клетки которой должны отвечать следующим критериям: могут продуцировать нейротрансмиттеры, нейро-модуляторы или нейропептиды; имеют большое количество секреторных гранул, из которых экзоцитозом выделяются гормоны в ответ на внешние стимулы; не имеют аксонов и синапсов. Эти опухоли могут происходить из островковых клеток поджелудочной железы, нейроэндокринных клеток, диффузно локализующихся по всему дыхательному и желудочно-кишечному тракту. Указанные новообразования, прежде всего, попадают в поле зрения онкологов и частично эндокринологов. Опухоли мозговой ткани надпочечников, гипофиза, из парафолликулярных клеток щитовидной железы и ОЩЖ имеют сходные морфофункциональные характеристики, однако рассматриваются отдельно и являются предметом изучения преимущественно эндокринологами. В табл. 4.1 представлена классификация НЭО в зависимости от эмбриогенеза.

Как гормонально-активные аденомы гипофиза, так и НЭО относят к группе редких заболеваний, они поздно диагностируются, значитель-

Таблица 4.1

Группы нейроэндокринных опухолей в зависимости от эмбриогенеза

Отдел эмбриональной кишечной трубки	Группа опухолей	Характеристика
Верхний (foregut)	Опухоли тимуса, легких, желудка, двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы	Низкое содержание серотонина, высокое содержание предшественника серо-тонина - 5-гидрокситриптофана, усиленная секреция гистамина, атипичное течение карциноидного синдрома. Высокий риск метастазирования в кости
Средний (midgut)	Опухоли тонкой кишки, аппендикса, правых отделов толстой кишки	Редкая гормональная секреция. Усиленная секреция серотонина и вазоактивных субстанций. Высокий риск метастазирования в печень
Концевой (hindgut)	Опухоли левых отделов ободочной кишки, прямой кишки	

но сокращают продолжительность жизни без адекватного и своевременного лечения. Почти каждый случай указанных новообразований является примером трудной диагностики, персонализированного выбора лечения и тактики ведения пациента.

В настоящей главе представлены трудные для диагностики и лечения случаи аденом гипофиза и АКТГ-продуцирующих опухолей легких, аппендикса и надпочечника, а также примеры эндокринных опухолей в рамках наследственных синдромов.

4.2. БЛОК КЛИНИЧЕСКИХ ПРИМЕРОВ

АДРЕНОКОРТИКОТРОПНЫЙ ГОРМОНЗАВИСИМЫЙ ЭНДОГЕННЫЙ ГИПЕРКОРТИЦИЗМ

Ж.Е. Белая

Ниже представлены клинические примеры, иллюстрирующие сложности дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого эндогенного гиперкортицизма.

Пациенты З., 18 лет, и П., 21 год, поступили в отделение нейроэндо-кринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» одновре-



Рис. 4.2. Внешний вид пациентов 3. и П. на момент поступления в стационар
менно с яркой клинической картиной эндогенного гиперкортицизма (рис. 4.2),
прогрессирующее развитие которой оба пациента наблюдали в течение 2 лет.

Оба жаловались на увеличение массы тела, изменение внешности, повышение АД, общую слабость и слабость в мышцах и выраженный болевой синдром в спине, из-за которого пациент 3. не мог сидеть, стоять или самостоятельно передвигаться. Пациент П. связывал свое заболевание с черепно-мозговой травмой, которая произошла вследствие автомобильной аварии. Пациент 3. свое состояние ни с чем связать не мог.

Результаты обследования пациентов 3. и П. на момент поступления сведены в табл. 4.2.

Таблица 4.2

Клинико-лабораторная характеристика пациентов 3. и П. при поступлении в стационар

Показатели	Пациент 3.	Пациент П.
Рост, см, масса тела, кг, ИМТ, кг/м ²	159, 77, 30	175, 85, 28
АД, мм рт.ст.	160/90	160/100
Состояние опорно-двигательного аппарата	Компрессионные переломы различной степени выраженности тел 14 позвонков (рентгенологически по месту жительства выявлено три	Компрессионные переломы различной степени выраженности тел двух позвонков (L _I , L _{III}). Перелом L _{II} за период госпитализации, что проявлялось

Окончание табл. 4.2

Показатели	Пациент 3.	Пациент П.
	компрессионных перелома). Z-критерий в позвонках - -4,5	усилением болей в спине, требовалась обезболивающая терапия. Z-критерий в шейке бедра - -0,2; L _I -L _{IV} - -0,8
Калий, ммоль/л (референс-ные значения - 3,6-5,3)	4,4	3,9
Глюкоза, ммоль/л (3,1-6,1)	4,5	5,5
Свободный кортизол в суточной моче, нмоль/24 ч (60-413)	>6800	>6800
Уровень кортизола в сыворотке крови	1020	1490

вечером, нмоль/л (46-270)		
Остеокальцин, нг/мл (<8,3 нг/мл)	3,2	2,8
Поставлен диагноз «эндогенный гиперкортицизм»		
АКТГ утро/вечер, пг/мл	77,5/56,3	137,1/88
Поставлен диагноз «АКТГ-зависимый эндогенный гиперкортицизм»		
МРТ sella-области	Гипофиз размером 5×16×10 мм. Контрастное вещество накапливает неоднородно. Заключение: диффузная неоднородность структуры аденогипофиза	Гипофиз размером 8×16×11 мм, выпуклый верхний контур. Неоднородно накапливает контрастное вещество. Заключение: диффузные аденоматозные изменения структуры аденогипофиза
Большая проба с дексаметазоном (8 мг)	Отрицательная	Отрицательная

Таким образом, у пациентов с клинически и лабораторно подтвержденным АКТГ-зависимым эндогенным гиперкортицизмом не было визуализации аденомы на МРТ, выявлена отрицательная большая проба с дексаметазоном, что стало показанием к селективному забору крови из нижних каменистых синусов на фоне стимуляции десмопрессином. Результаты забора крови у обоих пациентов сведены в табл. 4.3.

Таблица 4.3

Результаты селективного забора крови из нижних каменистых синусов с расчетом максимального соотношения адренокортикотропного гормона центр/периферия до и после стимуляции десмопрессином

Время	АКТГ, пг/мл пациент 3.				пациент П.			
	правый синус	левый синус	периферия	максимальный градиент уровня центр/периферия	правый синус	левый синус	периферия	максимальный градиент уровня центр/периферия
-5 мин	106,7	306,4	60,1	5,1	107,1	115,7	75,8	1,53
0 мин	57,7	257,8	62,7		113,1	115,1	102,2	
+3 мин	72,5	335,1	68,1	23	129,9	136,5	113,3	1,2
+5 мин	258,6	1858,0	116,6		132,8	142,5	127,1	
+10 мин	127,2	851,6	112,0		122,5	145,0	120,8	
Центральный гиперкортицизм (болезнь Иценко-Кушинга)	АКТГ-эктопированный синдром (бронхиальный карциноид)							

Как видно из таблицы, у пациента 3. градиент уровня АКТГ центр/периферия в базальных условиях составил 5,1, а на фоне стимуляции десмопрессином - 23, что с уверенностью позволило установить гиперкортицизм центрального генеза (отрезные точки - более 2,0 по базальным данным и более 3,0 в условиях стимуляции при чувствительности метода - 96% и специфичности - 98%). У пациента П. градиент уровня АКТГ центр/периферия оказался соответственно 1,53 и 1,2, что послужило основанием для поиска опухоли, продуцирующей АКТГ.

Пациенту 3. был поставлен диагноз: «Болезнь Иценко-Кушинга без визуализации аденомы на МРТ, стероидный остеопороз, тяжелая форма, с множественными компрессионными переломами тел позвонков. Симптоматическая АГ».

Была проведена трансназальная аденомэктомия, при гистологическом исследовании верифицирована базофильная кортикотропинома, экспрессирующая АКТГ и кортикотропин-рилизинг-гормон. После операции развилась транзиторная надпочечниковая недостаточность. При наблюдении в течение 7 лет сохраняются ремиссия гиперкортицизма и регрессия всех его симптомов: нормализация ИМТ (20 кг/м^2), АД, не было выявлено новых переломов, изменилась внешность молодого человека (рис. 4.3).

Пациенту П. была проведена МСКТ в целях выявления новообразования. В V сегменте правого легкого обнаружено образование $8,5 \times 14,1 \text{ мм}$.

Пациент 3.



Рис. 4.3. Изменение внешности пациента 3. после достижения ремиссии заболевания

Пациенту П. был поставлен диагноз: «АКТГ-эктопированный синдром, обусловленный новообразованием в V сегменте правого легкого. Стероидный остеопороз, тяжелая форма, с множественными компрессионными переломами тел позвонков. Симптоматическая АГ».

Была проведена резекция правого легкого. Бронхиальный карцино-ид был подтвержден при гистологическом исследовании. Опухоль экс-прессировала АКТГ, кортикотропин-рилизинг-гормон, ПРЛ, СТГ, рецептор к соматостатину 5-го подтипа. В течение 9-12 мес после операции наблюдалась ремиссия заболевания со снижением массы тела на 5 кг, нормализацией АД и лабораторных показателей, а также внешности пациента (рис. 4.4).

Однако через 2 года наблюдался рецидив заболевания, подтвержденный клинически и лабораторно, что на первом этапе проявилось клинически явным (сопровождалось выраженным болевым синдромом) компрессионным переломом VIII грудного позвонка наряду с 1, 2 и 3 позвоночными переломами, описанными ранее. Рост пациента П. снизился с 175 до 168 см. Пациент был повторно обследован в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», подтвержден рецидив опухоли правого легкого без отдаленных метастазов. Пациент повторно оперирован, развилась ремиссия гиперкортицизма с признаками вторичной надпочечниковой недостаточности, уровень АКТГ снизился с 136 до 5 пг/мл. Продолжает принимать гидрокортизон в суточной дозе 25 мг.

Данные клинические случаи иллюстрируют возможности селективного забора крови из нижних каменистых синусов на фоне стимуляции

Пациент П.



Рис. 4.4. Динамика изменения внешности пациента П. после достижения ремиссии заболевания

десмопрессином для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого эндогенного гиперкортицизма у пациентов без визуализации аденомы на МРТ. При сопоставимой клинической картине и отсутствии визуализации аденомы на МРТ селективный забор крови является единственным надежным методом для выявления болезни Иценко- Кушинга или АКТГ-ЭС среди пациентов с АКТГ-зависимым эндогенным гиперкортицизмом, что позволяет правильно выбрать метод лечения пациента и достичь ремиссии тяжелого заболевания.

АКТГ-ЭС - редкое заболевание (заболеваемость - от 0,7 до 3 новых случаев на 1 млн населения в год, распространенность - до 55 на 1 млн, на его долю в структуре эндогенного гиперкортицизма, по данным разных авторов, приходится от 12 до 20% случаев. Наиболее частая локализация опухолей: карциноидные опухоли бронхов (36-46%), что иллюстрировано предыдущим клиническим случаем, овсяноклеточный рак легких (18-20%), медуллярный рак щитовидной железы (3-7%), тимус. Гораздо реже встречаются опухоли поджелудочной железы, околоушной железы, яичников, матки, предстательной железы, толстой кишки и др. Циклический синдром Кушинга - еще более редкая патология, которая характеризуется неоднократными эпизодами повышения уровня кортизола, чередующимися с периодами нормальной его секреции. Распространенность этого заболевания еще не изучена. Для того чтобы достоверно поставить диагноз циклического синдрома Кушинга, должны быть лабораторно зафиксированы три пика и два спада секреции кортизола. Среди причин циклического синдрома Кушинга в 54% - кортикотропинома, в 26% - новообразование с эктопической гиперсекрецией АКТГ и примерно в 11% - опухоль надпочечников, в 9% случаев первичный очаг установить не удается.

СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ АДРЕНОКОРТИКОТРОПНОГО ГОРМОН-ЭКТОПИЧЕСКОГО СИНДРОМА, ЦИКЛИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ С НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ ОПУХОЛЬЮ ЧЕРВЕОБРАЗНОГО ОТРОСТКА

И.А. Воронкова, С.Д. Арапова, Е.И. Марова, Н.С. Кузнецов, Ю.Г. Лейтес, Л.Я. Рожинская

Приведен крайне редкий клинический случай АКТГ-ЭС с циклическим течением и локализацией НЭО в аппендиксе.

Пациентка М., 24 года, поступила в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с подозрением на болезнь Иценко-Кушинга. При поступлении предъявляла жалобы на угревую сыпь на лице, слабость, сердцебиение, боли в позвоночнике. В возрасте 19 лет во время беременности на сроке 5-6 нед впервые

отметила повышение АД и резкую прибавку массы тела (10 кг), появились полосы растяжения красного цвета на животе и бедрах (стрии), нечистота кожи. По месту жительства был выявлен повышенный уровень гликемии (до 20 ммоль/л - начата инсулинотерапия), низкий уровень калия (1,94 ммоль/л). На сроке 20 нед беременности в связи с ухудшением состояния (нарастание клинической картины гиперкортицизма) и внутриутробной задержкой развития плода по медицинским показаниям было проведено прерывание беременности, после чего была переведена в эндокринологическое отделение по месту жительства для уточнения диагноза. По результатам проведенного обследования по месту жительства диагностирована болезнь Иценко-Кушинга (высокий уровень кортизола в 23:00 - 1500 нмоль/л и АКТГ - 29 пг/мл, малая проба с дексаметазоном отрицательная), однако при проведении МРТ головного мозга данных об аденоме гипофиза получено не было. Для снижения секреции кортизола был назначен блокатор стероидогенеза (кетоконазол по 400 мг/сут), на фоне приема которого через 2 мес наступила ремиссия гиперкортицизма и нормализовалась гликемия, в связи с чем кетоконазол и инсулинотерапия были отменены. Далее в течение 3 лет сохранялась ремиссия гиперкортицизма. Однако на фоне психоэмоционального перенапряжения через 3 года от первого эпизода вновь появились симптомы гиперкортицизма, но уже с клинической картиной как гиперкортицизма, так и карциноидного синдрома (повышение уровня кортизола, АКТГ, изменение внешности, прибавка массы тела, приливы жара к лицу, обильное мочеиспускание в ночное время, нарушение сна, чувство страха по ночам, слабость). Был возобновлен прием блокаторов стероидогенеза с ремиссией заболевания через 3 мес от начала лечения, в связи с чем препараты были вновь отменены и пациентка направлена в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» для уточнения диагноза. При первой госпитализации в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» была диагностирована клиничко-гормональная ремиссия гиперкортицизма (отсутствие матронизма, бледные стрии на животе и бедрах, нормальный уровень кортизола и АКТГ в плазме крови в 23:00, нормальный уровень кортизола в слюне в 23:00, свободного кортизола в суточной моче, положительная малая проба с дексаметазоном). При МРТ головного мозга данных о наличии аденомы гипофиза не получено. На рентгенограмме грудного отдела позвоночника и при денситометрии был выявлен умеренный остеопороз со снижением высоты тел Th_{12} - Th_{11} . С диагнозом «ремиссия болезни Иценко-Кушинга циклического течения» выписана из стационара с рекомендациями контрольного исследова-

ния уровня кортизола и АКТГ в крови. Однако через 2 нед после выписки из стационара пациентка вновь была госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с ухудшением состояния и выраженной клинической и гормональной картиной гиперкортицизма [АКТГ: 8:00 - 229 пг/мл (норма - 7-66 пг/мл), 23:00 - 210 пг/мл (норма - 0-30 пг/мл); кортизол: 8:00 - 1590 нмоль/л (норма - 123-626 нмоль/л), 23:00 - 1207 нмоль/л (норма - 46-270 нмоль/л); уровень свободного кортизола в слюне и моче превышал референсные значения (23:00 - 1026 нмоль/л (норма - 0,5-9,4 нмоль/л) и 1700 нмоль/сут (норма - 60-413 нмоль/сут) соответственно; малая и большая пробы с дексаметазоном были отрицательными]. На основании проведенного обследования, данных анамнеза (несколько пиков клинических проявлений гиперкортицизма), гормональных исследований за период наблюдения [уровень АКТГ менялся от 34,0 до 299,0 пг/мл, кортизола в сыворотке - от 457,0 до 1590,0 нмоль/л, содержание свободного кортизола в моче колебалось от 94,0 до 1700 нмоль/сут, кортизола в слюне (23:00) - от 0,8 до 1026 нмоль/л], отрицательных результатов малой и большой пробы с дексаметазоном, а также учитывая отсутствие патологии по данным МРТ гипофиза с контрастированием, у пациентки был заподозрен АКТГ-ЭС циклического течения. Длина циклов гиперкортицизма была различна и варьировала от 2 до 11 мес с промежутками нормальной секреции кортизола от 2 нед до 3 лет. Диагноз АКТГ-ЭС был подтвержден в ходе селективного забора крови из

нижних каменистых синусов со стимуляцией десмопрессином на основании градиента менее 2 (в ходе пробы градиент центр/периферия как до, так и после стимуляции не превысил 2), что характерно для АКТГ-ЭС.

После подтверждения АКТГ-ЭС был проведен поиск источника НЭО с помощью следующих методов: УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, УЗИ органов малого таза, УЗИ щитовидной железы, эзофагогастродуоденоскопии, КТ органов грудной клетки с болюсным контрастированием. На основании вышеперечисленных исследований локализацию НЭО выявить не удалось. Но при выполнении колоноскопии обращало на себя внимание увеличенное, вывернутое в просвет слепой кишки устье червеобразного отростка. Была взята биопсия подозрительного участка, но гистологическая картина данного материала была без особенностей (поверхностные фрагменты слизистой оболочки толстой кишки с отеком стромы и очаговой лимфоцитарной инфильтрацией), и только при МСКТ органов брюшной полости с контрастированием было выявлено бластоматозное образование в илеоцекальном углу с бугристыми контурами, размером

2,5×2,5×4,7 см (плотность до контрастирования - 54 НУ), интенсивно накапливающее контрастное вещество в артериальной фазе (120 НУ). Также выделялись два лимфатических узла, накапливающих контрастное вещество (паракаваальный размерами 6,7×11,6 мм и кава-аортальный размерами 6,9×13,0 мм) на уровне L_{III}.

Таким образом, после длительного поиска источника НЭО был поставлен диагноз: «АКТГ-ЭС циклического течения, образование толстой кишки в области илеоцекального угла» - и рекомендовано оперативное лечение. Были выполнены правосторонняя гемиколэктомия с опухолью, лимфаденэктомия по ходу брыжеечных сосудов. При гистологическом исследовании удаленных тканей (слепая кишка с аппендиксом, восходящий отдел толстой кишки и брыжейка) поставлен диагноз: «Высокодифференцированная НЭО червеобразного отростка, G2 (Всемирная организация здравоохранения, 2010) (ВД НЭО ЧО, G2), прорастающая во все слои аппендикса, врастающая в жировую ткань брыжейки, с наличием множества опухолевых элементов в просветах лимфатических сосудов брыжейки». Опухоль прорастала по подслизистому слою до начальных отделов слепой кишки. В лимфатических узлах брыжейки были обнаружены метастазы аналогичного строения.

Иммуногистохимическое исследование НЭО аппендикса показало, что данное новообразование не только интенсивно экспрессирует маркер нейроэндокринной дифференцировки хромогранин А, но и имеет очаговую экспрессию АКТГ, СТГ, ПРЛ и высокий индекс метки пролиферации Ki-67, равный 18,7%.

На рис. 4.5 представлены результаты гистологического и иммуногистохимических исследований.

В послеоперационном периоде развились клинические признаки надпочечниковой недостаточности, подтвержденные лабораторно, что потребовало заместительной терапии (гидрокортизоном по 30 мг/сут). В течение 7 лет после операции при ежегодном обследовании сохранялась ремиссия гиперкортицизма и не было признаков опухолевого роста. Маркеры НЭО - в норме. Через 2 года отменен гидрокортизон (Кортеф*), через 3 года после операции пациентка родила здорового ребенка.

На рис. 4.6 представлена динамика внешнего вида пациентки и уровня кортизола во время заболевания.

Таким образом, мы наблюдали женщину с циклическим синдромом Кушинга, причиной которого была НЭО редкой локализации - в червеобразном отростке, с инвазивным ростом, высоким индексом

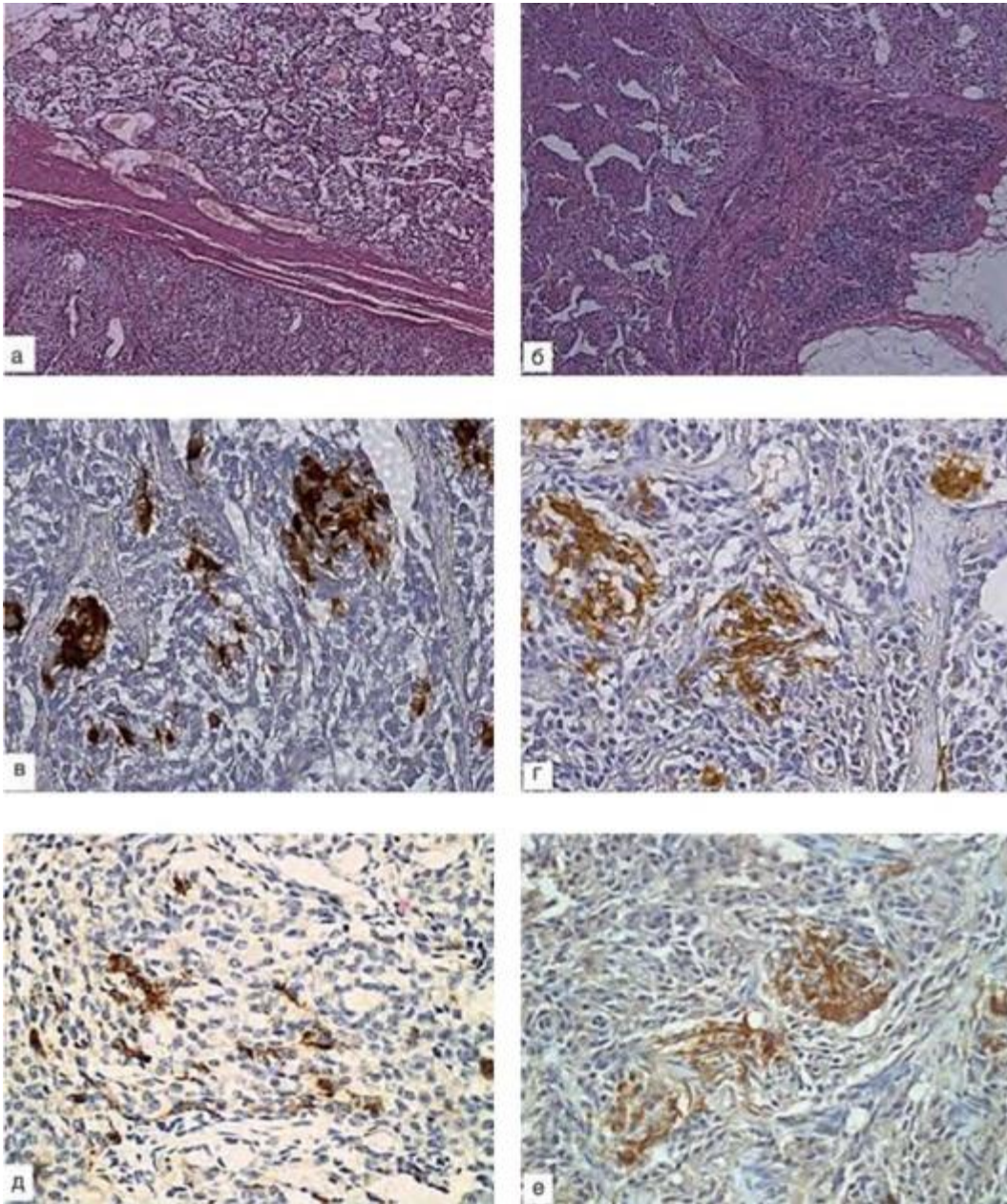


Рис. 4.5. а - нейроэндокринная опухоль аппендикса, прорастающая во все его слои ($\times 100$), G2; б - метастаз нейроэндокринной опухоли аппендикса в лимфатическом узле брыжейки ($\times 100$); в - экспрессия аденокортикотропного гормона ($\times 400$); г - экспрессия соматотропного гормона ($\times 400$); д - экспрессия пролактина ($\times 400$) (локализация гормональной продукции - коричневая окраска); е - экспрессия кальцитонина ($\times 400$)

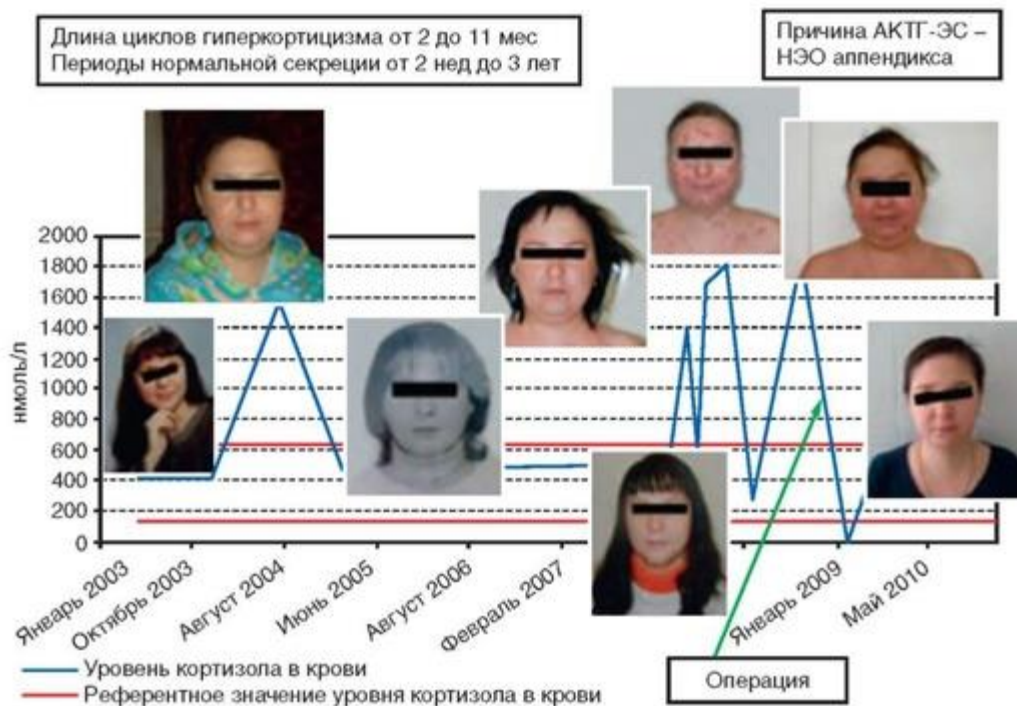


Рис. 4.6. Динамика уровня кортизола и изменение внешности пациентки с аденокортикотропным гормоно-эктопическим синдромом циклического течения на протяжении 7 лет Ki-67 и полигормональной продукцией по данным иммуногистохимии. Наше наблюдение показывает, что течение гиперкортицизма может быть циклично и локализация очага гиперсекреции АКТГ весьма вариабельна.

Список литературы

1. Арапова С.Д. АКТГ-эктопический синдром // Клиническая нейроэндокринология. М., 2011. С. 95-109.
2. Бритвин Т.А., Калинин А.П. АКТГ-эктопированный синдром // Клини. мед. 2003. № 9. С. 8-13.
3. Горбунова В.А., Егорова А.В., Кочаткова А.В. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта. Принципы диагностики и лечения. М., 2009. С. 132-138.
4. Meinardi J.R., Wolffebutte B.H.R., Dullaart R.P.F. Cyclic Cushing's syndrome: a clinical challenge // Eur. J. Endocrinol. 2007. Vol. 157, N 3. P. 245-254.
5. Perakakis N., Laubner K., Keck T., Steffl D. et al. Ectopic ACTH-syndrome due to a euroendocrine tumour of the appendix // Clin. Endocrinol. Diabetes. 2011. Vol. 119, N 9. P. 525-529.

АДРЕНОКОРТИКОТРОПНЫЙ ГОРМОН-ЭКТОПИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, ВЫЗВАННЫЙ КОРТИКО-МЕДУЛЛЯРНОЙ ОПУХОЛЮ НАДПОЧЕЧНИКА

Е.И. Марова, Н.С. Кузнецов, Л.Я. Рожинская, О.В. Ремизов, Н.В. Латкина, О.В. Тихонова, Л.Е. Кац, И.А. Воронкова, А.М. Лапина, Г.С. Колесникова

Ниже представлен клинический пример, иллюстрирующий редкое сочетание - смешанно-клеточная опухоль: АКТГ-продуцирующая феохро-моцитома и аденома коры и трудности диагностики этой опухоли как причины АКТГ-зависимого гиперкортицизма.

В отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в 2014 г. обратилась пациентка, 61 год, с жалобами на общую и мышечную слабость, отеки конечностей, головную боль, изменение внешности, снижение массы тела, дрожь во всем

теле. С 2004 г. появилась умеренная артериальная гипертония, в 2009 г. - мышечная слабость, в сентябре 2013 г. перенесла гипертонический криз с дрожью во всем теле, сердцебиением. Была назначена гипотензивная терапия с удовлетворительным эффектом. С 2013 г. отметила изменение внешности (округление черт лица, появление румянца на щеках, руки и ноги похудели, стала более смуглой). При обследовании по месту жительства поставлен диагноз синдрома Иценко-Ку-шинга. Отмечались повышение уровня АКТГ (утром - 189 пг/мл, вечером - 211 пг/мл) и кортизола (утром - 962 нмоль/л, вечером - 1256 нмоль/л) с нарушением ритма их секреции, гипокалиемия (2,42 ммоль/л). Выявлен СД, и назначена инсулинотерапия. При МРТ головного мозга в декабре 2013 г. убедительных данных о новообразовании гипофиза не получено. Впервые обследована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в феврале 2014 г. При осмотре: рост - 161 см, масса тела - 56 кг, ИМТ - 21,6 кг/м². Общее состояние средней тяжести, отмечаются округлость лица, матронизм, истончение и гиперпигментация кожного покрова, множественные петехии и синяки, выраженная мышечная слабость. ПЖК развита слабо, стрий нет. АД - 130/80 мм рт.ст. (на фоне гипотензивной терапии), ЧСС - 90 в минуту. Выявлено повышение уровня кортизола в сыворотке и нарушение ритма его секреции: утром - 848 нмоль/л, вечером - 357 нмоль/л. Нарушения ритма секреции АКТГ выявлено не было: уровень АКТГ утром - 33,91 пг/мл, вечером - 28 пг/мл. Экскреция свободного кортизола с мочой оказалась нормальной (96 нмоль/сут). Содержание кортизола в слюне вечером повышено до 14,7 нмоль/л. Уровень калия в крови на момент поступления - 2,45 ммоль/л; назначены препараты калия

и калийсберегающие диуретики. Учитывая быстрое развитие симптоматики, гипокалиемию, матронизм, гиперпигментацию кожного покрова, следовало предположить диагноз АКТГ-ЭС. Однако на фоне большой дексаметазоновой пробы произошло снижение содержания кортизола на 80% (161 нмоль/л против исходного уровня 848 нмоль/л). При МРТ головного мозга данных о наличии аденомы гипофиза не получено, выявлена диффузная неоднородность структуры аденогипофиза. Для точной верификации диагноза был проведен селективный забор крови из нижних каменистых синусов. Отмечено повышение градиента уровня АКТГ между центром и периферией на 3-й минуте после стимуляции десмопрессином до 4,1, хотя в базальных точках градиент был низким.

Тем не менее было предположено, что положительная большая дексаметазоновая проба и результаты селективного забора из нижних каменистых синусов указывают на центральный генез гиперкортицизма. Было принято решение о трансназальной аденомэктомии. Гистологический анализ гипофизарной ткани после нейрохирургического вмешательства выявил в двух фрагментах выраженную гиперплазию базофильных и оксифильных клеток и в третьем - элементы нейрогипофиза. Аденома не обнаружена. При иммуногистохимическом исследовании обнаружены экспрессия рецепторов соматостати-на 2-го и 5-го подтипа в 70-80% цитоплазмы и мембраны гиперплазированных клеток гипофиза, слабоположительная реакция на АКТГ, отрицательная реакция на кортикотропин-релизинг-гормон.

Послеоперационный период - без клинического улучшения; нарастали слабость и гипокалиемия, уровень АКТГ и кортизола в крови возрос в несколько раз (АКТГ утро/вечер - 290,4/226,4 пг/мл; кортизол утро/вечер - более 1750/1750 нмоль/л). Развился транзиторный несахарный диабет, назначен десмопрессин в дозе 0,05 мг вечером с положительным эффектом. Анализ на биомаркеры нейроэндокринных опухолей выявил высокий уровень хромогранина А - 285,3 нг/мл (норма - до 108 нг/мл). Содержание других биологических маркеров НЭО оставалось в пределах референсных значений. Эзофагогастродуодено-и колоноскопия, МСКТ грудной клетки объемного образования не выявили. При МСКТ брюшной полости и забрюшинного пространства (выполненной до нейрохирургического вмешательства) были обнаружены два овоидных образования левого надпочечника с четкими и ровными контурами; одно - размером 1,8x2,3x2,5 см и плотностью 19 НУ, второе - 2,0x2,3x2,5 см и плотностью 3 НУ, которые в связи с результатами большой дексаметазоновой пробы и селективного за-

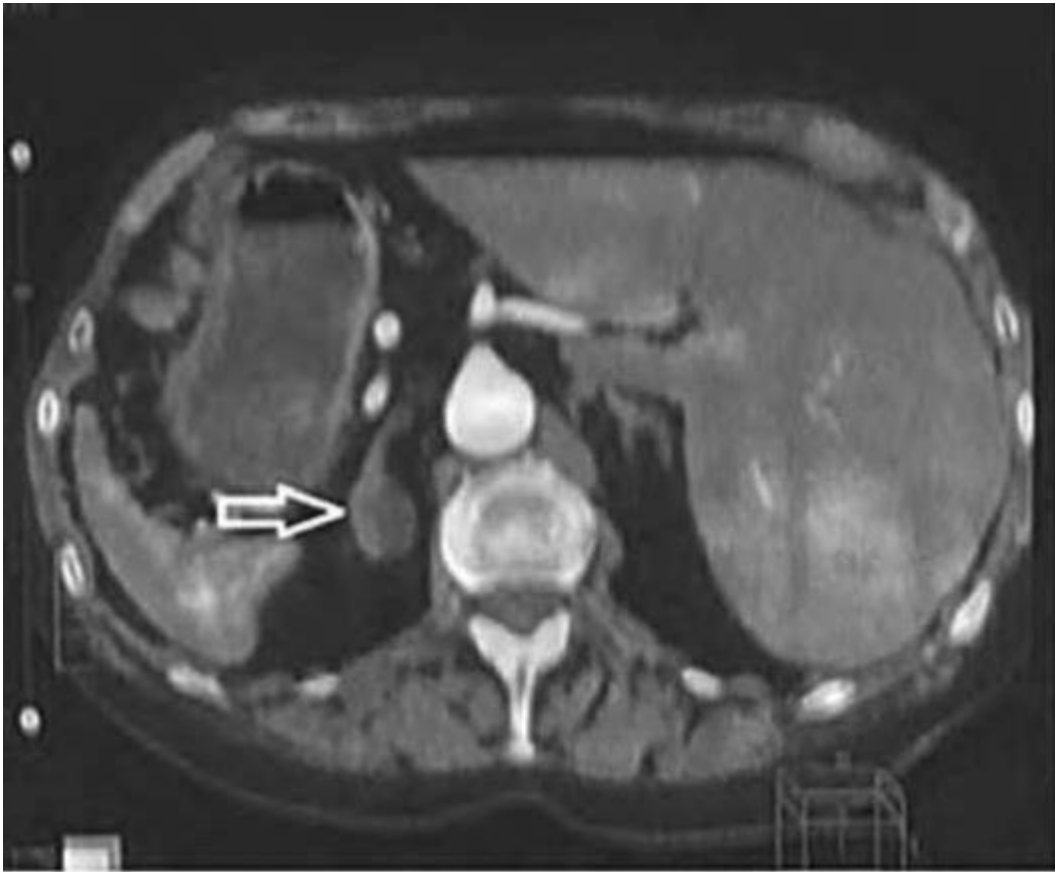


Рис. 4.7. Объемное образование левого надпочечника (указано стрелкой)

бора крови из нижних каменистых синусов были расценены как вторичные аденомы при болезни Иценко-Кушинга (рис. 4.7).

Учитывая тяжесть состояния больной и трудности выявления источника эктопической опухоли, планировалась двусторонняя адреналэктомия. Однако до этого необходимо было исключить достаточно редкий вариант АКТГ-ЭС - АКТГ-секретирующую феохромоцитому. При анализе суточной мочи обнаружено повышение уровня норметанефрина до 640 мкг/сут (норма - 35-445 мкг/сут) и метанефрина до 1552 мкг/сут (норма - 25-312 мкг/сут), что позволило предположить феохромоцитому левого надпочечника с эктопической секрецией АКТГ. После предоперационной подготовки α_1 -адреноблокаторами (доксазолином по 8 мг/сут) и β -адреноблокаторами (бисопрололом по 10 мг утром и 7,5 мг вечером) в отделении хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» были выполнены люмботомия слева и адреналэктомия с опухолью. В ходе операции из левого надпочечника удален конгломерат ткани с узлом и жировой клетчаткой общим размером 14×5×2,5 см. К надпочечнику прилегало два узла диаметром по 2,5 см каждый, ярко-желтого и серого цвета. Морфологическое исследование показало, что, помимо диффузно-узловой гиперплазии, в ткани надпочечника присутствует смешанно-клеточная опухоль - феохромоцитома/аденома коры надпочечников. Ткань феохромоцитомы альвеолярного строения состояла из полиморфных веретенообразных и полигональных клеток, экспрессирующих хро-могранин А, синаптофизин и АКТГ; экспрессии кортикотропин-рели-зинг-гормона выявлено не было. Индекс маркера пролиферации Ki-67 составил 2,5%. Во втором компоненте смешанной опухоли - аденоме коры надпочечника преобладали эозинофильные клетки (рис. 4.8).

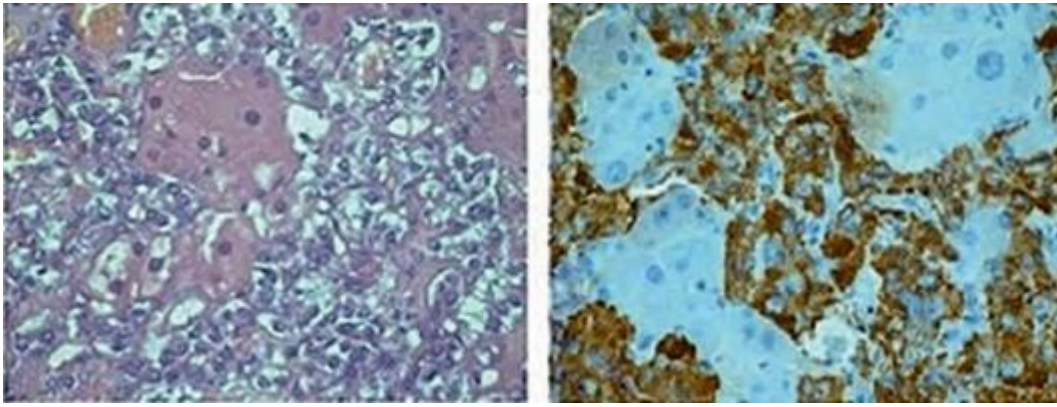


Рис. 4.8. Слева - микст-опухоль - феохромоцитома/аденома коры надпочечника (окраска гематоксилин-эозином, $\times 400$); справа - экспрессия аденокортикотропного гормона клетками феохромоцитомы (иммуногистохимия, $\times 400$)

В послеоперационном периоде отмечены значительное снижение уровня АКТГ (до 30,19 пг/мл) и нормализация уровня кортизола. Тем не менее, исходя из клинических данных (тошнота по утрам, эпизоды снижения АД), был назначен гидрокортизон в минимальной дозе (5 мг). Состояние пациентки значительно улучшилось: исчезли признаки несахарного диабета (десмопрессин был отменен), пропало чувство мышечной слабости, нормализовались уровень калия, гликемия; сахаропонижающая терапия была полностью отменена. Через 3 мес после адреналэктомии, сразу после отмены заместительной терапии, развилась надпочечниковая недостаточность. Уровень АКТГ в крови утром - 30 пг/мл, но содержание кортизола в крови утром - 20 нмоль/л, а свободного кортизола в моче - 18 мкг/сут. Заместительная терапия (гидрокортизоном по 15 мг) была возобновлена. При контрольном обследовании через 1 и 3 года после адреналэктомии данных о рецидиве заболевания нет; сохраняются нормальное АД, хорошее самочувствие, низконормальные показатели АКТГ и кортизола.

Особенностью данного клинического случая является трудность диагностики, возникшая в результате изначального подозрения на болезнь Иценко-Кушинга из-за полученной положительной большой дексаметазоновой пробы и результатов селективного забора из нижних каменистых синусов. Несмотря на почти 100% чувствительность и специфичность метода селективного забора из нижних каменистых синусов, результат оказался ложноположительным, что выяснилось после трансназальной аденомэктомии (по результатам гистологии не подтвердилось наличие аденомы, обнаружен лишь гиперплазированной гипофиз), также обращает на себя внимание слабopоложительная реакция на АКТГ по методу иммуногистохимии.

Остается неясным генез развития гиперплазированного гипофиза. Однако на основании данных ряда работ можно предположить влияние избыточного количества катехоламинов на кортикотрофы гипофиза через α - и β -адренорецепторы, которые подразумевают возможность влияния катехоламинов на секрецию АКТГ. Под действием избытка катехоламинов могут развиваться гиперплазия гипофиза и повышение секреции АКТГ, что ведет к надпочечниковой гиперплазии или адено-матозу, в том числе к формированию кортикальной части кортико-медуллярной опухоли. Нельзя исключить и паракринное взаимодействие феохромоцитомы и коры надпочечника, ведущее к образованию диффузно-узловой гиперплазии коры надпочечников и повышению выработки кортизола. Описано несколько случаев феохромоцитомы и смешанно-клеточной кортико-медуллярной опухоли, ассоциированной с пре-Кушинг синдромом, хотя повышения АКТГ в крови ни в одном из случаев зарегистрировано не было. Обнаруженная у данной пациентки кортико-медуллярная смешанная опухоль является достаточно редкой патологией, в мире имеется меньше 20 сообщений о клинических случаях на эту тему.

С клинической точки зрения, кроме повышенных значений мета-нефринов и норметанефринов в суточной моче в 2-3 раза, зарегистрированных при обследовании в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», в анамнезе пациентки отсутствуют классические проявления феохро-моцитомы: гипертонический криз зафиксирован однократно и далее была подобрана гипотензивная терапия, удовлетворительно контролировавшая АД; присутствующая у пациентки дрожь по всему телу и повышенная потливость были расценены как часть проявлений карцино-идного синдрома при АКТГ-ЭС.

Таким образом, вариант гиперкортицизма в сочетании с опухолью надпочечника при отсутствии подавления АКТГ требует тщательного и углубленного исследования. Нераспознанный редкий источник АКТГ-ЭС - феохромоцитомы может повлечь за собой серьезные осложнения, в том числе в интраоперационном периоде в виде развития неуправляемой гемодинамики. Выявление повышенной экскреции метанефринов и норметанефринов требует длительной предоперационной подготовки - адренергической блокады α -адреноблокаторами, что позволит предотвратить интраоперационные гипертонические кризы. Несмотря на редкость АКТГ-эктопированного синдрома, вызванного феохромоцитомой, возможно, следует у всех пациентов с гиперкортицизмом (и АКТГ-зависимым, и АКТГ-независимым) в сочетании с опухолью надпочечника осуществлять исследование активности

катехоламинов (определение продуктов их метилирования - нормета-нефринов и метанефринов в суточной моче).

Список литературы

1. Ситкин И.И., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и др. Двусторонний селективный забор крови из нижних каменистых синусов на фоне стимуляции десмопресси-ном в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма // Диагностическая и интервенционная радиология. 2013. Т. 7, № 3. С. 57-68.
2. Kimura T., Usui T., Inamoto S. et al. Pheochromocytoma with subclinical Cushing's syndrome caused by corticomedullary mixed tumor of the adrenal gland // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94, N 3. P. 746-747. doi: 10.1210/jc.2008-2013.
3. Кузнецов Н.С., Марова Е.И., Латкина Н.В. и др. АКТГ-продуцирующая феохромоцитомы. Клинический случай. // Эндокринная хир. 2012. Т. 6, № 4. С. 43-50.
4. Chen H., Doppman J., Chrousos G. et al. Adrenocorticotrophic hormone-secreting pheochromocytomas: the exception to the rule // Surgery. 1995. Vol. 118, N 6. P. 988-995. doi: 10.1016/s0039-6060(05)80104-7.

СИНДРОМ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ 1-ГО ТИПА

Н.Г. Мокрышева, Е.О. Мамедова, Е.А. Пигарова, Ю.А. Березкина, А.В. Воронцов, В.Н. Азизян, А.Ю. Григорьев, Т.Р. Алексеева, М.А. Кутин, А.В. Кочатков, Л.Я. Рожинская

Ниже представлен клинический пример, иллюстрирующий последовательное выявление эндокринных опухолей в рамках синдрома МЭН 1-го типа, манифестировавшего клинической картиной акромегалии и ги-перпролактинемического гипогонадизма.

В отделении нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с ноября 2011 г. наблюдается пациентка К., 1985 года рождения.

Из анамнеза известно, что с 2004 г. (с 19 лет) молодая женщина стала отмечать постепенное изменение внешности (огрубение черт лица, увеличение носа, нижней челюсти, языка, кистей и стоп). С 2008 г. (в 23 года) присоединились головные боли, сопровождавшиеся рвотой, учащенным сердцебиением, дезориентацией в пространстве и времени, амнезией. С апреля 2010 г. возникли нарушения менструального цикла по типу олигоменореи, а затем аменореи. При обследовании по месту жительства в июне 2010 г. выявлено: ПРЛ - 127 000 мЕД/л (норма

- 90-540 мЕД/л), гормон роста (СТГ) - 30 нг/мл (норма - 0,1-6,9 нг/мл), инсулиноподобный фактор роста (ИФР) 1-го типа - 1040 нг/мл (нор-



Рис. 4.9. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга пациентки К., 25 лет (НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН). Черными стрелками указано объемное образование передней черепной ямки (предположительно, глиома хиазмы). Белой стрелкой указан аденоги-пофиз

ма - 88-250 нг/мл). Была направлена в НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, где по данным МРТ головного мозга выявлено гигантское объемное образование (38x35x37 мм) в проекции передней черепной ямки (предположительно, глиома хиазмы), компримирующее передние рога боковых желудочков и III желудочек (рис. 4.9).

Указанное образование привело к развитию окклюзионной гидроцефалии, которая являлась причиной тяжелого состояния на момент поступления и требовала срочного проведения шунтирующей операции. Учитывая высокий хирургический риск, связанный с большими размерами образования и вовлечением в его структуру крупных сосудов головного мозга (комплекс передних мозговых артерий и передней соединительной артерии не приподнят и полностью обращен в опухоль), а также признаками бескапсульного роста (нечеткий контур), опухоль была признана нерезектабельной и в качестве метода лечения предложена радиохирургия. Одновременно с выявлением глиомы хиазмы была отмечена гиперплазия аденогипофиза с гипоинтенсивным участком в режиме T₁ (предположительно, эндоселлярная микроаденома гипофиза). Учитывая клинико-лабораторные признаки акромегалии и гиперпролактинемии, аденома расценена как смешанная СТГ/ПРЛ-секретирующая. В связи с тяжелым состоянием и высоким операционным риском для лечения выбрана длительная медикаментозная терапия агонистами дофамина (каберголином по 2,5 мг/нед) и аналогом соматостатина (октреотидом длительного действия по 20 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней).

В НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко проведена шунтирующая операция - вентрикуло-перитонеостомия (шунт среднего

давления) с соединением боковых желудочков мозга. В результате операции регрессировала окклюзионная гидроцефалия, прекратились мучительные головные боли, состояние больной значительно улучшилось. В октябре-ноябре 2010 г. проведен курс стереотаксической радиохирургии на линейном ускорителе NOVALIS (суммарная очаговая доза - 54 Гр). При контрольном исследовании через 8 мес размеры объемного образования остались прежними, отмечались увеличение кистозного компонента и периферический отек мозговой ткани. При компьютерной периметрии впервые был выявлен хиазмальный синдром, не отмечавшийся ранее.

С августа 2010 г. начата терапия аналогами соматостатина длительного действия, однако после первой инъекции октреотида длительного действия в дозе 20 мг внутримышечно развился приступ судорог с потерей сознания и амнезией. Приступы повторялись 3-4 раза в неделю, становясь реже по мере прекращения действия препарата. Состояние расценено как симптоматическая эпилепсия на фоне объемного образования головного мозга и назначена противосудорожная (вальпроевая кислота пролонгированного действия по 2000 мг/сут) и противоотечная (дексаметазон по 8 мг/сут внутримышечно) терапия, что через некоторое время привело к развитию ятрогенного гиперкортицизма. При попытке отменить или снизить дозу дексаметазона приступы учащались. Через несколько месяцев было установлено, что вышеописанные приступы сопровождались гипогликемией до 2,3 ммоль/л и купировались внутривенным введением глюкозы. Пациентке приходилось постоянно употреблять быстроусвояемые углеводы в больших количествах, что привело к увеличению массы тела на 30 кг. Несмотря на получаемую противосудорожную терапию, приступы продолжались, и в мае 2011 г. пациентка самостоятельно отказалась от продолжения лечения аналогами соматостатина длительного действия.

В ноябре 2011 г. (в 26 лет) пациентка впервые госпитализирована в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» для поиска причин гипогликемий и коррекции лечения акромегалии. По данным проведенного обследования подтверждено наличие органического гиперинсулинизма: ИРИ - 35,5 мкЕД/мл (норма - 2,3-26,4 мкЕД/мл), глюкоза - 2,5 ммоль/л (норма - 3,1-6,1 ммоль/л), ИРИ/глюкоза - 0,8 мг% (норма - менее 0,4 мг%). По данным визуализирующих методов исследования (УЗИ, спиральной КТ, а также МСКТ, проведенной в ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского»), обнаружены множественные опухоли поджелудочной железы размером от 60 до 5 мм, расположенные в головке,

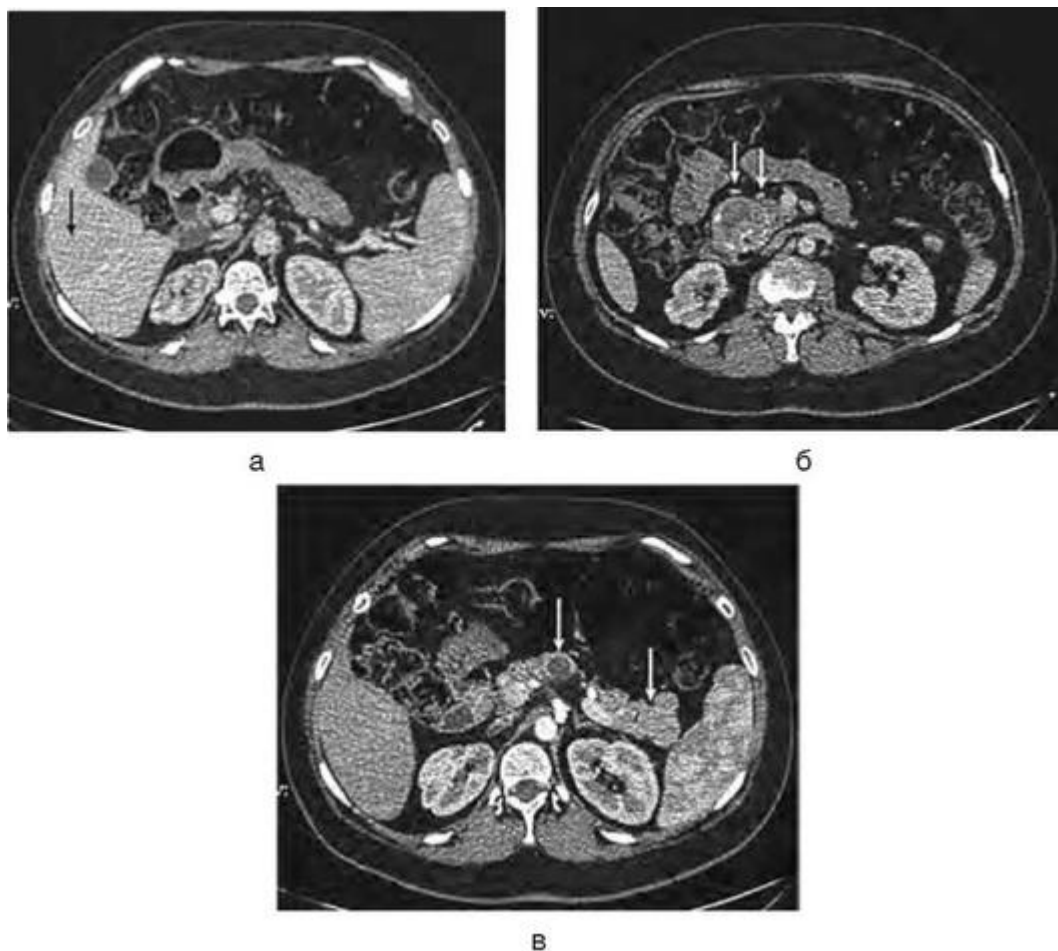


Рис. 4.10. а-мультиспиральная компьютерная томограмма органов брюшной полости. Венозная фаза исследования. В VI сегменте печени определяется округлое образование (указано стрелкой) размерами 53x70x60 мм. Признаков билиарной гипертензии нет; б - венозная фаза исследования. В головке поджелудочной железы определяются округлые кистозно-солидные образования размером до 15 и 48 мм, с четкими контурами и определяемыми по периферии кальцинатами; в - артериальная фаза исследования. Кистозно-солидные образования тела и хвоста поджелудочной железы размером до 20 и 31 мм. Парапанкреатическая клетчатка не инфильтрирована. Парапанкреатические лимфатические узлы не увеличены

теле и хвосте органа, а также метастаз VI сегмента печени диаметром 70 мм (рис. 4.10). Легочные поля - без очаговых инфильтративных изменений.

Выявление у молодой женщины второй эндокринной опухоли дало основание предположить наличие синдрома МЭН 1-го типа. Был проведен диагностический поиск для выявления первичного гиперпарати-

реоза (ПГПТ) как самого распространенного компонента данного синдрома. При дообследовании установлено: ПТГ - 138,3 пг/мл (норма - 15-65 пг/мл), нормокальциемия [кальций общий - 2,46 ммоль/л (норма - 2,10-2,55 ммоль/л), кальций ионизированный - 1,24 ммоль/л (норма - 1,03-1,29 ммоль/л)] и нормокальциурия [кальций в суточной моче - 6,08 ммоль/сут (норма - 2,5-8,0 ммоль/сут)]. При УЗИ ОЩЖ данных об аденоме или гиперплазии не получено. Также были выявлены дефицит витамина D [25(OH)D - 8,9 нг/мл (норма - более 20 нг/мл)] и выраженное снижение МПК в поясничном отделе позвоночника (L_I-L_{IV}, Z-критерий - - 3,5 SD) на фоне высоких показателей

костного обмена [остеокальцин - 90,2 нг/мл (норма - 11-43 нг/мл), β -cross-laps - 1,16 нг/мл (норма - 0,01-0,69 нг/мл)]. Таким образом, возник вопрос о дифференциальной диагностике между нормокальцие-мическим вариантом ПГПТ и ВГПТ на фоне дефицита витамина D, в связи с чем был рекомендован прием препаратов активных метаболитов витамина D (альфакальцидола по 1 мкг/сут).

При молекулярно-генетическом исследовании выявлена гетерозиготная нонсенс-мутация p.K224X в гене *MEN1*, что подтверждало наличие синдрома МЭН 1-го типа.

При консультации в Институте хирургии им. А.В. Вишневского принято решение об оперативном лечении. В предоперационном периоде, учитывая высокий риск развития шунт-инфекции/дисфункции шунта при абдоминальной операции, предварительно в НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко были проведены его ревизия и перевод вентри-куло-перитонеального конца шунта в вентрикуло-атриальный.

В январе 2012 г. госпитализирована в отделение абдоминальной хирургии № 1 Института хирургии им. А.В. Вишневского, где проведено оперативное вмешательство в объеме панкреатодуоденэктомии, резекции тощей кишки, спленэктомии, холецистэктомии, а также криоде-струкции метастаза VI сегмента печени. Реконструктивный этап состоял из последовательного создания гепатикоюноанастомоза, дуоденоюно-анастомоза («конец в бок») на петле тонкой кишки, выделенной по Ру.

При гистологическом исследовании в головке, теле и хвосте поджелудочной железы выявлены множественные опухолевые узлы, построенные из мономорфных клеток с округлыми или овальными светлыми ядрами, образующими трабекулярные, альвеолярные и солидные структуры, среди которых встречаются фиброзные трабекулы, участки оссификации, кровоизлияния; каждый опухолевый узел ограничен от ткани поджелудочной железы тонкой фиброзной капсулой; в под-слизистом слое тощей кишки содержится эктопированная ткань под-

желудочной железы. При иммуногистохимическом исследовании подтверждена нейроэндокринная природа множественных опухолей поджелудочной железы: клетки опухоли экспрессируют синаптофизин и соматостатин. Индекс Ki-67 составил 3%.

В послеоперационном периоде была назначена заместительная терапия препаратами человеческих генно-инженерных инсулинов короткой и средней продолжительности действия, а также ферментными препаратами.

При контрольном исследовании в марте 2013 г. в Институте хирургии им. А.В. Вишневского местного рецидива НЭО поджелудочной железы не выявлено; размеры метастаза опухоли в правой доле печени уменьшились на 17% после криодеструкции. Впервые обнаружены множественные метастазы в легких (в IV и V сегментах правого легкого диаметром 15 и 8 мм соответственно; в базальных отделах правого легкого - диаметром 7-8 мм), на костальной плевре справа (8 мм). Была назначена противоопухолевая терапия препаратом ингибитора m-TOR киназы - эверолимусом по 10 мг/сут.

В октябре 2013 г. при повторном обследовании в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» отмечались выраженная положительная динамика общего состояния, регрессия имевшейся тяжелой энцефалопатии, тенденция к нормализации массы тела (похудела на 20 кг), регресс акромегалоидных черт. На фоне лечения аналогами соматостатина, возобновленного после удаления НЭО поджелудочной железы (октрео-тид длительного действия по 20 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней), отмечена нормализация уровня СТГ [0,22 нг/мл (норма - 0,06-6,88 нг/мл)] и ИФР-1 [88,6 (норма - 88-250)]. На фоне приема каберголина по 2,5 мг/нед отмечено значительное снижение по сравнению с исходными показателями уровня ПРЛ [6227 мЕД/л (норма - 90-540 мЕД/л)] и биоактивного ПРЛ [3954 мЕД/л (норма - 64-395 мЕД/л)]. Тем не менее в связи с отсутствием нормализации уровня ПРЛ сохранялись гипо-гонадотропный гипогонадизм и вторичная аменорея (снижение ЛГ - 1,0 ед., ФСГ - менее 0,66 ед., эстрадиол -

178 пмоль/л). По данным МРТ головного мозга, объемное образование в области дна III желудочка после проведенного лечения несколько уменьшилось в размерах, сохранялось компримирование хиазмальной цистерны (тем не менее при компьютерной периметрии хиазмальный синдром не подтвержден) и базальных отделов лобных долей. Что касается структуры аденогипо-физа, то отмечалась его умеренная гиперплазия и диффузная неоднородность. Четких данных о наличии аденомы не получено, что было расценено как положительная динамика по сравнению с данными 2010 г.

По данным МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, по сравнению с мартом 2013 г. - без динамики. На фоне противоопухолевой терапии эверолимусом по 10 мг/сут при МСКТ органов грудной клетки отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров очага в IV сегменте средней доли правого легкого с 15 до 2 мм; исчезновение очагов в нижнем отделе средней доли правого легкого и на плевре. Выявлены умеренно повышенные уровни маркеров НЭО: серотонина в крови [309,3 нг/мл (норма - 30-200 нг/мл)] и 5-оксииндолуксусной кислоты в суточной моче [162 мкмоль/сут (норма - до 53 мкмоль/сут)], при нормальном уровне хромогранина А в плазме [11,2 ЕД/л (норма - 2-18 ЕД/л)].

Несмотря на прием активных метаболитов витамина D, уровень ПТГ и кальция не изменился [ПТГ - 162 пг/мл (норма - 15-65 пг/мл), кальций общий - 2,55 ммоль/л (норма - 2,10-2,55 ммоль/л), кальций ионизированный - 1,20 ммоль/л (норма - 1,03-1,29 ммоль/л)], что позволило поставить диагноз нормокальциемического варианта ПГПТ. Наблюдалась нормализация маркеров костного метаболизма [остеокальцин - 27,6 нг/мл (норма - 11-43 нг/мл), β -cross-laps - 0,381 нг/мл (норма - 0,01-0,69 нг/мл)] и положительная динамика МПК в области

поясничных позвонков (L_I-L_{IV} - -2,7 по Z-критерию). Учитывая мало-

симптомное течение заболевания, отсутствие топических данных об аденоме/гиперплазии ОЦЖ при УЗИ, высокий риск рецидива ПГПТ при синдроме МЭН 1-го типа при субтотальной паратиреоидэктомии, с одной стороны, а также низкое качество жизни при возможном развитии стойкого гипопаратиреоза после тотальной паратиреоидэктомии, с другой стороны, было принято решение о динамическом наблюдении.

Также за время госпитализации была выявлена декомпенсация СД вследствие панкреатэктомии (гликированный гемоглобин - 7,8% при целевом уровне менее 7%), по поводу чего проводилась коррекция получаемой интенсифицированной инсулинотерапии.

При выписке рекомендовано: продолжить терапию аналогами сома-тостатина длительного действия в прежней дозе; учитывая неполную ремиссию гиперпролактинемии, дозу каберголина увеличить до 3 мг/нед; наблюдение у онколога с коррекцией противоопухолевой терапии.

В представленном клиническом наблюдении у женщины с генетически подтвержденным диагнозом синдрома МЭН 1-го типа имеются все три классических компонента синдрома: смешанная СТГ/ПРЛ-секретирующая аденома гипофиза (полная ремиссия акромегалии и отсутствие ремиссии гиперпролактинемии на фоне комбинированного лучевого и медикаментозного лечения), множественные НЭО подже-

лудочной железы (состояние после хирургического лечения) и ПГПТ, нормокальциемический вариант. Неклассическим компонентом является неэндокринная гигантская внутримозговая опухоль средней черепной ямки с распространением в переднюю черепную ямку (предположительно, глиома хиазмы).

Примечательны некоторые нетипичные для синдрома МЭН 1-го типа особенности. По данным МРТ головного мозга, нет четкой визуализации микроаденомы гипофиза при явно агрессивном течении заболевания, тогда как для МЭН 1-го типа более типично наличие

макроаденомы гипофиза с инвазивным ростом. Нормализация уровня ИФР-1 на фоне применения аналога соматостатина длительного действия (октреотида) была достигнута только после хирургического лечения по поводу инсулиномы. Нормализация ПРЛ не достигнута, хотя отмечается значимое снижение уровня ПРЛ со 127 000 до 6227 мЕД/л, в связи с чем доза агониста дофамина каберголина была увеличена до 3 мг/нед (при максимально допустимой дозе 4,5 мг/нед).

При анализе литературы по данному вопросу нам также не удалось найти источники с указанием на выявление глиомы хиазмы в рамках МЭН 1-го типа. Диагноз глиомы хиазмы был поставлен предположительно, на основании данных МРТ, поскольку биопсия образования по вышеуказанным причинам не проводилась.

Обращает на себя внимание, что эпизоды гипогликемии проявились после назначения аналога соматостатина длительного действия (октреотида), и по мере прекращения его действия отмечалось урежение вышеописанных приступов с потерей сознания. Это объясняется наличием соматостатиновых рецепторов не только в ЦНС, но и в желудочно-кишечном тракте, в том числе в островках Лангерганса поджелудочной железы. Таким образом, аналоги соматостатина подавляют синтез и секрецию не только СТГ, но и гормонов эндокринной части поджелудочной железы, в том числе инсулина и глюкагона. У больных с инсулиномами на фоне лечения октреотидом может отмечаться увеличение выраженности и продолжительности гипогликемии, что связано с более выраженным подавляющим влиянием препарата на секрецию СТГ и глюкагона, чем на секрецию инсулина, а также меньшей длительностью ингибирующего воздействия на секрецию инсулина.

В целях дифференциальной диагностики гиперпаратиреоза была проведена проба с назначением аналогов витамина D. Учитывая сохранение повышенного уровня ПТГ и верхненормальные показатели кальция в крови, был поставлен диагноз нормокальциемического варианта ПГПТ, что согласуется с данными о том, что ПГПТ является самым распростра-

ненным компонентом синдрома МЭН 1-го типа. Остеопенический синдром у пациентки имеет смешанный генез (вследствие гипогонадотропного гипогонадизма на фоне гиперпролактинемии, гиперпаратиреоза, применения больших доз глюкокортикоидов в анамнезе), однако, учитывая молодой возраст и положительную динамику лечения приведших к его развитию состояний (прежде всего, гиперпролактинемии), специфическая антиостеопоротическая терапия не назначалась.

Следует остановиться и на необходимости хирургического лечения функционирующих нейроэндокринных неоплазий поджелудочной железы, несмотря на отдаленные метастазы. Удаление и/или деструкция большей части опухолевой ткани является единственным шансом для пациента на стабилизацию состояния. Прогноз в данном случае определяется наличием метастазов НЭО поджелудочной железы в печени и легких, а также наличием гигантской опухоли передней черепной ямки. Следует отметить, что на фоне противоопухолевого химиотерапевтического лечения и лучевой терапии достигнута стабилизация процессов.

Список литературы

1. Thakker R.V., Newey P.J., Walls G.V., Bilezikian J. et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97, N 9. P. 2990-3011. doi: 10.1210/jc.2012-1230.
2. Ростомян Л.Г., Рожинская Л.Я., Тюльпаков А.Н., Мокрышева Н.Г. Особенности диагностики и лечения пациентов с синдромом множественных эндокринных неоплазий 1-го типа // Consilium Medicum. 2010. № 12. С. 87-93.

3. Verges B., Boureille F., Goudet P., Murat A., Beckers A. et al. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. P. 457-465. doi: 10.1210/jc.87.2.457.

4. Tonelli F., Giudici F., Giusti F., Brandi M. - L. Gastroenteropancreatic neuro-endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 // Cancers. 2012. Vol. 4. P. 504-522. doi: 10.3390/cancers4020504.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СЕМЕЙНОЙ АКРОМЕГАЛИИ В РАМКАХ СЕМЕЙНЫХ ИЗОЛИРОВАННЫХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

Т.С. Тарасова, Е.А. Пугарова, Л.К. Дзеранова, А.Н. Тюльпаков, И.И. Дедов

Ниже представлены наблюдения четырех пациентов с аденомами гипофиза различного типа секреции из двух семей с мутациями в гене *AIP*.

В первой семье пациентка Х., 1998 года рождения, с наследственностью по сахарному диабету по отцовской линии в 13-летнем возрасте

обратилась к эндокринологу по месту жительства с жалобами на выраженные головные боли, головокружение, быстрое увеличение роста по сравнению со сверстниками. Рекомендованы стационарное обследование и лечение, которые не были проведены. В 16 лет консультирована эндокринологом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». На приеме предъявляла жалобы на сохраняющиеся интенсивные головные боли, головокружение. При осмотре отмечалось наличие акромегалоидных черт лица. При госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в 2015 г. рост составил 197 см. Выявлено повышение уровня СТГ до 21,6 нг/мл (норма - 0,2-15,9 нг/мл), ИФР-1 - до 805,1 нг/мл (норма - 193-731 нг/мл), ПРЛ общего - до 966,4 мЕД/л (норма - 109-557 мЕД/л). В ходе орального глюкозотолерантного теста не наблюдалось подавления уровня СТГ в сыворотке крови менее 1 нг/мл. При МРТ головного мозга обнаружено объемное образование гипофиза размерами 13x19x17 мм. Проведено трансфеноидальное удаление эндосупраселлярной аденомы гипофиза. В послеоперационном периоде лабораторно подтверждена ремиссия основного заболевания, развились несахарный диабет и гипотиреоз, которые потребовали назначения десмопрессина и левотироксина натрия соответственно. При госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в 2016 г. лабораторно подтверждена эффективность оперативного лечения в виде сохраняющейся ремиссии основного заболевания, снижение уровня СТГ в ходе орального глюкозотолерантного теста до 0,246 нг/мл (норма - менее 1 нг/мл). При МРТ головного мозга выявлены послеоперационные изменения селлярной области, картина пустого турецкого седла. Коррекции заместительной терапии несахарного диабета и вторичного гипотиреоза не потребовалось. При дополнительном опросе стало известно, что отец пациентки, 1963 года рождения, кроме нарушения углеводного обмена, имел акромегалоидные черты лица, высокий рост (210 см). Для исключения семейной формы аденом гипофиза проведено молекулярно-генетическое исследование с выявлением гетерозиготной мутации с.649С>Т р.С)217Х в гене *AIP*. В связи с этим отец пациентки был также госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в 2016 г.

На момент поступления он предъявлял жалобы на головные боли, повышение АД до 150/90 мм рт.ст., повышенную потливость, боли в тазобедренных суставах и снижение либидо. За время стационарного обследования лабораторно подтверждена гиперпролактинемия: повышение ПРЛ общего до 23 760 мЕД/л (норма - 53-400 мЕД/л); ИФР-1 - 300,8 нг/мл (норма - 87-328 нг/мл), снижение СТГ в ходе

орального глюкозотолерантного теста менее 1 нг/мл. По данным МРТ головного мозга - картина эндо-, супра-, пара-, инфраселлярной аденомы гипофиза размерами 25x30x28 мм. Рекомендовано хирургическое лечение, от которого он воздержался, в качестве альтернативы начата медикаментозная терапия каберголином с коррекцией дозы до нормализации уровня ПРЛ. Раннее развитие проявлений гипофизарного гигантизма у дочери, подробный сбор семейного анамнеза с учетом наследственности по сахарному диабету позволили заподозрить

семейную форму аденомы гипофиза и подтвердить наличие идентичной мутации в гене *AIP* по данным молекулярно-генетического исследования.

Во второй семье пациент Ч., 1956 года рождения, с 30 лет отмечал постепенное изменение внешности в виде укрупнения черт лица, увеличения конечностей в размере, до 46 лет не обследовался у эндокринолога и регулярной медикаментозной терапии не получал. В возрасте 46 лет поставлен диагноз СД 2-го типа, уровень глюкозы в крови в дебюте - 13 ммоль/л, начата инсулинотерапия. В этот же период в связи с изменениями внешности обследовался у эндокринолога по месту жительства, лабораторно подтвержден диагноз активной стадии акромегалии (СТГ и ИФР-1 - выше референсных значений). При МРТ головного мозга получены данные о наличии аденомы гипофиза с интра-, супра-, инфра- и параселлярным ростом. Оперативное лечение (транскраниальная аденомэктомия) проведено только в 2008 г., в возрасте 60 лет. В послеоперационном периоде развился гипотиреоз, в связи с чем начата заместительная терапия левотироксином натрия. Спустя 3 года, в 2011 г., при амбулаторном обследовании клиничко-лабораторной ремиссии акромегалии не подтверждено, начата терапия октреотидом длительного действия по 10-20 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней. В 2013 г. при МРТ головного мозга описывается картина объемного образования турецкого седла с интра-, супра-, инфра- и пара-селлярным ростом. В 2014 г. в стационаре по месту жительства лабораторно сохранялось повышение СТГ до 55,8 нг/мл (норма - до 2 нг/мл), ИФР-1 - до 668 нг/мл (норма - 81-225 нг/мл). По данным МРТ головного мозга - аденома гипофиза с отрицательной динамикой роста, размерами 36x30x39 мм.

В 2015 г. при госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» рост пациента составил 161 см. По данным лабораторного исследования, сохранялось повышение СТГ до 80 нг/мл (норма - до 2 нг/мл), ИФР-1 - до 497,5 нг/мл (норма - 81-225 нг/мл). По данным МРТ головного мозга - картина аденомы гипофиза с прорастанием в основную пазуху, занимающей почти весь ее объем. Выполнено частичное трансфеноид-

дальное удаление опухоли, в послеоперационном периоде признаков несахарного диабета и надпочечниковой недостаточности не отмечалось. Обращало на себя внимание улучшение общего состояния, однако уровень СТГ оставался повышенным - до 53 нг/мл (при норме до 2 нг/мл). Продолжена консервативная терапия препаратами октреотида длительного действия по 40 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней.

При госпитализации в целях динамического наблюдения в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в 2016 г. подтверждена активность основного заболевания, спустя 2 нед после введения аналогов соматостатина лабораторно отмечается значительное повышение СТГ - до 17,0 нг/мл (норма - 0,4-10,0 нг/мл), ИФР-1 - до 418,2 нг/мл (норма - 81-225 нг/мл). При МРТ головного мозга описываются картина объемного образования селлярной области справа с максимальными размерами 13x18x16 мм, нерезкая отрицательная динамика в виде увеличения остаточной ткани по сравнению с 2015 г. Рекомендованы продолжение медикаментозной терапии длительно действующими препаратами октреотида в максимальной дозе с присоединением каберголина по 0,5 мг/нед, а также проведение лучевой терапии.

В связи с агрессивным течением акромегалии, отсутствием положительного эффекта на фоне приема медикаментозной терапии, рецидивированием после оперативного лечения, наличием сопутствующего СД 2-го типа, несмотря на отсутствие дебюта заболевания в молодом возрасте, был проведен дополнительный сбор семейного анамнеза, который позволил предположить семейную форму аденомы гипофиза. При проведении молекулярно-генетического исследования у данного пациента была выявлена гетерозиготная мутация С.811 С>Т: р R271W в экзо-не 6-го гена *AIP*, что стало показанием к госпитализации сына пациента, 1987 года рождения, имеющего при детальном осмотре акромегалоидные черты внешности. Его рост при госпитализации в 2016 г. в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» составил 197 см. При лабораторном исследовании установлена активная стадия акромегалии, зафиксировано повышение СТГ до 2,7 нг/мл (норма - до 2,0 нг/мл), ИФР-1 - до 567,2 нг/мл (норма - 60-307 нг/мл), отсутствие снижения СТГ в ходе орального глюкозотолерантного теста менее 1 нг/мл.

При МРТ головного мозга визуализировалась эндоселлярная аденома гипофиза размерами 5x19x15 мм. Выполнено трансфеноидальное удаление аденомы, в послеоперационном периоде - лабораторная ремиссия основного заболевания, нормализация СТГ (0,2 нг/мл при норме до 2 нг/мл), отсутствие повышения СТГ в ходе орального глюкозотолерантного теста более 1 нг/мл (норма - до 0,2 нг/мл); данных о несахарном диабете и надпо-

чечниковой недостаточности не выявлено. При динамическом наблюдении через 6 мес уровень СТГ и ИФР-1 остается в пределах референс-ных значений. Было проведено молекулярно-генетическое исследование, подтверждена мутация в гене *AIP*, выявленная у отца.

Семейные изолированные аденомы гипофиза (*Familial Isolated Pituitary Adenomas* - FIPA) характеризуются наличием аденом гипофиза у двух членов и более одной семьи при отсутствии других синдромов, ассоциированных с опухолями. Мутации в гене *AIP* могут быть найдены в 15-25% семей с FIPA и в 40-50% семей с акромегалией в рамках гомогенных FIPA семей. Приведенные выше клинические наблюдения показывают превалирование мужского пола (75%) среди пациентов из семей FIPA. Отмечается важность сбора семейного анамнеза для определения групп пациентов, которым показано молекулярно-генетическое исследование, в том числе выявления мутаций в гене *AIP*. На данном примере у двух родственников пациентов, обратившихся в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» по поводу акромегалии, выявлены гормонально-активные опухоли гипофиза, подтверждена генетическая природа заболеваний и проведено адекватное лечение.

Список литературы

1. Vandeva S., Jaffrain-Rea M. - L., Daly A.F. et al. The genetics of pituitary adenomas // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 24, N 3. P. 461- 476. doi: 10.1016/j.beem.2010.03.001.

2. Igraja S., Chahal H.S., King P. et al. Characterization of aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) mutations in familial isolated pituitary adenoma families // Hum. Mutat. 2010. Vol. 31, N 8. P. 950-960. doi: 10.1002/humu.21292.

3. Далантаева Н.С., Дедов И.И. Генетические и обменные особенности семейных изолированных аденом гипофиза // Ожирение и метаболизм. 2013. Т. 10, № 2. С. 3-10. doi: 10.14341/2071-8713-4817.

4. Chahal H.S., Chapple J.P., Frohman L.A. et al. Clinical, genetic and molecular characterization of patients with familial isolated pituitary adenomas (FIPA) // Trends Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 21, N 7. P. 419-427. doi: 10.1016/j.

tem.2010.02.007.

ТИРЕОТРОПНАЯ ГОРМОНСЕКРЕТИРУЮЩАЯ АДЕНОМА ГИПОФИЗА У ПАЦИЕНТА С ГИПОПИТУИТАРИЗМОМ: СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Е.Г. Пржиялковская

Пациент У., 31 год, впервые поступил в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в ноябре 2016 г. с жалобами на головные боли в затылочной области, снижение зрения,

общую слабость, быструю утомляемость. Из анамнеза известно, что считает себя больным с 16 лет, когда стал отмечать вышеуказанные жалобы. В течение последних 2 лет появились жалобы на снижение половой функции. За медицинской помощью не обращался. Впервые обследован летом 2016 г. по месту жительства. При МРТ головного мозга выявлено объемное образование хиазмально-селлярной области (макроаденома гипофиза). В гормональном анализе крови обнаружено повышение ТТГ до 8,17 мЕД/л, снижение ЛГ до 0,381 мМЕ/мл и тестостерона до 0,22 нмоль/л, остальные показатели - в пределах нормальных значений:

свободный Т₄ - 16,01 пмоль/л, кортизол в крови утром - 142 нмоль/л, АКТГ утром - 22,1 пг/мл, СТГ - 0,230 нг/мл, ПРЛ - 520 мЕД/л. При УЗИ щитовидной железы патологии не выявлено. Пациент был осмотрен окулистом - заподозрена частичная атрофия зрительных нервов обоих глаз. Поставлен диагноз: «Макроаденома гипофиза, впервые выявленная. Субклинический гипотиреоз. Гипогонадизм. Частичная атрофия зрительных нервов обоих глаз. Астеноневротический синдром. Вегетососудистая дистония. Миопия слабой степени обоих глаз. Ангиопатия сосудов сетчатки обоих глаз. Искривление перегородки носа». Рекомендовано нейрохирургическое лечение в Федеральном центре.

При поступлении: рост и масса тела пациента составили 174 см и 70 кг соответственно. АД и пульс соответствовали норме - 110/80 мм рт.ст., 74 в минуту. Клинических признаков акромегалии, гиперкортицизма, нарушения функции щитовидной железы выявлено не было. Наружные половые органы сформированы правильно, по мужскому типу. В ходе обследования у пациента подтверждена гормонально-неактивная макроаденома гипофиза с развитием частичного гипо-питуитаризма. По данным МРТ, образование имело размеры 37х34х37 мм (без существенной динамики по сравнению с предыдущим исследованием), распространялось в пазуху основной кости (ин-фраселлярно), в кавернозные синусы (параселлярно), деформировало хиазму (супраселлярно). При контрастном усилении образование интенсивно и неоднородно накапливало контрастный препарат, ткань гипофиза не дифференцировалась. В ходе офтальмологического осмотра данных о хиазмальном синдроме не получено. По данным гормонального исследования у пациента подтвержден вторичный гипогонадизм (уровень тестостерона - 0,17 нмоль/л при норме 11-33,5 нмоль/л). Впервые выявлена вторичная надпочечниковая недостаточность: диагноз поставлен на основании низконормального уровня кортизола в крови - 127,6 нмоль/л (норма - 123-626 нмоль/л) и суточной

экскреции кортизола с мочой - 75,42 нмоль/сут (норма - 60-113 нмоль/сут). Учитывая низкую информативность анализа уровня ТТГ для диагностики вторичного гипотиреоза (этот показатель может быть снижен, в норме или несколько повышен), исследовался только уровень свободного Т₄, его концентрация составила 17,04 пмоль/л, что соответствовало нормальным показателям (норма - 9-20 пмоль/л). Оценка соматотропной функции гипофиза проводилась по уровню ИФР-1, его концентрация оказалась низконормальной - 83,9 нг/мл (норма - 60-280 нг/мл). Стимуляционных проб для верификации недостаточности гормона роста не проводилось. В связи с наличием гипо-гонадизма для оценки состояния МПК пациенту проведена рентгеновская денситометрия, в ходе которой выявлено снижение МПК до уровня остеопороза в поясничном отделе позвоночника (в L₁-L₄ - до -3,1 SD по Z-критерию) и до уровня остеопении в проксимальном отделе бедренной кости (Total hip - до -2,0 SD, neck - до -1,7 SD по Z-критерию). Показатели клинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, ЭКГ - без особенностей. Поставлен диагноз: «Основное заболевание: гормонально-неактивная макроаденома гипофиза с инфра-, супра- и параселлярным распространением без нарушений зрительных функций. Осложнения основного заболевания: гипогонадотропный гипогонадизм. Вторичная надпочечниковая недостаточность. Остеопенический синдром на фоне гипогонадизма. Сопутствующие заболевания: миопия слабой степени обоих глаз. Ангиопатия сосудов сетчатки обоих глаз. Искривление перегородки носа». Учитывая молодой возраст, большие размеры аденомы гипофиза, компрессию хиазмы и развитие гипопитуитаризма, оптимальным методом лечения выбрана трансфеноидальная аденомэктомия. По техническим причинам нейрохирургическое вмешательство было перенесено на 2017 г. В отделении пациенту была назначена терапия глюкокортикоидами [гидрокортизоном (Кортефом*) по 10 мг утром и 5 мг в 16:00], на фоне которой состояние пациента несколько улучшилось (уменьшились слабость, утомляемость). От терапии половыми стероидами принято решение воздержаться до удаления опухоли в связи с возможным риском стимуляции роста аденомы гипофиза. При выписке рекомендован прием препаратов кальция и витамина D для профилактики переломов.

В марте 2017 г. пациент повторно госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» для трансфеноидальной аденомэктомии. В рамках предоперационной подготовки у пациента повторно исследован гормональный профиль. Результаты вновь подтвердили вторичный гипогонадизм [тесто-

стерон - 0,17 нмоль/л (норма - 11-33,5 нмоль/л), ЛГ - 0,216 ЕД/л (норма - 2,5-11 ЕД/л), ФСГ - 1,96 ЕД/л (норма - 1,6-9,7 ЕД/л)], вторичную надпочечниковую недостаточность [кортизол в крови утром до приема гидрокортизона (Кортефа*) - 117,8 нмоль/л, АКТГ утром - 33,26 пг/мл (норма - 7-46 пг/мл)]. Кроме того, впервые было выявлено снижение уровня СТГ до 0,05 нг/мл (норма - 0,02-1,23 нг/мл) и ИФР-1 - до 41,75 нг/мл. Учитывая наличие множественной гипофизарной недостаточности (вторичного гипокортицизма, вторичного ги-погонадизма) и низкого уровня ИФР-1, пациенту был установлен СТГ-дефицит (подтверждающих стимуляционных тестов не требуется). При контроле за уровнем ПРЛ выявлено незначительное его повышение до 621 мЕД/л (норма - 60-510 мЕД/л), что, вероятно, обусловлено сдавлением ножки гипофиза и нарушением транспорта дофамина. При анализе полученных данных лечащего врача насторожило парадоксальное сохранение тиреотропной функции гипофиза (высоконормальный свободный T_4 - 19,21 пмоль/л) у пациента со всеми другими видами гипофизарной недостаточности вследствие макроаденомы гипофиза больших размеров. В связи с этим был исследован весь профиль тиреоидных гормонов: ТТГ - 5,704 мЕД/л (норма - 0,25-3,5 мЕД/л), свободный T_3 - 6,23 пмоль/л (норма - 2,5-5,5 пмоль/л), свободный T_4 - 20,34 пмоль/л. Таким образом, было получено несоответствие повышения уровней периферических тиреоидных гормонов и отсутствия подавления уровня ТТГ, что указывает на наличие центрального тиреотоксикоза в отличие от первичного тиреотоксикоза, при котором уровень ТТГ благодаря действию отрицательной обратной связи должен быть низким. Выявленный центральный тиреотоксикоз требовал проведения дифференциальной диагностики двух форм этой патологии: ТТГ-секретирующей аденомы гипофиза и синдрома резистентности к тиреоидным гормонам, при котором наблюдают сходные лабораторные изменения. В первую очередь была исключена сопутствующая первичная патология щитовидной железы: антитела к рецептору ТТГ составили 0,804 ЕД/л (норма - 0,804-1,75 ЕД/л). В пользу ТТГ-секретирующей аденомы гипофиза у данного пациента свидетельствовали высокие уровни биохимических показателей тканевого гипер-тиреоза: повышение концентрации секс-стероидсвязывающего глобулина до 76,58 нмоль/л (норма - 14,5-65,4 нмоль/л) и маркеров костного метаболизма - остеокальцина до 46,35 нг/мл (норма - 14-42 нг/мл) и С-концевого телопептида коллагена 1-го типа - до 1,45 нг/мл (норма - 0,01-0,7 нг/мл). Пациенту проведена диагностическая проба с октреотидом короткого действия (100 мкг подкожно

3 раза в сутки в течение 3 дней), в ходе которой нормализовался уровень тиреоидных гормонов: свободный T_4 - 17,38 пмоль/л, свободный T_3 - 3,68 пмоль/л, ТТГ - 0,276 мЕД/л. Следует отметить, что у данного пациента отсутствовали какие-либо специфические клинические признаки тиреотоксикоза (тахикардия, тремор, снижение массы тела), остеопороз имел смешанный генез (гипогонадизм, СТГ-дефицит). При боковой рентгенографии позвоночника компрессионных переломов не выявлено. Проведен прицельный поиск других осложнений ТТГ-секретирующей аденомы гипофиза. При УЗИ объем щитовидной железы составил 10,7 мл, эхоструктура неоднородная, узлов нет. В клиническом и биохимическом анализе крови были выявлены признаки железодефицитной анемии: гемоглобин - 118 г/л (норма - 132-172 г/л), железо - 8,3 мкмоль/л (норма - 10,6-31,3 мкмоль/л). Таким образом, пациенту поставлен диагноз: «Основное заболевание: ТТГ-продуцирующая супра-, пара- и инфраселлярная макроаденома гипофиза без нарушений зрительных функций. Осложнения основного заболевания: Вторичная надпочечниковая недостаточность, медикаментозная компенсация. Гипогонадотропный гипогонадизм, СТГ-дефицит. Снижение МПК, преимущественно в поясничном отделе позвоночника (до -3,1 SD по Z-критерию), смешанного генеза. Сопутствующие заболевания: миопия слабой степени обоих глаз. Ангиопатия сосудов сетчатки обоих глаз. Искривление перегородки носа. Железодефицит-ная анемия легкой степени». К сформулированным выше показаниям для

нейрохирургического лечения добавлена гормональная (ТТГ-секре-тирующая) активность аденомы гипофиза.

В рамках предоперационной подготовки, кроме терапии препаратами железа, пациент продолжил получать октреотид короткого действия по 100 мг 3 раза в сутки подкожно. Лечение переносил хорошо, диспепсических явлений не было. На фоне терапии отметил значительное улучшение самочувствия - исчезновение мышечных болей в верхних конечностях, которые беспокоили пациента уже около 10 лет, уменьшение общей слабости. После завершения подготовки проведена трансназальная транссфеноидальная аденомэктомия. В ходе операции опухоль имела частично мягкую, частично хрящевидную консистенцию, прорастала в левый и правый кавернозный синус, распространялась на площадку основной кости. С помощью аспирата и опухолевых кусачек под контролем 30° оптики аденома удалена полностью. При гистологическом исследовании удаленной опухолевой ткани подтверждена аденома гипофиза, состоящая преимущественно из хромофобных клеток, с обширными очагами кровоизлияний, периваскулярного ги-

линоза и участками фиброза, с положительной иммуноэкспрессией ТТГ в опухолевых клетках. В раннем послеоперационном периоде признаков несахарного диабета, ликвореи, декомпенсации надпочечниково-вой недостаточности не выявлено. На 10-е сутки после операции взяты контрольные гормональные анализы крови (свободный Т₄ - 13,74 пмоль/л, свободный Т₃ - 3,14 пмоль/л, ТТГ - 0,693 мЕД/л), подтвердившие ремиссию заболевания в раннем послеоперационном периоде. Пациент выписан с рекомендациями повторной госпитализации через 6 мес для динамического контроля, оценки эффективности проведенного нейрохирургического лечения и решения вопроса о назначении препаратов тестостерона, гормона роста при необходимости, при условии достижения ремиссии основного заболевания и отсутствия противопоказаний.

Описанный клинический случай демонстрирует трудности в интерпретации лабораторных изменений тиреоидных гормонов и ТТГ, особенно у пациентов с макроаденомами гипофиза. Рутинно уровень ТТГ не должен исследоваться для исключения вторичного гипотиреоза, достаточным является анализ крови на свободный Т₄. С другой стороны, при подозрении на ТТГ-секретирующую аденому гипофиза иногда требуется исследование не только свободного Т₄ и ТТГ, но и свободного Т₃, так как у ряда пациентов с тиреотропиномами наблюдается изолированное повышение уровня свободного Т₃ при нормальных показателях свободного Т₄ и ТТГ. Поскольку чаще всего яркие клинические проявления тиреотоксикоза при ТТГ-секретирующих аденомах гипофиза отсутствуют, необходимо исследовать весь профиль тиреоидных гормонов у пациентов с неспецифическими жалобами, при исключении гормональной активности аденомы гипофиза, особенно макроаденомы. Отсутствие подавления ТТГ в сочетании с повышенным уровнем тиреоидных гормонов (свободным Т₃ и/или свободным Т₄) исключает первичную патологию щитовидной железы и требует дифференциальной диагностики между тиреотропиномами и синдромом резистентности к тиреоидным гормонам. Большая часть пациентов с ТТГ-секретирующими опухолями чувствительны к терапии аналогами соматостатина, при этом методом выбора в лечении остается транс-сфеноидальная аденомэктомия.

Список литературы

1. Пржиялковская Е.Г., Газизова Д.О., Григорьев А.Ю. и др. Тиреотропинома: трудности дифференциальной диагностики (клинический случай) // Клини. и экспер. тиреологическая. 2011. Т. 7, № 2. С. 68-73.
2. Астафьева Л.И., Кадышев Б.А., Шишкина Л.В. и др. Клинико-морфологические характеристики, диагностические критерии и результаты хирургического лечения ТТГ-секретирующих аденом гипофиза // Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко. 2016. Т. 80, № 6. С. 24-35.

3. Beck-Peccoz P., Lania A., Beckers A. et al. European thyroid association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors // Eur. Thyroid J. 2013. Vol. 2, N 2. P. 76-82.
4. Amlashi F.G., Tritos N.A. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: epidemiology, diagnosis, and management // Endocrine. 2016. Vol. 52, N 3. P. 427-440.

Глава 5. ЗАБОЛЕВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

5.1. ПРЕДИСЛОВИЕ

Н.М. Платонова, Д.Г. Бельцевич, Н.Ю. Романова

Диагностика и лечение гормонпродуцирующих опухолей надпочечников являются одной из актуальных проблем современной эндокринологии. В клинической картине преобладает быстрое развитие необратимых поражений органов-мишеней и возникновение тяжелых инвалидизирующих осложнений, приводящих без лечения к 35-50% смертности в течение 5 лет. Патогенез и специфические клинические признаки обусловлены гиперпродукцией тех или иных гормонов тканью опухоли.

Так, при избыточном выделении глюкокортикоидов развивается синдром Иценко-Кушинга, выработка опухолью минералокортикоидов лежит в основе первичного гиперальдостеронизма (ПГА). Нередко наблюдается картина смешанного гиперкортицизма, когда новообразование продуцирует несколько гормонов, различных по своему биологическому действию на организм. Феохромоцитома - опухоль из хромаффинных клеток мозгового слоя надпочечников, секретирующая катехоламины. Вненадпочечниковые опухоли параганглиев классифицированы как вненадпочечниковые параганглиомы.

Одним из тяжелых системных проявлений гиперпродукции гормонов опухолями является АГ. По данным Всемирной организации здравоохранения, от осложнений, ассоциированных с АГ, ежегодно умирают до 1,1 млн человек. Гипертонии эндокринного генеза наиболее часто приобретают злокачественный характер течения и резистентны к медикаментозной терапии.

При феохромоцитоме АГ имеет чаще кризовый (пароксизмальный) характер (42-87% случаев), но может быть постоянной (10-50%) либо смешанной (15-35%) - с постоянно повышенным уровнем АД и развитием кризов на его фоне. При этом АГ сочетается с другими

признаками избытка катехоламинов: вегетативными нарушениями (повышенной потливостью, бледностью кожного покрова, полиурией), мышечной дрожью, гипергликемией, нарушением сердечного ритма и др. Классической триадой катехоламинового криза (с чувствительностью 91% и специфичностью 94%) считается повышение АД в сочетании с профузным потоотделением, учащенным сердцебиением и головной болью.

Феохромоцитома/параганглиома может ассоциироваться с наследственными синдромами: множественной эндокринной неоплазией 2-го типа, болезнью фон Хиппеля-Линдау, нейрофиброматозом 1-го типа, семейными параганглиомами, вызванными герминальной мутацией гена, кодирующего сукцинатдегидрогеназу (SDH) субъединиц В, С и D, и другими, более редкими мутациями. Учитывая тяжелые заболевания, ассоциируемые с этими синдромами, у пациентов из группы риска необходимо проводить генетическое тестирование. Выявление герминальной мутации оказывает значительное влияние на алгоритм обследования, лечения и наблюдения пациентов с феохромоцитомой.

Приблизительно у 45% пациентов феохромоцитома не проявляется клиническими симптомами. Диагноз устанавливается исследованием свободных плазменных или фракционированных мочевых уровней ме-танефрина и норметанефрина. В редких случаях феохромоцитома продуцирует большое количество дофамина. Приблизительно 15% вненадпочечниковых и 5% надпочечниковых феохромоцитом являются злокачественными. Риск злокачественного потенциала значительно увеличивается при мутации в гене *SDH-B*. При КТ или МРТ опухоль визуализируется в 95% случаев.

Заподозрить ПГА в 40% случаев заставляет гипокалиемия у пациентов с АГ (спонтанная или возникающая после приема диуретиков). Течение АГ постоянное и резистентное к терапии.

У 16% пациентов с ПГА диагностируют кардио- и цереброваскуляр-ные сопутствующие заболевания. Таким образом, скрининг на выявление ПГА целесообразен у пациентов с

резистентной АГ, гипокалиемией, АГ и с отягощенным семейным анамнезом по манифестации гипертен-зии или острого нарушения мозгового кровообращения/острой ишемии миокарда в молодом возрасте, а также у пациентов с АГ и инциден-таломой надпочечника.

ПГА может быть спорадическим или генетически обусловленным заболеванием. Ранее считалось, что большинство случаев спорадического ПГА составляет продуцирующая альдостерон надпочечниковая аденома (альдостерома). Однако, согласно результатам

исследований, наиболее распространена двусторонняя гиперплазия. При этой форме спорадического (идиопатического) ПГА требуется терапия антагонистами альдостерона, а не адреналэктомия. Для дифференциальной диагностики этих форм следует провести сравнительный селективный забор крови (ССВЗК) из надпочечниковых вен. Очень редко ПГА может быть следствием аденокортикального рака или односторонней гиперплазии надпочечников.

ПГА диагностируется на основании исследования альдостерона, активности ренина в плазме (или прямой концентрации ренина) и значения альдостерон-ренинового соотношения (АРС). При АРС более 30 (нг/дл÷нг/мл в час) с сопутствующим альдостероном более 20 нг/дл чувствительность в отношении ПГА составляет 90%, а специфичность - 91%. После определения диагностически значимого уровня АРС проводится подтверждающий тест с изотоническим раствором натрия хлорида.

В реальности около 6% населения имеют доброкачественные гормонально-неактивные опухоли надпочечников, которые могут быть выявлены случайно при инструментальном исследовании (инцидентало-мы). У такого пациента удаление надпочечника с опухолью, естественно, не приведет к нормализации АД. Именно поэтому, прежде чем применять дорогостоящие визуализирующие методы исследования для оценки структуры надпочечников, необходимо доказать факт гиперпродукции их гормонов (катехоламинов, альдостерона, глюкокортикоидов).

Синдром гиперкортицизма (Кушинга) заставляет предполагать сочетание АГ с ожирением центрального типа (лицо и туловище; конечности худые), яркими и широкими стриями на туловище, гиперандрогенией у женщин и гипогонадизмом у мужчин, СД, остеопороз.

АГ может быть одним из клинических симптомов врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), около 5% случаев которой являются следствием дефицита 11-β-гидроксилазы вследствие мутаций гена *CYP11B*, локализованного на хромосоме 8 (8q21-q22). Этот фермент ответственен за преобразование дезоксикортикостерона в корти-костерон (предшественник альдостерона) и 11-дезоксикортизола в кортизол. До 2/3 пациентов имеют низкорениновую АГ с низким уровнем альдостерона вследствие накопления 11-дезоксикортизола и дезоксикортикостерона. Поскольку уровень АКТГ повышен, соответственно, повышаются уровни 17-ОН-прогестерона и андростендио-на, увеличивается секреция андрогенов, что приводит к пренатальной вирилизации и псевдогермафродитизму у девочек. Для мальчиков характерно раннее начало пубертата. У этих пациентов глюкокортикоид-ная терапия обычно корректирует АГ.

ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы обусловлена мутацией в гене *CYP21* (*CYP21A2*, *CYP21B*), находящемся в HLA-комплексе на коротком плече хромосомы 6 (6p21.3). Клиническая картина дефицита 21-гидроксилазы складывается из двух основных составляющих: надпочечниковой недостаточности, возникающей вследствие дефицита синтеза кортизола и альдостерона, и гиперандрогении, возникающей из-за избыточной продукции незаблокированных половых стероидов. В зависимости от степени сохранности

активности фермента 21-гидроксилазы выделяют две классические формы ВДКН: сольтеряющую и вирильную.

Успех лечения и прогноз у этих пациентов напрямую зависят от своевременной постановки диагноза, правильного выбора диагностических методов исследования.

Внедрение метода персонализированного подхода диагностики и лечения пациента с АГ эндокринного генеза при болезнях надпочечников позволяет добиться выздоровления у большего числа пациентов, снижения риска внезапной сердечной смерти, а также значительно снизить финансовые затраты на их лечение, предотвратить неоправданные хирургические вмешательства.

Алгоритмы диагностики обсуждаемых заболеваний изложены в федеральных клинических рекомендациях.

5.2. БЛОК КЛИНИЧЕСКИХ ПРИМЕРОВ

СИНДРОМ ФОН ХИППЕЛЯ-ЛИНДАУ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Е.В. Ершова, М.Ю. Юкина, Е.А. Трошина, Д.Г. Бельцевич, Э.З. Мустафаева

Несмотря на наличие федеральных клинических рекомендаций, феохро-моцитомы - опухоль крайне гетерогенная в проявлениях и остается сложной в диагностике.

Феохромоцитомы/параганглиомы может ассоциироваться с наследственными синдромами, вызванными герминальной мутацией гена, кодирующего сукцинатдегидрогеназу (SDH) субъединиц В, С и D. Синдром фон Хиппеля-Линдау относится к достаточно редким, так называемым орфанным заболеваниям, выявляется приблизительно у 1 из 36 000 человек и отличается большим полиморфизмом и различной локализацией возникающих опухолей (развитием гемангиобластом сетчатки и ЦНС, множественных опухолей, в том числе нейроэндокринных). По причине большой вариабельности новообразований пациенты, имеющие данное заболевание, нуждаются в совместной курации специалистов в об-

ласти офтальмологии, неврологии, онкологии, урологии, гастроэнтерологии, эндокринологии. Именно поэтому врачу-клиницисту крайне важно четкое понимание патогенеза заболевания, знание наиболее частых клинических проявлений, поскольку это позволяет выбрать оптимальное время начала скрининга пациентов с синдромом фон Хиппеля-Линдау на наличие различных опухолей и их соответствующего лечения, что существенно может улучшить продолжительность и качество жизни.

Представляем клинический случай - пример типичнейшего невнимания врачей, наблюдавших пациента, к типичным клиническим проявлениям болезни. Статья эта опубликована в журнале «Ожирение и метаболизм» (2011), где можно с ней детально ознакомиться.

Введение

В 1895 г. Ю. фон Хиппель впервые описал пациента с ретиальной ангиомой, в 1926 г. А. Линдау - пациента с ретиальной ангиомой и гемангиоматозом ЦНС, а год спустя - их ассоциацию с почечными и панкреатическими кистами. Синдром фон Хиппеля-Линдау выявляется приблизительно у 1 из 36 000 человек и вызван мутацией в хромосоме 3 (3p25/26), которая кодирует ген подавления роста опухоли фон Хиппеля-Линдау.

Синдром фон Хиппеля-Линдау характеризуется развитием гемангиобластом сетчатки глаза (45-60%) и ЦНС (44-72%), билатеральной и мультифокальной дифференцированной карциномы (40-70%) и по-ликстоза почек (45%), феохромоцитомы (7-26%), кист (75%) и нейро-эндокринных опухолей (17%) поджелудочной железы, папиллярной цистаденомы придатка яичка у мужчин и широкой связки у женщин (26%), опухоли эндолимфатического мешочка (10%).

Клиническая классификация, основанная на корреляциях фенотипа и генотипа, делит заболевание на два типа: тип 1 характеризуется полным фенотипическим проявлением (поражение сетчатки, кисты или опухоли ЦНС, панкреатические, почечные и селезеночные кисты, солидные панкреатические опухоли, реже аденокарциномы, карциномы почек, цистаденомы эпидидимуса и опухоль эндолимфатического мешочка), но без феохромоцитомы. Тип 2, протекающий с феохромо-цитомой, подразделен на подтипы: 2А - с низким риском рака почки, 2В - с высоким риском рака почки, 2С - представлен только феохро-моцитомой.

Герминальные мутации при синдроме фон Хиппеля-Линдау наследуются по аутосомно-доминантному типу. У 90% носителей мутации выявляется одно или больше клинических проявлений синдрома

к 60-летнему возрасту. На долгосрочный прогноз и смертность обычно влияют такие осложнения, как гемангиобластомы сетчатки глаза и ЦНС, карцинома почки на поздних стадиях.

Понимание патогенеза заболевания важно в выборе оптимального времени начала скрининга пациентов с синдромом фон Хиппеля-Линдау на наличие различных опухолей и их соответствующего лечения.

Феохромоцитома может быть первым проявлением синдрома фон Хиппеля-Линдау. Феохромоцитомы фон Хиппеля-Линдау надпочечников обычно двусторонние, вненадпочечниковые феохромоцитомы встречаются в 30% случаев, имеют исключительно норадренергический фенотип, отражающий преобладающий синтез и секрецию норадреналина. Приблизительно в 50% случаев опухоли являются двусторонними. Около 80% феохромоцитом, как правило, бессимптомные, и обнаруживаются при визуализирующих исследованиях. Злокачественные фео-хромоцитомы (то есть наличие хромоаффинной ткани в местах, где такая ткань не должна присутствовать: легких, печени, кости, лимфатических узлах) редко встречается при синдроме фон Хиппеля-Линдау. Выявление феохромоцитомы у пациентов с синдромом фон Хиппеля-Линдау особенно важно, учитывая высокую вероятность хирургических вмешательств по поводу других опухолей (гемангиобластом ЦНС и др.). Невыявленная феохромоцитома при хирургических и других вмешательствах может привести к опасным для жизни гипертоническим кризам.

Около 35-75% пациентов с синдромом фон Хиппеля-Линдау имеют доброкачественные кисты и муцинозные аденомы поджелудочной железы, по данным КТ, у 17% пациентов выявляются панкреатические НЭО, диагностируемые в среднем с 35 лет. Гормонально-активные НЭО встречаются редко. Панкреатические кисты (чаще всего бессимптомные) встречаются с 15-летнего возраста. В зависимости от размера и местоположения клинические симптомы могут быть вызваны обструкцией желчных путей и/или ферментной недостаточностью. Лечение в этих случаях - установка желчного стента и/или назначение ферментных препаратов.

Клинический случай

Пациент Ж., 34 года, поступил в ФГУ «ЭНЦ росмедтехнологий» с жалобами на отсутствие зрения на левом глазу и ухудшение - на правом, повышение АД до 140/90 мм рт.ст.

Из анамнеза известно, что в возрасте 17 лет у пациента случайно выявлено повышение АД до 160/90 мм рт.ст., обследования по этому поводу не проводилось, гипотензивных препаратов не получал.

Стоит напомнить, что артериальная гипертония в молодом возрасте должна явиться поводом для дообследования, подразумевающего в том числе исключение ее эндокринного генеза.

В возрасте 23 лет при УЗИ почек в связи с подозрением на пиелонефрит случайно были обнаружены объемные образования обоих надпочечников. Однако их обнаружение осталось

пациенту неизвестно (!), и никакого дальнейшего обследования по этому поводу предпринято не было.

Удивительно, что факт обнаружения инциденталом обоих надпочечников не явился поводом для уточнения их гормональной активности, хотя в клинических рекомендациях об этом написано давным-давно.

Спустя год отметил ухудшение зрения на левом глазу, при обследовании в институте глазных болезней им. Гельмгольца был выявлен ан-гиоматоз сетчатки ОУ и заподозрен синдром фон Хиппеля-Линдау. Однако необходимого обследования и наблюдения, учитывая наследственный характер заболевания, его возможные полиорганные проявления и инвалидизирующие осложнения, по месту жительства не проводилось. В течение 10 (!) лет после обнаружения опухолей надпочечников и гемангиоматоза сетчатки пациент не получал каких-либо врачебных рекомендаций, не обследовался и не лечился, за исключением нескольких сеансов лазерной фотокоагуляции сетчатки в институте глазных болезней им. Гельмгольца, куда пациент обращался за медицинской помощью самостоятельно.

Отсутствие клинического обследования при уже выявленном геман-гиоматозе сетчатки (при уже обозначенном подозрении на синдром фон Хиппеля-Линдау) и отсутствие соответствующего лечения в течение 10 лет - факт необъяснимый.

В возрасте 33 лет в связи с повышением АД до 160/100 мм рт.ст. был назначен лизиноприл, однако положительного эффекта не наблюдалось. При дальнейшем обследовании [впервые спустя 11 (!) лет после обнаружения объемных образований обоих надпочечников] на УЗИ и КТ надпочечников вновь были выявлены объемные образования максимальным диаметром 3,8 см справа и 6,3 см слева. В крови отмечено изолированное, почти 10-кратное повышение уровня норметанефрина (1975,3 пг/мл при норме до 200 пг/мл) при уровне метанефрина в пределах нормы. Таким образом, диагностированы феохромоцитомы обоих надпочечников. Назначена терапия α -адреноблокаторами (доксазозин по 3 мг/сут) и отмечено снижение АД до 120-140/80-90 мм рт.ст.

В дальнейшем при КТ головного мозга было выявлено кистозное образование продолговатого мозга размерами 1,6×2,3 см.

Из анамнеза удалось выяснить, что у матери пациента была отслойка сетчатки, умерла она в возрасте 47 лет от карциноида поджелудочной

железы; дядя пациента (по материнской линии) умер в возрасте 50 лет от рака почки; тетя (по материнской линии) умерла в возрасте 48 лет от острого нарушения мозгового кровообращения.

При поступлении: рост - 1,83 м, масса тела - 90 кг, ИМТ - 26,8 кг/м². Кожный покров обычного цвета, ПЖК развита умеренно и равномерно. АД - 140/90 мм рт.ст.

Учитывая наличие клинических составляющих синдрома фон Хиппеля-Линдау (отягощенный по злокачественным опухолям семейный анамнез, наличие ангиоматоза сетчатки, феохромоцитом обоих надпочечников, объемного образования продолговатого мозга), в целях генетической верификации заболевания методом полимеразной цепной реакции и последующего прямого секвенирования был проведен анализ нуклеотидной последовательности экзонов 1-3 и примыкающих участков интронов гена фон Хиппеля-Линдау. Выявлена гетерозиготная мутация *R167Q*, подтверждающая наличие синдрома фон Хиппеля-Линдау, который представляет собой системное заболевание, проявляющееся множественным опухолевым ростом, наследуемое по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью.

При исследовании суточного анализа мочи на метилированные производные катехоламинов выявлен характерный для синдрома фон Хиппеля-Линдау преимущественно

норадреналиновый тип секреции (норметанефрина - 9522 мкг/сут при норме 35-445 мкг/сут, метанефрина - 708 мкг/сут при норме 25-312 мкг/сут).

При УЗИ органов брюшной полости и почек очаговой патологии не выявлено.

При офтальмологическом осмотре выявлено: левый глаз - слепота, правый глаз - ангиоматозный узел с подходящим к нему крупным сосудом, в связи с чем пациенту были проведены сеансы лазерной фотokoагуляции.

При МРТ головного мозга с контрастированием обнаружены объемное образование краниовертебрального перехода, очаговое изменение правого полушария мозжечка (микроаденома), магнитно-резонансные признаки ангиоматоза, отслойки сетчатки левого глаза. Пациент был консультирован в НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко: оперативное лечение по поводу образования краниовертебрального перехода не показано, противопоказаний к оперативному лечению феохромоцитом нет.

При обследовании в биохимическом анализе крови обращало на себя внимание повышение уровня общего холестерина до 6,2 ммоль/л (норма - 3,3-5,2 ммоль/л), холестерина ЛПНП - до 4,7 ммоль/л (норма - 1,1-3,0 ммоль/л), уровня гликемии натощак (однократно) -

до 7,5 ммоль/л (норма - 3,3-6,1 ммоль/л). При проведении орального глюкозотолерантного теста отмечено повышение уровня гликемии натощак до 6,9 ммоль/л (норма - 3,3-6,1 ммоль/л), через 2 ч после нагрузки - до 9,1 ммоль/л (норма - до 7,8 ммоль/л).

Таким образом, на основании клинической картины, результатов генетического исследования, гормонального и биохимических анализов, а также данных различных визуализирующих методов был поставлен клинический диагноз: «Синдром фон Хиппеля-Линдау, тип 2В. Ангиоматоз сетчатки правого глаза, отслойка сетчатки левого глаза. Феохромоцитомы обоих надпочечников. Симптоматическая АГ. Объемное образование продолговатого мозга. Избыточная масса тела. Нарушенная толерантность к глюкозе. Дислипидемия IIa».

В плане предоперационной подготовки пациент получал доксазозин в дозе 12 мг/сут, на этом фоне гемодинамика была стабильной, АД - в пределах 110-120/70-80 мм рт.ст.

07.10.2009 в хирургическом отделении пациенту была выполнена двусторонняя лапароскопическая адреналэктомия. Гистологическое заключение: феохромоцитомы обоих надпочечников, имеющая солидное и солидно-альвеолярное строение, с диффузным типом роста, выраженными явлениями ангиоматоза с протрузией опухолевых структур в просветы тонкостенных сосудов, очагами миелолипоматоза и инфильтрации эозинофильными лейкоцитами, а также участками фиброза стромы. Опухоль прорастает в корковый слой, клетки ее в отдельных участках перемешаны с клетками коркового слоя надпочечников. Отмечаются периневральный рост опухоли, признаки расстройства кровообращения. Очаги некроза и фигуры митоза опухолевых клеток не обнаружены. Опухолевые клетки экспрессируют хромогранин А, реакция с антителами к ингибину-α отрицательная. Корковый слой в месте расположения опухоли атрофирован.

В послеоперационном периоде отмечена нормализация АД на уровне 110-120/70-80 мм рт.ст., в биохимическом анализе крови - колебания гликемии натощак и в течение дня от 4,0 до 5,7 ммоль/л. При контрольном исследовании метилированных производных катехола-минов уровень метанефрина и норметанефрина - в пределах референсных значений, что свидетельствовало о радикальности проведенной операции. В целях компенсации надпочечниковой недостаточности рекомендован прием глюко- и минералокортикоидов.

Таким образом, после удаления феохромоцитомы была отмечена нормализация показателей углеводного обмена (гликемии натощак и пост-прандиальной), что свидетельствует о вторичности этих изменений

на фоне выраженной гиперкатехоламинемии. Динамики со стороны показателей липидного спектра крови выявлено не было.

Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии, с рекомендациями периодического контроля метилированных производных ка-техоламинов, наблюдения у офтальмолога, ежегодного проведения КТ брюшной полости, МРТ головы и позвоночного канала, обязательного проведения у близких родственников генетического исследования гена фон Хиппеля-Линдау в целях поиска гетерозиготной мутации *R167Q*. В случае обнаружения у родственников мутации гена фон Хиппеля-Линдау показан скрининг в целях раннего выявления синдромальных проявлений. Время и степень поражения органов определяют выбор времени и методов наблюдения за такими пациентами (табл. 5.1).

Таблица 5.1

Рекомендации по скринингу пациентов с синдромом фон Хиппеля-Линдау

Возраст, годы	Рекомендации
0-2	Ежегодно физикальный осмотр (в том числе офтальмологическое обследование)
2-5	Исследование катехоламинов каждые 1-2 года
11	МРТ головного мозга и позвоночника 2 раза в год; ежегодно УЗИ брюшной полости (если выявлены кисты или опухоль почки - КТ каждые 6 мес)
20	УЗИ брюшной полости заменить КТ-исследованием (ежегодно)
60	Если проявления синдрома фон Хиппеля-Линдау не выявлены, МРТ головного мозга и позвоночника каждые 3-5 лет, а КТ брюшной полости - каждые 2 года

Таким образом, приведенное клиническое наблюдение еще раз подтверждает необходимость тщательного динамического наблюдения за пациентами с синдромом фон Хиппеля-Линдау, учитывая аутосом-но-доминантный тип наследования, важность генетического исследования у их родственников для поиска мутации гена фон Хиппеля-Линдау, принимая во внимание высокую пенетрантность аномального гена, тщательное неоднократное обследование членов семьи - носителей мутации гена фон Хиппеля-Линдау.

В завершение данного клинического примера хочется добавить, что выявление артериальной гипертонии в молодом возрасте при тщательно собранном семейном анамнезе должно было явиться поводом для

исключения ее гормонального генеза, а после выявления двусторонних феохромоцитом с изолированным норметанефриновым типом секреции - позволило бы избежать потери зрения.

Список литературы

1. Chen F., Kishida T., Yao M. et al. Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene: correlation with phenotype// Hum. Mutat. 1995. Vol. 5. P. 66-75.
2. Choyke P.L., Glenn G.M., Walther M.M. et al. von Hippel-Lindau disease: genetic, clinical, and imaging features // Radiology. 1995. Vol. 194. P. 629-642.
3. Corcos O., Couvelard A., Giraud S. et al. Endocrine pancreatic tumors in von Hippel-Lindau disease: clinical, histological, and genetic features // Pancreas. 2008. Vol. 37, N 1. P. 85-93.
4. DeLellis R.A., Lloyd R.V., Heitz P.U. et al. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Lyon: IARC Press, 2004.
5. Eisenhofer G., Walther M.M., Huynh T.T. et al. Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 display distinct biochemical and clinical phenotypes // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. P. 1999-2008.

6. Filling-Katz M.R., Choyke P.L., Oldfield E. et al. Central nervous system involvement in von Hippel-Lindau disease // Neurology. 1991. Vol. 41. P. 41-46.
7. Gross D., Avishai N., Meiner V. et al. Familial pheochromocytoma associated with a novel mutation in the von Hippel-Lindau gene // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. P. 147-149.
8. Hough M.T., Stephens D.H., Johnson C.D. et al. Pancreatic lesions in von Hippel-Lindau disease: prevalence, clinical significance, and CT findings // AJR Am. J. Roentgenol. 1994. Vol. 162. P. 1091-1094.
9. Koch C.A., Mauro D., Walther M.M. et al. Pheochromocytomas in VHL disease: distinct histopathologic phenotype compared to pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2 // Endocr. Pathol. 2002. Vol. 13, N 1. P. 17-27.
10. Latif F., Tory K., Gnarr J. et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene // Science. 1993. Vol. 260. P. 1317-1320.
11. Lubenksy I.A., Pack S.D., Ault D. et al. Multiple neuroendocrine tumors of the pancreas in von Hippel-Lindau disease patients // Am. J. Pathol. 1998. Vol. 153. P. 223-231.
12. Maher E.R., Iselius L., Yates J.R. et al. von Hippel-Lindau disease: a genetic study // J. Med. Genet. 1991. Vol. 28. P. 443-447.
13. Marcos H.B., Libutti S.K., Alexander H.R. et al. Neuroendocrine tumors of the pancreas in von Hippel-Lindau disease: spectrum of appearances at CT and MR imaging with histopathologic comparison // Radiology. 2002. Vol. 225. P. 751-758.
14. Neumann H.P., Berger D.P., Sigmund G. et al. Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and von Hippel-Lindau disease // N. Engl. J. Med. 1993. Vol. 329. P. 1531-1538.
15. Pacak K., Chrousos G.P., Koch C.A. et al. Pheochromocytoma: progress in diagnosis, therapy, and genetics // Adrenal Disorders / eds A. Margioris, G.P. Chrousos.. New York: Humana Press, 2001. P. 379-413.
16. Wanebo J.E., Lonser R.R., Glenn G.M. et al. The natural history of heman-gioblastomas of the central nervous system in patients with von Hippel-Lindau disease // J. Neurosurg. 2003. Vol. 98. P. 82-94.
17. Weise M., Merke D.P., Pacak K. et al. Utility of plasma free metanephrines for detecting childhood pheochromocytoma // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. P. 1955-1960.

ФЕОХРОМОЦИТОМА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

А.И. Сазонова, Р.М. Есяян, О.И. Колегаева

Феохромоцитомы при беременности считаются редкостью, однако если диагноз поставлен неправильно и опухоль не распознана, гиперкатехолами-немия может явиться причиной перинатальной смертности и серьезных осложнений для организма матери.

Беременность - это состояние, которое маскирует типичные проявления феохромоцитомы и создает большие трудности для ее своевременной диагностики и лечения.

Феохромоцитомы - это редкая НЭО, продуцирующая катехоламины и приводящая к развитию вторичной АГ. Заболевание встречается в 0,2% случаев, может поражать пациентов любого пола и возраста. Особый интерес представляют диагностика и лечение феохромоцитомы во время беременности, так как это казуистически редкое явление. Всего в литературе описано чуть больше 200 случаев феохромоцитомы во время беременности, что составляет приблизительно 0,002%.

Обычно пациенты с феохромоцитомой имеют классическую клиническую картину, связанную с действием избытка катехоламинов: приступообразное повышение АД, сердцебиения, головную боль, повышенную потливость. Однако при беременности нередки случаи, когда феохромоцитома протекает бессимптомно до самых родов. Если феох-ромоцитомы не диагностирована своевременно, во время беременности существует множество факторов, способных спровоцировать катехола-миновый криз, таких как повышение внутрибрюшного давления, шевеления плода, сокращение матки, родовая деятельность при естественных родах, разрез передней брюшной стенки при кесаревом сечении, а также любой метод анестезии.

На поздних сроках клиническая картина заболевания может ничем не отличаться от преэклампсии - осложнения второй половины беременности, которое также проявляется в первую очередь АГ. Однако

если при преэклампсии оптимальным методом лечения неконтролируемой гипертензии и протеинурии является ускоренное родоразрешение, то при феохромоцитоме подобная тактика может быть фатальной, так как роды могут спровоцировать катехоламиновый криз.

Основная опасность для матери заключается в возможности развития в родах неконтролируемой гемодинамики, кардиогенного шока, отека легких или других потенциально летальных осложнений. Кроме того, развитие катехоламинового криза может быть летальным и для плода. Несмотря на то что катехоламины проникают в кровь плода в концентрации менее 10% материнской и не оказывают прямого воздействия на ребенка, во время криза у матери резкое прекращение кровотока в плаценте может привести к острой гипоксии и последующей внутриутробной гибели плода.

Именно поэтому при кризовом течении гипертензии при беременности крайне важно быть клинически настороженными в плане возможности феохромоцитомы как ее причины.

Диагностика феохромоцитомы проводится с помощью определения свободных метанефринов в плазме либо фракционированных метанефринов в суточной моче, далее проводится топическая диагностика с помощью МРТ, желательна в II-III триместре беременности.

При выявлении феохромоцитомы на любом сроке необходимо незамедлительно начать терапию препаратами α -адреноблокаторов (докса-золином) для купирования симптомов заболевания и подготовки к последующему хирургическому лечению. Хирургический метод лечения является основным способом лечения этого заболевания, однако выбор срока лечения при беременности остается дискуссионным вопросом. При выявлении феохромоцитомы на ранних сроках лапароскопическую адреналэктомию большинство исследователей рекомендуют проводить в II триместре. Если же заболевание диагностировано после 24 нед, то адреналэктомию рекомендуется выполнить после родов.

В качестве иллюстрации этого редкого при беременности заболевания ниже представлены два ранее неопубликованных клинических наблюдения, демонстрирующих разнообразие клинических проявлений заболевания при выявлении его на разных сроках гестации, а также обсуждаются вопросы безопасности лечения до и после родоразрешения.

Клинический случай 1

Пациентка Л., 36 лет, первобеременная. Обратилась на 27-й неделе в связи с повышением АД максимально до 180/100 мм рт.ст., повышение АД кризовое, приступы купировались самостоятельно после рвоты. До беременности подобных приступов повышения АД не выявлялось.

При плановом УЗИ плода в III триместре врач функциональной диагностики обратил внимание на наличие объемного образования в проекции правого надпочечника размером около 3,5 см. В связи с наличием кризового течения АГ и объемного образования надпочечника пациентка была направлена на консультацию к эндокринологу.

При дообследовании: анализ суточной мочи на метанефрин - 346 мкг/сут (норма - 25-312 мкг/сут), норметанефрин - 3086,7 мкг/сут (норма - 35-445 мкг/сут). На основании полученных результатов была диагностирована феохромоцитома правого надпочечника.

В связи с тем что на момент постановки диагноза у пациентки начался III триместр беременности, было решено отложить оперативное лечение до послеродового периода, а до его проведения провести консервативную терапию препаратами α -адреноблокаторов. Начата терапия доксазозином с 1 мг/сут, в дальнейшем дозу постепенно увеличивали под контролем АД до 10 мг/сут. При суточном мониторинговании АД в динамике эпизодов повышения АД на подобранной дозе в течение суток не было. По УЗИ развитие плода проходило соответственно сроку гестации, нарушения фетоплацентарного кровотока не было.

На 38-й неделе беременности пациентка была родоразрешена путем кесарева сечения. В связи с продолжением приема доксазозина и отсутствием убедительных данных о безопасности приема препарата при грудном вскармливании после родов лактация была медикаментозно подавлена.

Пациентка консультирована эндокринным хирургом, запланировано оперативное лечение - лапароскопическая адреналэктомия справа, которая была проведена спустя 3 мес после родов. После операции терапия доксазозином отменена, состояние удовлетворительное, приступов повышения АД не было.

Клинический случай 2

Пациентка С., 29 лет, первобеременная. Наблюдалась у акушера-гинеколога и терапевта с 34-35-й недели по поводу повышения АД до 140/90 мм рт.ст. Ранее повышения АД не отмечала. Был назначен допегит по 1/2 таблетки 4 раза в сутки, при приеме которого наблюдала целевые среднесуточные показатели АД, однако несколько раз отмечала эпизоды внезапного повышения АД максимально до 200/110 мм рт. ст. с последующей быстрой нормализацией на фоне приема коринфара в дозе 10 мг (1 таблетка). На 36-37-й неделе, несмотря на проводимую терапию, приступы повышения АД стали учащаться, отмечались частые перепады АД в пределах 120/80-180/100 мм рт.ст. На 37-й неделе была госпитализирована в стационар, где после очередного эпизода повышения АД до 175/100 мм рт.ст. произошла потеря сознания с не-

произвольным мочеиспусканием. На следующий день у пациентки появились кровянистые выделения из половых путей, в связи с чем она была экстренно родоразрешена путем кесарева сечения. Кровопотеря в родах - 1300 мл.

В раннем послеоперационном периоде у пациентки были отмечены эпизоды падения АД до 70/40 мм рт.ст. при попытках активизации, гиповолемия, которые в течение 3 дней требовали инфузионной терапии в условиях реанимационного отделения.

При УЗИ после родов впервые было обращено внимание на наличие объемного образования в проекции правой доли печени (вероятно, исходящее из правого надпочечника) размером до 10 см. Проведена МСКТ брюшной полости и забрюшинного пространства (рис. 5.1): правый надпочечник увеличен в размерах до 6,7×7,7×7,8 см, представлен неоднородным мягкотканым образованием округлой формы, с четкими контурами, плотностью в нативной фазе 30 НУ. Образование оттесняет задне-базальные отделы правой доли печени, а также каудально смещает правую почку, между органами и образованием на всем протяжении прослеживается тонкая полоска жировой ткани. При контрастировании в артериальной фазе накопление в области образования неравномерное, с наличием зон яркого накопления по периферии до 142 НУ. В паренхиматозной фазе накопление препарата равномерное (до 80-105 НУ), с центрально расположенными участками, не накапливающими препарат (28-35 НУ).

По данным анализа суточной мочи на метанефрины: метанефрин - 573 мкг/сут (норма - 74-297 мкг/сут), норметанефрин - 681 мкг/сут (норма - 105-354 мкг/сут).

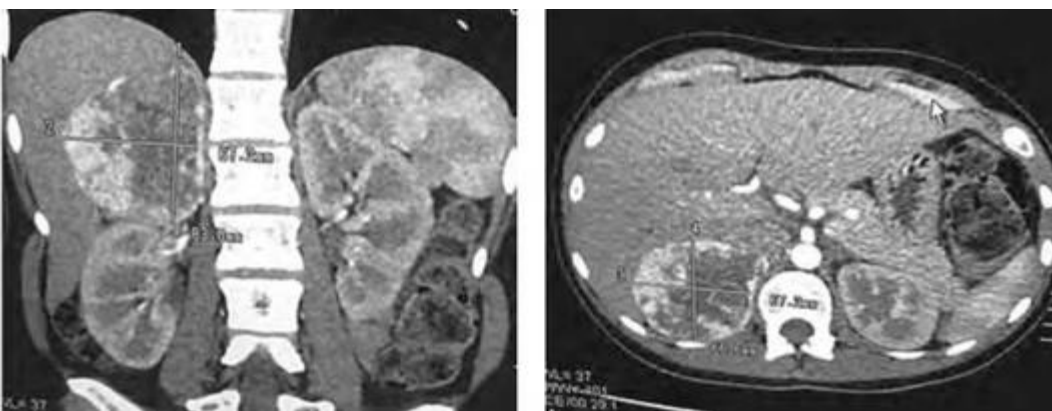


Рис. 5.1. Пациентка С. Мультиспиральная компьютерная томограмма брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием

Несмотря на невысокие показатели метанефринов, в связи с характерной клинической картиной и наличием объемного образования в надпочечнике высокой плотности была подтверждена феохромоци-тома правого надпочечника. Была медикаментозно подавлена лактация. Назначен доксазозин (Кардура*) в стартовой дозе 1 мг/сут с дальнейшим постепенным повышением до 4 мг/сут. Через 2 нед пациентке была проведена открытая адреналэктомия. После операции терапия отменена, состояние удовлетворительное, колебаний АД не выявлялось.

Обсуждение

Как видно из представленных клинических случаев, феохромоци-тома при беременности протекает весьма гетерогенно. Клиническая картина заболевания не зависит от уровня метанефринов или объема опухоли, и поэтому феохромоцитомы крайне сложно поддается диагностике. Кроме того, необходимо также помнить, что некоторые лекарственные препараты, применяемые при беременности, такие как, например, метоклопрамид(церукал), могут провоцировать катехола-миновые кризы у пациенток с ранее недиагностированной феохромо-цитомой.

В первом случае заболевание было выявлено и эффективно пролечено до родов заблаговременно, что определило благополучное течение родов. Однако медикаментозное лечение во время беременности всегда сопряжено с определенными рисками. Основной вопрос при лечении феохромоцитомы α -адреноблокаторами - о безопасности их для плода. Согласно Управлению по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, доксазозин относится к классу С. Данные исследований на лабораторных животных показывают отсутствие значимого побочного действия на плод. Однако, согласно одному исследованию у людей, было показано, что концентрация доксазозина в пуповинной крови составляла 80% материнской концентрации, то есть плод подвергался воздействию терапевтических доз доксазозина. В литературе описаны случаи применения доксазозина в максимальной дозе 8-10 мг, что не сопровождалось негативным влиянием на плод. В данном клиническом случае продолжается наблюдение за ребенком, к настоящему времени никаких признаков влияния на ребенка самой феохромоцитомы или ее лечения выявлено не было.

Второй случай протекал более тяжело и с точки зрения прогноза мог закончиться летально во время родов. Неконтролируемая гемодинамика с развитием после гипертонического криза гиповолемии и гипотен-

зии, трудно поддающейся терапии, является прогностически неблагоприятным фактором. Именно поэтому крайне важной является ранняя диагностика феохромоцитомы при первых проявлениях кризового течения гипертензии. Однако для этого должна быть клиническая настороженность в отношении этого редкого заболевания, чему и посвящены данные клинические случаи.

В завершение данных клинических примеров хочется подчеркнуть, что на втором примере выявление артериальной гипертензии в молодом возрасте, особенно во время беременности, при тщательно собранном семейном анамнезе должно было явиться поводом для исключения ее гормонального генеза. Лабораторная диагностика феохромоцитомы при беременности ничем не отличается от обычных ситуаций. Для топического исследования предпочтительно выполнение МРТ и УЗИ в связи с отсутствием лучевой нагрузки.

Выявление феохромоцитомы при беременности ставит несколько серьезнейших вопросов перед акушерами, хирургами и неонатологами. После накопления определенного опыта стало очевидно, что основными факторами, влияющими на решение вопроса о сохранении ребенка, являются своевременность постановки диагноза и адекватность адре-нергической блокады, которая должна быть назначена в самые ранние сроки беременности.

В связи с возможностью проведения адекватной α -адренергической блокады необходимость одномоментного вмешательства при сочетании феохромоцитомы и беременности в последние годы подвержена серьезному пересмотру. Проблема одномоментного вмешательства у беременных рассматривается относительно стабильности гемодинамических показателей после выполнения кесарева сечения. Наличие феохромоцитомы в настоящий момент, по мнению большинства исследователей, является абсолютным показанием к кесареву сечению, так как этот способ родоразрешения сопровождается наименьшими перепадами АД и более низкой материнской смертностью. Все больше публикуется работ по ведению пациентов с феохромоцитомой на фоне адре-нергической блокады через срочные роды.

Список литературы

1. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению феохромоцитомы/параганглиомы // Эндокринная хир. 2015. Т. 9, № 3. С. 15-33.
2. Kondziella D., Lycke J., Szentgyorgyi E. A diagnosis not to miss: pheochromocytoma during pregnancy // J. Neurol. 2007. Vol. 254. P. 1612-1613.
3. Колеватов А.П., Шевчук Е.В., Заривчацкий М.Ф. Феохромоцитома, ассоциированная с беременностью: обзор литературы // Перм. мед. журн. 2013. Т. XXX, № 1. С. 121-127.
4. Naghshineh E., Shahraki A.D., Sheikhalian S., Hashemi L. Pheochromocytoma after cesarean section // Int. J. Prev. Med. 2016. Vol. 7. P. 60.
5. Versmissen J., Koch B.C., Roofthoof D.W., Ten Bosch-Dijksman W. et al. Doxazosin treatment of phaeochromocytoma during pregnancy: placental transfer and disposition in breast milk // Br. J. Clin. Pharmacol. 2016. Vol. 82, N 2. P. 568-569.
6. Kalra J.K., Jain V., Bagga R., Gopalan S. et al. Pheochromocytoma associated with pregnancy // J. Obstet. Gynaecol. Res. 2003. Vol. 29. P. 305-308.

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ

Н.М. Платонова, Е.А. Трошина, И.И. Ситкин, Д.Г. Бельцевич, Н.В. Молашенко, Г.С. Колесникова, А.А. Мамыкина, Н.Ю. Романова

Диагностика и лечение ПГА достаточно хорошо разработаны в клинических рекомендациях, в том числе и Российской ассоциации эндокринологов. Тем не менее наибольшие сложности возникают при дифференциальной диагностике различных форм гиперальдостеронизма для

выбора лечения. Важным аспектом в выборе персонализированного лечения при ПГА является определение латерализации источника гиперпродукции альдостерона. На сегодняшний день только ССВЗК из надпочечниковых вен позволяет дифференцировать различные нозологические формы ПГА. Ниже представлены два ранее неопубликованных клинических наблюдения и непростой выбор персонализированной терапии в каждом случае.

Введение

ПГА является одной из распространенных причин АГ. В настоящее время ПГА может выявляться в 10-15% всех случаев АГ. ПГА имеет большое патологическое значение как из-за своей распространенности, так и в связи с более высокой частотой сердечно-сосудистых поражений и смертности в сравнении с рандомизированными по возрасту и полу пациентами с аналогичной степенью повышения АД при эссенциальной АГ. Возможность улучшения качества жизни при адекватном лечении повышает значение своевременной диагностики.

Успех лечения и продолжительность жизни у этих пациентов напрямую зависят от правильного выбора диагностических методов исследования и тактики лечения. Диагностика синдрома гиперальдостеронизма - многоэтапный процесс, включающий определение АРС, проведение высокоспецифичного функционального теста, верифицирующего автономную продукцию альдостерона [функциональные тесты с изотоническим раствором натрия хлорида, тест с флудрокортизоном и каптоприлом (Капотеном*)], визуализирующие методы. Однако традиционные визуализирующие методы не позволяют надежно выявлять микроаденомы или достоверно отличать гормонально-неактивные опухоли от альдостеронпродуцирующих аденом, что делает ССВЗК из вен надпочечников наиболее точным методом дифференциальной диагностики различных нозологических форм ПГА.

Важность дифференциальной диагностики обусловлена тем, что хирургическое лечение целесообразно лишь при одностороннем варианте ПГА, в то время как при идиопатическом гиперальдостеронизме оперативное лечение не является методом выбора. Убедительно доказано влияние снижения уровня альдостерона на эффективность контроля за АД, уменьшение сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений.

Клинический случай 1

Пациентка В., 56 лет, более 20 лет страдает АГ с максимальным повышением АД до 200/100 мм рт.ст. на фоне комбинированной антигипертензивной терапии (ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, β -адреноблокаторами, диуретиками). При комплексном обследовании в ходе очередной госпитализации по поводу АГ у пациентки при КТ с контрастным усилением в левом надпочечнике выявлено образование с ровными, четкими контурами, размерами 17x10x33 мм, плотностью -4-10 НУ, достаточно однородной структуры. В правом надпочечнике - округлое образование размерами 10x11 мм, плотностью -4-8 НУ. Пациентка была направлена в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» для исключения эндокринного генеза АГ. При поступлении обращали на себя внимание резистентная АГ, наличие абдоминального ожирения и нарушения толерантности к глюкозе. Амбулаторно уровень калия не контролировался. Однако, согласно клиническим рекомендациям, при применении петлевых диуретиков необходим контроль за уровнем калия. По данным биохимического анализа крови выявлено снижение калия до 2,3 ммоль/л (норма - 3,5-5,1 ммоль/л). Учитывая наличие объемного образования и стойкой АГ, у пациентки была исключена феохромоцитома (метанефрин - 17 мкг/сут при норме 25-312 мкг/сут, норметанефрин-283 мкг/сут при норме 35-445 мкг/сут). Учитывая наличие ожирения и нарушения толерантности к глюкозе, проведено исключение эндогенного гиперкортицизма. Для этого

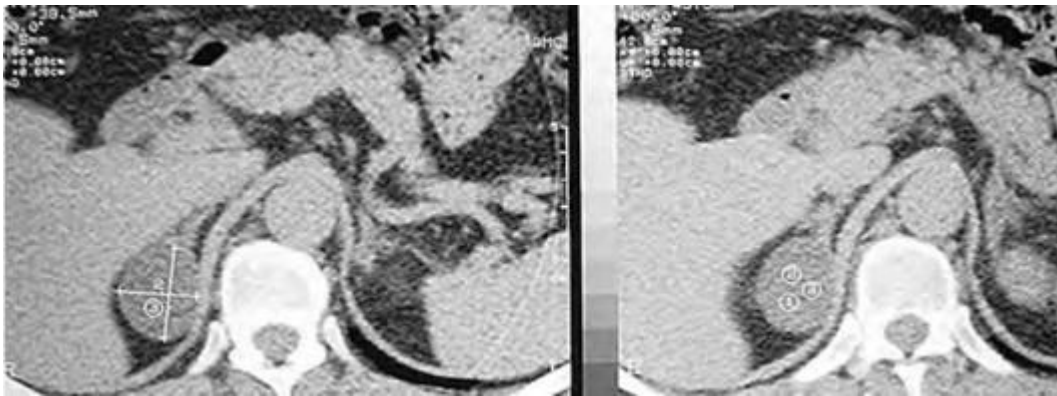


Рис. 5.2. Мультиспиральная компьютерная томограмма надпочечников пациентки В.

проведен ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона, по результатам которого выявлено подавление, уровень кортизола после пробы - 25 нмоль/л (норма - до 50 нмоль/л).

Исходя из клинических рекомендаций по диагностике ПГА, для подтверждения диагноза проведено определение АРС, предварительно пациентка была переведена на препараты, не влияющие на уровень АРС (верапамил по 120 мг и доксазозин по 2 мг). По результатам гормонального анализа выявлено повышение АРС до 1115 пмоль/л/нг/мл/ч (норма - до 750). Учитывая положительное АРС, до дифференциальной диагностики форм ПГА рекомендовано проведение одного из четырех подтверждающих тестов [теста с изотоническим раствором натрия хлорида, теста с каптоприлом (Капотеном*), теста с флудрокортизоном, теста с пероральной натриевой нагрузкой]. Был выбран тест с изотоническим раствором натрия хлорида, учитывая его чувствительность и специфичность (90 и 96% соответственно). По результатам теста, с предварительной коррекцией уровня калия, констатировано отсутствие адекватного снижения постинфузионного уровня альдостерона - 50 нг/дл (норма - менее 5 нг/дл). Пациентке было рекомендовано хирургическое лечение и получено ее согласие. Для уточнения латерализации гиперпродукции альдостерона пациентке рекомендовано проведение селективного забора из надпочечниковых вен на фоне эндогенной стимуляции АКТГ в ранние утренние часы.

В России используется нестимулированный забор крови, то есть забор крови на фоне эндогенной стимуляции АКТГ в ранние утренние часы, ввиду отсутствия препаратов АКТГ.

ССВЗК должен выполняться в утренние часы после ночного лежачего положения. Этот подход помогает избежать колебаний concentra-

ции альдостерона у больных с ангиотензинзависимыми вариантами ПГА. Помимо этого, используется утренний высокий уровень эндогенного кортикотропина, который оказывает стимулирующее влияние на продукцию альдостерона при всех вариантах ПГА. Применение АКТГ-стимулированной методики позволяет минимизировать стресс-индуцированные колебания уровня альдостерона, увеличить градиент кортизола между надпочечниковой и нижней полую венами, а также максимально увеличить уровень альдостерона из альдостеронпродуцирующих аденом и избежать несекреторной фазы.

Надпочечниковые вены катетеризируют через бедренную вену. Положение наконечника катетера проверяется аккуратным введением минимального количества неионизируемого контраста. Селективный забор крови слева типично проводится в точке соединения нижней диафрагмальной и левой надпочечниковой вен. Затруднения в катетеризации правой надпочечниковой вены связаны с тем, что она очень короткая и впадает в нижнюю полую вену (НПВ) под острым углом.

Методика проведения ССВЗК предполагает двухэтапность. На первом этапе оценивают селективность катетеризации по градиенту кортизола между центральными венами надпочечника и образцом периферической крови (кубитальная или НПВ). Коэффициент

селективности, то есть соотношение концентрации кортизола между надпочечниковыми-ми венами и НПВ, составляет не менее чем 3:1.

Различие между уровнем кортизола и, как следствие, альдостерона с обеих сторон должно корректироваться в соответствии с эффектом разведения их концентрации за счет нижней диафрагмальной вены слева и/или турбулентного тока крови в НПВ справа. В таких случаях применяется термин «уровень альдостерона, скорректированный по уровню кортизола» или «кортизол-скорректированный альдостерон». Как правило, уровень кортизола в левой надпочечниковой вене ниже в 1,8 раза, чем в центральной вене надпочечника справа, что и является коэффициентом разведения.

При получении достоверного коэффициента селективности на втором этапе определяют градиент латерализации, то есть отношение концентрации альдостерона на доминантной стороне (стороне с преобладающей продукцией альдостерона) к недоминантной стороне с обязательным учетом эффекта разведения слева:

КАП (д) / кортизол (д) к КАП (н) / кортизол (н),

где КАП - концентрация альдостерона в плазме; д - доминантная сторона; н - недоминантная сторона.

В нашей клинике используется следующая методика расчета коэффициента латерализации.

1. Удостовериться в наличии должного коэффициента селективности, то есть разницы между уровнем кортизола слева, справа и НПВ как минимум в 3 раза.
2. Определить соотношение кортизола (справа) и кортизола (слева), то есть рассчитать коэффициент разведения.
3. Умножить полученный коэффициент разведения на концентрацию альдостерона слева.
4. Определить соотношение альдостерона (на доминантной стороне) и альдостерона (на недоминантной стороне), то есть рассчитать коэффициент латерализации.

Градиент латерализации более двух указывает на одностороннюю продукцию альдостерона, в то время как результат менее двух свидетельствует о двустороннем поражении надпочечников.

Результаты исследования представлены в табл. 5.2.

Таблица 5.2

Результаты сравнительного селективного забора крови пациентки В.

Вена	Альдостерон, пмоль/л	Кортизол, нмоль/л	Альдостерон/кортизол	Градиент селективности	Градиент латерализации
Правая надпочечниковая вена	27 700	1092	25	3,0	5
Левая надпочечниковая вена	1810	901	5	2,4	
НПВ	832	363		-	-

Коэффициент селективности: слева - 2,4, справа - 3,0.

Латерализующий градиент справа - 5, что на фоне эндогенной стимуляции АКТИГ свидетельствует об односторонней форме заболевания.

Пациентке рекомендовано проведение правосторонней адреналэк-томии. После оперативного вмешательства был оценен уровень альдо-стерона, который составил 350 пмоль/л (норма - 70-980 пмоль/л). Также было отмечено снижение среднесуточного АД до 135/80 мм рт. ст., что говорит об успешности проведенного оперативного вмешательства.

По результатам гистологического исследования выявлена светло-клеточная аденома правого надпочечника.

Клинический случай 2

Пациентка И., 60 лет, с длительным анамнезом АГ (более 30 лет), постоянно принимает комбинации антигипертензивных препаратов (лозартан, лерканидипин, бисопролол). Также у пациентки диагностирована гипокалиемия, отмечено снижение калия до 2,2 ммоль/л, назначены препараты калия. По результатам гормонального исследования выявлено повышение альдостерона до 269 пг/мл и снижение активности ренина в плазме до 0,14 нг/мл в час. Учитывая наличие повышенного альдостерона, низкой активности ренина в плазме и гипокалиемии, целесообразно проведение оценки АРС без проведения подтверждающих тестов.

Согласно клиническим рекомендациям, проведена оценка АРС с предварительной заменой антигипертензивной терапии препаратами, не влияющими на уровень АРС. По результатам гормонального исследования выявлено повышение АРС до 1918 пмоль/л/нг/мл/ч (норма - до 750). Для исключения адренокортикального рака проведено КТ надпочечников: в области медиальной ножки левого надпочечника - образование размерами 1,7x1,9 мм, плотностью -1 НУ, утолщение латеральной ножки правого надпочечника до 10 мм.

Учитывая возраст и желание пациентки подвергнуться оперативному вмешательству, был проведен ССВЗК на фоне эндогенной стимуляции АКТГ в ранние утренние часы (табл. 5.3).

Таблица 5.3

Результаты сравнительного селективного забора крови пациентки И.

Вена	Альдостерон, пмоль/л	Кортизол, нмоль/л	Альдостерон/кортизол	Градиент селективности	Градиент латерализации
Правая надпочечниковая вена (1 точка)	17 752	3070	5,7	11	1,5
Левая надпочечниковая вена (1 точка)	3120	842	3,7	3,1	-
НПВ (1 точка)	2206	269	-	-	-

Коэффициент селективности: слева - 3,1, справа - 11. Латерализующий градиент - 1,5, что на фоне эндогенной стимуляции АКТГ свидетельствует о двусторонней форме заболевания.

Паци-

ентке назначена терапия антагонистами минералокортикоидных рецепторов с положительным эффектом в виде стабилизации АД в пределах 120-130/90-100 мм рт.ст.

Обсуждение

Как видно из представленных клинических случаев, ПГА может достаточно долго протекать только с симптомами повышенного АД и без правильной диагностики повышает частоту сердечно-сосудистых поражений и нарушений углеводного обмена за счет гипокалиемии, часто протекающей бессимптомно.

В первом случае было выявлено объемное образование надпочечника и была проведена диагностика для исключения гормональной активности. При отсутствии ССВЗК, основываясь только на результатах КТ, мог бы быть прооперирован надпочечник с большим образованием, учитывая, что по результатам ССВЗК гиперпродукция альдостерона была выявлена из

меньшего образования. Таким образом, при отсутствии ССВЗК адреналэктомия могла бы быть выполнена необоснованно.

Во втором случае у пациентки с длительным анамнезом АГ и гипо-калиемии было принято решение о диагностике формы ПГА с применением ССВЗК. Была доказана двусторонняя гиперпродукция альдо-стерона, что позволило предотвратить хирургическое вмешательство. Необходимо понимать, что даже у части больных с альдостеромами выявляются необратимые изменения органов-мишеней, как правило, в этой ситуации риск оперативного лечения достаточно высок, в то же время операция не приведет к отказу от медикаментозной терапии.

Пациентке была назначена медикаментозная терапия антагонистами минералокортикоидных рецепторов. Необходимо отметить, что у больных с ПГА практически всегда существует возможность достижения целевых значений АД и нормокалиемии медикаментозными средствами.

На сегодняшний день ССВЗК является «золотым стандартом» в дифференциальной диагностике форм ПГА. При отсутствии селективного забора крови оперативное вмешательство может быть необоснованно выполнено в тех случаях, когда данные КТ не совпадают с результатами ССВЗК. Также без селективного забора крови оперативное вмешательство может быть не выполнено у пациентов с двусторонним поражением по данным КТ.

Как видно из представленных случаев, традиционные визуализирующие методы не позволяют надежно выявлять микроаденомы или достоверно отличать гормонально-неактивные опухоли от альдостеронпродуцирующих аденом, что делает ССВЗК из вен надпочечников наиболее

точным методом дифференциальной диагностики различных нозологических форм ПГА у пациентов, планирующих хирургическое лечение. Важность дифференциальной диагностики обусловлена тем, что хирургическое лечение целесообразно лишь при одностороннем варианте ПГА. При идиопатическом гиперальдостеронизме или гормонально-неактивной опухоли надпочечника, ошибочно принятой за источник продукции альдостерона, оперативное лечение не является методом выбора.

Список литературы

1. Ситкин И.И., Фадеев В.В., Бельцевич Д.Г., Рогаль Е.Ю. и др. Дифференциальная диагностика первичного гиперальдостеронизма: роль и место сравнительного селективного забора крови из надпочечниковых вен // Пробл. эндо-кринол. 2011. № 2. С. 53-55.
2. Funder J.W., Carey R.M., Fardella C. et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93, N 9. P. 3266-3281.
3. John W. Funder (Prince Henry's Institute of Medical Research - Clayton; Australia), Robert M. Carey (University of Virginia Health System - Charlottesville, Virginia), Carlos Fardella (Facultad de Medicina Pontificia Universidad Catdlica de Chile - Santiago; Chile), Celso E. Gomez-Sanchez (Montgomery VA Medical Center - Jackson, Mississippi), Franco Mantero (University of Padova - Padua; Italy), Michael Stowasser (University of Queensland - Brisbane; Australia), William F Young Jr (Mayo Clinic - Rochester, Minnesota) and Victor M. Montori (Mayo Clinic - Rochester, Minnesota). Расширенный реферат Бельцевич Д.Г. Клинические рекомендации по материалам консенсуса по первичному гиперальдо-стеронизму // Эндокринная хир. 2008. Т. 2, № 3. С. 12, 14.
4. Rossi G.P., Sacchetto A., Chiesura-Corona M. et al. Identification of the etiology of primary aldosteronism with adrenal vein sampling in patients with equivocal computed tomography and magnetic resonance findings: results in 104 consecutive cases // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86, N 3. P. 1083-1090.

5. Daunt N. Adrenal vein sampling: how to make it quick, easy, and successful // Radiographics. 2005. Vol. 25, suppl. 1. P. S143-S158.

ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

А.И. Сазонова, Р.М. Есаян, Е.А. Трошина, Н.В. Молашенко, И.С. Яровая, Н.Ю. Калинин

С 2006 г. в РФ внедрен скрининг пациентов на адреногенитальный синдром, который позволяет диагностировать это заболевание с неонаталь-ного периода. В 2016 г. в РФ впервые появились клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по ведению ВДКН у пациентов во взрослом возрасте, благодаря которым упрощается лечение данной категории пациентов.

При своевременной диагностике заболевания не возникает проблем с самоопределением пола во взрослом возрасте, однако встречаются сложности при ведении пациентов в результате незнания особенностей коррекции заместительной терапии в этом возрасте, описанные в первом клиническом случае. Статья «Ведение взрослых пациентов с сольтеряющей формой врожденной дисфункции коры надпочечников» опубликована в журнале «Проблемы эндокринологии» (2011. - Т. 57. - № 4. - С. 25-27), где можно с ней детально ознакомиться.

Для клиницистов будут также представлять интерес казуистические случаи, когда диагностика ВДКН не была проведена в детстве, а откладывалась до взрослого возраста. Как протекает в таком случае заболевание, с какими сложностями сталкиваются как врачи, так и пациенты, описано в случаях 2 и 3, которые представлены впервые.

Введение

ВДКН (адреногенитальный синдром, врожденная гиперплазия коры надпочечников) - это группа аутосомно-рецессивных заболеваний, характеризующихся дефектом одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в синтезе кортизола в коре надпочечников. Наиболее частая форма ВДКН, встречающаяся более чем в 90% случаев, обусловлена дефицитом фермента 21-гидроксилазы. В свою очередь, ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы подразделяется на неклассическую и классическую (вирильную и сольтеряющую) формы. Заболеваемость классической ВДКН невысока и в России составляет 1 на 9500 населения, поэтому в обычной практике эндокринологам редко приходится сталкиваться с этим заболеванием.

Первый документированный случай ВДКН датируется 1865 г., когда итальянский анатом Де Крекчио описал пациента с мужским фенотипом и женским строением внутренних половых органов. До 1940- 1950-х гг. заболевание носило название «адреногенитальный синдром». В 1950-х гг. были описаны основные формы ВДКН и впервые предложено лечение с помощью глюкокортикоидов.

Клиническая картина дефицита 21-гидроксилазы складывается из двух основных составляющих: надпочечниковой недостаточности, возникающей вследствие дефицита синтеза кортизола и альдостерона, и гиперандрогении, возникающей из-за избыточной продукции неза-блокированных андрогенов. Дефицит кортизола при отсутствии лечения проявляется мышечной слабостью, утомляемостью, потемнением кожного покрова. Дефицит альдостерона при сольтеряющей форме приводит к развитию сольтеряющих кризов, обусловленных снижени-

ем реабсорбции натрия в канальцах почек, снижением объема циркулирующей крови, АД, развитием выраженного обезвоживания. Признаки гиперандрогении у женщин обычно ярко выражены и при отсутствии лечения проявляются вирилизацией наружных половых органов, аменореей, выраженной алопецией и гирсутизмом. У мужчин признаки надпочечниковой гиперандрогении проявляются в меньшей степени, к ним можно отнести акне и бесплодие. Также обращает внимание низкий конечный рост у лиц обоего пола.

Поскольку ВДКН является генетическим заболеванием и проявляется с раннего детского возраста, диагностикой ВДКН обычно занимаются педиатры. С 2006 г. в РФ внедрен скрининг пациентов на адрено-генитальный синдром, который позволяет диагностировать это заболевание с неонатального периода. Именно поэтому к взрослому возрасту у большинства пациентов уже поставлен диагноз и подобрана плановая терапия препаратами глюкокортикоидов (и минералокортикоидов при сольтеряющей форме). В 2016 г. в РФ впервые появились клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по ведению ВДКН у пациентов во взрослом возрасте, благодаря которым упрощается лечение данной категории пациентов.

Как и полвека назад, лечение классических форм ВДКН сводится к постоянному применению глюкокортикоидов и минералокортикоидов (в случае сольтеряющей формы) для предотвращения адреналовых кризов и нормализации повышенного уровня предшественников андрогенов. В отличие от первичной надпочечниковой недостаточности, где прием глюкокортикоидов осуществляется в физиологических дозах, при ВДКН для подавления продукции предшественников андрогенов необходимо добиваться подавления продукции АКТГ, что достигается лишь путем назначения повышенных доз глюкокортикоидов. Однако даже прием супрафизиологических доз глюкокортикоидов не гарантирует успешного достижения компенсации заболевания. Причиной этого может быть несоответствие существующих режимов глюкокортикоидной терапии физиологическому ритму секреции кортизола, а также низкая комплаентность пациентов.

В педиатрической практике одной из наиболее важных целей лечения ВДКН является достижение нормального конечного роста, что диктует необходимость выбора короткодействующих глюкокортикоидных препаратов. При лечении взрослых пациентов такой необходимости нет, поэтому перед врачом встает вопрос о выборе препарата глюкокортикоида и режиме его дозирования. Длительно действующие глюкокортикоиды более предпочтительны для улучшения комплаент-

ности, так как их можно применять всего 1-2 раза в сутки. В последние годы в мире появляются и инновационные методы лечения ВДКН, такие как глюкокортикоидные препараты с контролируемым высвобождением (Chronocort®), которые позволяют более точно имитировать суточный ритм секреции кортизола.

Для оценки эффективности глюкокортикоидной терапии в настоящее время наиболее часто в мире используются три показателя: 17-ок-сипрогестерон, тестостерон и андростендион. Считается нецелесообразным полное подавление уровня 17-оксипрогестерона, так как при этом возникают побочные эффекты глюкокортикоидной терапии. Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, у мужчин целевые значения 17-оксипрогестерона - 9-30 нмоль/л (норма - 3-10 нг/мл), а у женщин репродуктивного возраста - более низкие целевые значения - 6-16 нмоль/л (норма - 2-5 нг/мл) в сочетании с нормальными уровнями андрогенов и отсутствием клинических признаков декомпенсации заболевания или гипокортицизма. В отдельных случаях [например, при планировании беременности или в случае наличия TART (*Testicular Adrenal Rest Tumors*) у мужчин] выбираются индивидуальные целевые показатели.

При необходимости применения минералокортикоидной терапии в случае сольтеряющей формы заболевания обычно используется флудрокортизон в дозе, поддерживающей уровень активности ренина в плазме на верхней границе нормы или слегка повышенным (до 2 раз). Для взрослых среднетерапевтическая доза препарата составляет 50- 150 мкг/сут в 1-2 приема. Следует помнить, что с возрастом снижается выраженность сольтеряющих эпизодов и появляется тенденция к повышению АД, что требует постепенного снижения дозы минералокортикоидов и систематического контроля за уровнем АД.

Клинический случай 1

Пациентка А., 23 года, поступила с жалобами на эпизоды резкой слабости, тошноты на фоне психоэмоциональной нагрузки, отсутствие менструаций в течение 2 лет. Из анамнеза известно, что сольтертяющая форма ВДКН диагностирована на первом году жизни. Наблюдалась по месту жительства. Начата терапия преднизолоном и флудрокортизоном (Кортинеффом*). В 3,5 года проведена феминизирующая пластика наружных половых органов. Менструация - с 12 лет. До 20 лет получала преднизолон и флудрокортизон (Кортинефф*), затем по месту жительства была переведена на гидрокортизон (Кортеф*) по 20 мг утром и 10 мг вечером, флудрокортизон (Кортинефф*) по 0,05 мг утром,

которые принимала по настоящее время. На этом фоне отмечала эпизоды тошноты, рвоты, резкой слабости, которые купировались приемом большого (до 5 л) количества соленой воды или внутримышечным введением гидрокортизона. В последние 2 года развилась аменорея. Наследственность по данному заболеванию не отягощена. Объективно при поступлении: рост - 150 см, масса тела - 72 кг, ИМТ - 32 кг/м². В отделении получены следующие результаты лабораторных исследований: 17-оксипрогестерон - 295 нмоль/л (норма - 0,3-2,4 нмоль/л), тестостерон - 40,7 нмоль/л (норма - 0,1-2,7 нмоль/л), активность ренина в плазме - 11,2 нг/мл в час (норма - 0,5-6,5 нг/мл в час). При ДНК-диагностике (дезоксирибонуклеиновая кислота) обнаружена гомозиготная мутация I2sp1 в определяемых позициях гена *CYP21* гидрок-силазы. В биохимическом анализе крови показатели - в пределах нормативных значений (в том числе показатели калия, натрия). При УЗИ надпочечников патологии не выявлено. В связи с длительной аменореей, связанной с декомпенсацией ВДКН, проведено УЗИ малого таза - данных о гиперплазии эндометрия не получено, объем яичников: правого - 3,7 мл, левого - 2,9 мл, без дополнительных образований. Пациентка консультирована гинекологом - выявлено резкое сужение входа во влагалище, рекомендовано проведение интроитопластики после компенсации ВДКН. Для исключения нарушений фосфорно-кальциевого обмена и плотности костной ткани проведена денситометрия, по результатам которой снижения костной плотности в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости не выявлено. При исследовании маркеров костного метаболизма показатели остеокальцина и β -cross-laps - в пределах нормы, однако выявлено снижение 25(OH)D до 9,9 нг/мл (норма - 15-80 нг/мл), показатели фосфорно-кальциевого обмена - без изменений.

В связи с декомпенсацией заболевания была изменена схема заместительной терапии: назначен преднизолон в дозе 12,5 мг (1 таблетка после завтрака, 1,5 таблетки в 23:00), на фоне чего у пациентки прекратились приступы слабости и тошноты. В связи с нормальными показателями ренина, электролитов в крови доза флудрокортизона (Корти-неффа*) не менялась. В связи с изменениями показателей костного метаболизма к терапии добавлен альфакальцидол (Этальфа*) в дозе 0,5 мкг/сут. В дальнейшем доза преднизолона снижена до 7,5 мг/сут (1/2 таблетки утром, 1 таблетка в 23:00). После коррекции терапии получены следующие данные: тестостерон - 0,1 нмоль/л (норма - 0,1-2,7 нмоль/л), 17-ОН-прогестерон - 1,2 нг/мл (норма -

0,2-1,2 нг/мл), проведена интроитопластика. Через 2 мес после достижения нормальных показателей 17-ОН-прогестерона самостоятельно восстановился менструальный цикл.

Обсуждение

Представленный клинический случай примечателен прежде всего тем, что в детстве пациентка получала глюкокортикоиды средней продолжительности действия, что повлияло на ее конечный рост, который оказался меньше предполагаемого с учетом роста родителей. В отличие от взрослых, когда возможно использование как препаратов короткого [гидрокортизон (Кортеф*)], так и длительного [преднизолон, декса-метазон, метилпреднизолон (Метипред*)] действия, в детском возрасте рекомендуется вести

пациентов только на глюкокортикоидных препаратах короткого действия, так как зоны роста открыты.

Однако в возрасте 20 лет пациентка была переведена на терапию глюкокортикоидами короткой продолжительности действия - гидрокортизоном (Кортефом*). Вместе с тем необходимость трехкратного приема гидрокортизона (Кортефа*) часто является неудобной для пациента, что приводит к низкой комплаентности и неудовлетворительной компенсации заболевания. Попытки использования двукратного приема гидрокортизона (Кортефа*), что наблюдалось в случае данной пациентки, также не приводят к успеху, так как продолжительность действия препарата недостаточна для поддержания адекватного уровня кортизола и подавления АКТГ в течение суток. Именно поэтому после закрытия зон роста перевод пациента на препараты средней и длительной продолжительности действия становится более оптимальным вариантом с точки зрения комплаентности пациента. Следует помнить, что у женщин репродуктивного возраста, не использующих контрацептивы, прием дексаметазона менее предпочтителен, так как в случае незапланированной беременности он не инактивируется плацентарной 11 β -гидроксиesteroиддегидрогеназой II типа.

Что касается режима приема препарата, мы применяли большие дозы преднизолона на ночь в целях подавления утреннего выброса АКТГ. Однако ряд врачей практикуют назначение максимальных доз в утреннее время в целях имитировать нормальный циркадный ритм секреции кортизола. На сегодняшний день в мире не проводилось рандомизированных сравнительных исследований по применению различных режимов приема глюкокортикоидов.

Доза минералокортикоидов в представленном случае не менялась, так как показатели активности ренина в плазме не превышали двух

норм. Следует отметить, что в настоящее время для оценки адекватности минералокортикоидной терапии ряд врачей используют показатели электролитов. Однако активность ренина в плазме является более чувствительным показателем и позволяет раньше скорректировать терапию. Недостаточная доза флудрокортизона (Кортинеффа*) может приводить к эпизодам сольтеряющих кризов и в ряде случаев ошибочно расцениваться как недостаточность дозы глюкокортикоидных препаратов. Необоснованное повышение дозы глюкокортикоидов ведет к возникновению ятрогенного гиперкортицизма и ассоциированных с ним осложнений.

Также обращает на себя внимание тот факт, что у пациентки выявлено снижение уровня витамина D. Хроническая глюкокортикоидная терапия является известным фактором риска развития остеопороза. По данным исследований, в молодом возрасте снижение костной плотности при ВДКН выявляется крайне редко, однако в более старшей группе наличие остеопении не является редкой находкой, особенно у пациентов, длительно получающих супрафизиологические дозы глю-кортикоидов. Именно поэтому ранняя профилактика остеопороза у пациентов с ВДКН представляется целесообразной. Оценка отдаленных последствий длительной глюкокортикоидной терапии открывает горизонты для дальнейших исследований в этой области.

Клинический случай 2

Пациент М., 49 лет, обратился по поводу вторичного бесплодия для проведения экстракорпорального оплодотворения.

При обследовании обращало на себя внимание снижение уровня гонадотропинов и повышение уровня прогестерона: ЛГ - 0,07 мМЕ/л (норма - 1,14-8,75 мМЕ/л), ФСГ - 0,05 мМЕ/л (норма - 0,95-11,95 мМЕ/л), прогестерон - 16,87 нг/мл (норма - 0,3-2,2 нг/мл), тестостерон общий - 4,7 нг/мл (норма - 1,66-8,11 нг/мл). Пальпатор-но и далее по данным УЗИ тестикул выявлены двусторонние объемные образования размерами слева 3,3x4,3 см, справа 2,8x3,0 см, плотные, смещаемые, безболезненные. Проведена биопсия

образований, цитологически опухоли состоят из клеток Лейдига. Урологом предложено оперативное лечение по удалению образований и декомпрессии ткани яичек. При МСКТ надпочечников выявлены двусторонние объемные образования округлой формы, с четкими, ровными контурами, однородной структуры, размерами слева 5,8x6,7 см, справа 3,8x2,2 см, высокой нативной плотности - 35-42 НУ. Пациенту также была предложена консультация хирурга для проведения оперативного лечения.

В связи с нестандартной картиной сочетания сниженных уровней гона-дотропинов, высокого прогестерона и объемных образований в яичках и надпочечниках пациент был направлен к эндокринологу для уточнения диагноза.

При осмотре: фенотип мужской, обращает на себя внимание низкий конечный рост, мужские половые органы сформированы правильно, по мужскому типу. Рост - 159 см, масса тела - 82 кг, ИМТ - 32 кг/м². Наследственность: два старших брата и сестра погибли в раннем детском возрасте (до 1 года) по неясной причине (со слов, отмечались вялость, потемнение кожного покрова). Два младших брата и родители здоровы. С раннего детства отмечал повышенную тягу к соленой пище, в возрасте 1 года и 1,5 лет было два приступа слабости, вялости, обезвоживания, напоминающих клинические проявления у погибших старших сибсов. Далее было отмечено преждевременное половое развитие, появление полового оволосения с 6-7 лет. В связи с этим однократно обследован у детского эндокринолога, точный диагноз не поставлен. До 11 лет опережал сверстников по росту, в возрасте 11 лет отметил завершение роста. Репродуктивная функция: есть сын от первого брака (на момент рождения пациенту было 19 лет). В настоящее время беспокоят периодические приступы слабости, вторичное бесплодие в течение 1,5 лет.

Проведено дообследование: 17-ОН-прогестерон - 198,8 нг/мл (норма - менее 2 нг/мл), активность ренина в плазме - 34,5 нг/мл в час (норма - 2,8-39,9 нг/мл в час). При генетическом анализе на наличие мутаций в гене *CYP21* обнаружена гомозиготная мутация I2spl. Таким образом, был подтвержден диагноз «ВДКН, вирильная форма».

Назначено лечение дексаметазоном в дозе 0,5 мг по 2 таблетки вечером. Спустя 2 мес приема отмечена компенсация ВДКН: 17-ОН-прогестерон - 2,4 нг/мл (целевые значения при ВДКН - 2-10 нг/мл), тестостерон - 2,98 нмоль/л (норма - 12-30 нмоль/л), андростендион - 0,669 нмоль/л (норма - 0,3-3,3 нмоль/л). Рекомендовано продолжить терапию в течение 6 мес, далее провести контроль за уровнем ЛГ, ФСГ и УЗИ тестикул для решения вопроса о необходимости дополнительного лечения в целях восстановления репродуктивной функции.

Клинический случай 3

Пациент П., 22 года, обратился с жалобами на боли в поясничной области справа, неправильное строение наружных половых органов.

Из анамнеза известно, что с рождения было отмечено неправильное строение наружных половых органов, однако дополнительного обследова-

ния не проводилось, и пациент был зарегистрирован в мужском поле. В 10 лет при обследовании урологом подтверждено наличие крип-торхизма, промежностной формы гипоспадии, однако дальнейшего обследования и лечения не проводилось. В 2010 г., в возрасте 21 года, пациент самостоятельно обратился к урологу по месту жительства по поводу затрудненного мочеиспускания, отсутствия яичек. При УЗИ яичек в мошонке, малом тазу и паховых каналах не определялось. При МСКТ брюшной полости и забрюшинного пространства выявлено объемное образование правого надпочечника (около 6 см), а также несколько образований левого надпочечника меньшего размера, в области малого таза - признаки гипоплазированной матки. Был направлен к эндокринологу для уточнения диагноза.

При осмотре: фенотип мужской (рис. 5.3), рост - 159 см, масса тела - 85 кг, ИМТ - 33,62 кг/м². Наружные половые органы вирилизированы: гипертрофия клитора до 5 см, большие половые губы мошонкообразно сращены, вход во влагалище представлен урогенитальным синусом.

По данным обследования: 17-ОН-прогестерон - 363,7 нмоль/л (норма - менее 6 нмоль/л), тестостерон - 49 нмоль/л (норма для женщин - 0,6-2,6 нмоль/л, для мужчин - 12-30 нмоль/л). При МСКТ выявлены гипоплазированная матка и ки-стозно измененные яичники, а также наличие объемных образований обоих надпочечников: справа - образование округлой формы, с четкими, ровными контурами, однородной структуры, размерами 4,6x4,7x6,2 см; слева - четыре образования размерами 1,2x1,5, 1,5x1,6, 2,0x2,8 и 2,2x3,0 см. Указанные образования неоднородно накапливали контрастное вещество в артериальной фазе, и их плотность соответствует 19-40 НУ, в венозной - 19-83 НУ. При кариотипировании установлен женский кариотип 46, XX. При генетическом анализе на наличие мутаций в гене *CYP21* обнаружена гомозиготная мутация I2spl. Была диагностирована вирильная форма ВДКН.



Рис. 5.3. Фенотип пациента П.

Пациент был консультирован психиатром, проведена сексолого-психиатрическая экспертиза, по результатам которой было подтверждено, что пациент осознает себя в мужском поле и желает его сохранить. Именно поэтому для дальнейшей адаптации в мужском поле был намечен план дальнейшей терапии. В целях заместительной терапии был назначен дексаметазон в дозе 0,5 мг/сут, а также подобрана терапия тестостероном (смесью эфиров) (Сустанолом-250*) в дозе 1 мл 1 раз в 3 нед. В дальнейшем рекомендовано провести гистерэктомию и пластику наружных половых органов.

Обсуждение

Как видно из второго клинического наблюдения, диагностировать ВДКН у мужчин в позднем возрасте достаточно трудно. Встретить не-диагностированную тяжелую сольтеряющую форму в практике взрослого эндокринолога практически невозможно: при отсутствии своевременной диагностики такие пациенты обычно погибают в раннем детском возрасте от острой надпочечниковой недостаточности. Однако при вирильной форме надпочечниковая недостаточность обычно слабовыражена, взрослых пациентов не беспокоит и не является поводом для обращения к эндокринологу. Кризы острой надпочечниковой недостаточности, которые иногда бывают и при вирильной форме, проявляются лишь в детстве, так как с возрастом чувствительность минералокортикоидных рецепторов улучшается. Гиперандрогения также не имеет у мужчин специфичных проявлений. Именно поэтому часто заподозрить ВДКН у мужчин можно лишь по косвенным признакам, а именно при обращении по вопросам фертильности.

Нарушение фертильности у мужчин с ВДКН может возникать по двум механизмам. Прежде всего, неконтролируемая секреция надпочечниковых андрогенов приводит к увеличению ароматизации их в эстрогены, которые по механизму обратной связи ингибируют выработку гонадотропинов гипофизом. При этом формируется обратимый гипогонадотропный гипогонадизм, который может регрессировать на фоне глюкокортикоидной терапии.

Вторым механизмом, приводящим к нарушению фертильности, является развитие образований в яичках из остаточной надпочечниковой ткани (TART). Считается, что эти «опухоли» возникают из эктопически расположенной ткани надпочечников, которая все больше разрастается при длительной декомпенсации ВДКН и сдавливает ткань яичка. Наиболее сложна дифференциальная диагностика TART от лейдигиом, что

приводит к необходимости проведения биопсий и даже необоснованных орхиэктомий. Основными признаками для дифференциальной диагностики являются преимущественно двустороннее поражение и быстрый ответ на назначение адекватных доз глюкокортикоидов, тогда как гистологически эти два образования различить практически невозможно.

Правильная постановка диагноза и подбор адекватной глюкокортикоидной терапии в таких случаях очень важны, так как позволяют во многих случаях восстановить фертильность без хирургического лечения. Стоит только помнить, что после подбора терапии резко снижается уровень надпочечникового тестостерона, поэтому до восстановления собственной тестикулярной секреции тестостерона пациенты испытывают симптомы гипогонадизма.

Если же заболевание не было диагностировано в детском возрасте у пациентов с генетическим женским полом, то эти ситуации представляют еще большие трудности для лечения. Высокая степень вирилизации может приводить к тому, что таких лиц ошибочно воспитывают в мужском поле, как это проиллюстрировано в третьем клиническом случае. Постановка диагноза в сознательном возрасте, несомненно, наносит глубокую психологическую травму пациенту. При подборе адекватной терапии глюкокортикоидами у таких лиц, так же как и у 46, XY мужчин, снижается выработка тестостерона в надпочечниках, на фоне чего признаки вирилизации постепенно уходят, может восстановиться менструальный цикл. Именно поэтому больные, желающие сохранить мужской пол, должны дополнительно, помимо глюкокортикоидной терапии, получать и заместительную терапию

препаратами тестостерона, что снижает комплаентность пациентов к лечению. Кроме того, такие пациенты нуждаются в многоэтапной пластике половых органов, заключающейся в экстирпации матки и дальнейшей фалло-пластике и протезировании яичек. Все 46, XX пациенты с ВДКН, сохраняющие мужской пол, будут бесплодны.

Список литературы

1. Федеральные клинические рекомендации - протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте // Пробл. эндокринологии. 2014. № 2. С. 42-50.
2. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Молашенко Н.В., Сазонова А.И. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечебно-профилактическим мероприятиям при врожденной дисфункции коры надпочечников у пациентов во взрослом возрасте // Consilium Medicum. 2016. № 4. С. 8-19.
3. Speiser P.W., Azziz R., Baskin L.S., Ghizzoni L. et al. A Summary of the Endocrine Society Clinical Practice Guidelines on Congenital Adrenal Hyperplasia due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency // Int. J. Pediatr. Endocrinol. 2010 Jun 30. Article ID 494173.
4. Padidela R., Hindmarsh P.C. Mineralocorticoid deficiency and treatment in congenital adrenal hyperplasia // Int. J. Pediatr. Endocrinol. 2010. Article ID 656925. P. 1-4.
5. Hayes F.J., Decruz S., Seminara S.B., Boepple P.A. et al. Differential regulation of gonadotropin secretion by testosterone in the human male: absence of a negative feedback effect of testosterone on follicle-stimulating hormone secretion // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. P. 53-58.
6. Bonaccorsi A.C., Adler I., Figueiredo J.G. Male infertility due to congenital adrenal hyperplasia: testicular biopsy findings, hormonal evaluation, and therapeutic results in three patients // Fertil. Steril. 1987. Vol. 47. P. 664-670.

Глава 6. ЛИПОДИСТРОФИИ

6.1. ПРЕДИСЛОВИЕ

Е.Л. Соркина, А.Н. Тюльпаков

Липодистрофии представляют собой гетерогенную группу редких заболеваний, характеризующихся полной или частичной потерей ПЖК. Липодистрофии различаются по степени потери жировой ткани (генерализованные или парциальные), а также по этиологии (наследственные или приобретенные).

Для наследственных липодистрофий, в том числе семейных парциальных липодистрофий (СПЛ), также известных как синдром Даннига-на-Кобберлинга, характерно развитие метаболических нарушений: СД с выраженной инсулинорезистентностью, дислипидемии, стеатоза печени, АГ, синдрома поликистозных яичников. СПЛ, как правило, наследуются аутосомно-доминантно и характеризуются потерей ПЖК преимущественно на конечностях и ягодицах в сочетании с перераспределением избыточного количества ПЖК по кушингоидному типу в подростковом возрасте, а также гипертрофией скелетной мускулатуры. Во взрослом возрасте у пациентов с СПЛ высок риск ишемической болезни сердца и кардиомиопатии.

Среди СПЛ наиболее часто встречается тип 2 - ламинопатии, развивающиеся вследствие мутации в гене *LMNA*. Однако за последние 18 лет (с момента первого описания в 1999 г.) описано 10 семей с СПЛ типа 3, обусловленной гетерозиготными мутациями в гене *PPARG*. Для СПЛ типа 3 характерны более мягкое клиническое течение и меньшая выраженность патологического перераспределения ПЖК при сохраняющихся проявлениях метаболического синдрома.

¹ В рамках гранта РФФ № 17-75-30035 «Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями: геномные, постгеномные и метаболомные маркеры. Генетическое прогнозирование рисков, мониторинг, ранние предикторы, персонализированная коррекция и реабилитация».

Приобретенная генерализованная липодистрофия, также известная как синдром Лоуренса, характеризуется постепенным исчезновением ПЖК с детского или подросткового возраста (описаны редкие случаи дебюта и в более позднем возрасте). Согласно существующим описаниям, приобретенная генерализованная липодистрофия чаще встречается у женщин, чем у мужчин (в соотношении 3:1), и характеризуется полной потерей ПЖК, за исключением в некоторых случаях лица и шеи. Выделяют приобретенную генерализованную липодистрофию с панникулитом (около 25% описанных случаев), ассоциированную с аутоиммунными заболеваниями (около 25%) и идиопатическую (около 50%). Описано сочетание приобретенной генерализованной липодистрофии со многими аутоиммунными заболеваниями, такими как системная красная волчанка, ювенильный дерматомиозит, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный АПС 2-го типа, что свидетельствует о том, что приобретенная генерализованная липодистрофия может сама являться аутоиммунным заболеванием, но патогенетические основы этого состояния еще не изучены.

6.2. БЛОК КЛИНИЧЕСКИХ ПРИМЕРОВ

СЕМЕЙНАЯ ПАРЦИАЛЬНАЯ ЛИПОДИСТРОФИЯ (СИНДРОМ DUNNIGAN) ВСЛЕДСТВИЕ МУТАЦИИ В ГЕНЕ *LMNA*

Е.Л. Соркина, М.Ф. Калашикова, Г.А. Мельниченко, А.Н. Тюльпаков

Пациентка, 20 лет, обратилась к эндокринологу по поводу стойкой декомпенсации СД - гликемии до 20-35 ммоль/л, не снижающейся на фоне введения инсулина (до 200 ЕД/сут), с жалобами на постоянное чувство голода, периодическое повышение АД до 150/100 мм рт.ст.,

увеличение размеров кистей и стоп, боли и тяжесть в правом подреберье, онемение пальцев рук и ног.

При осмотре:

- мускулистая фигура, неравномерное распределение ПЖК: липо-гипертрофии в области лица и шеи, липодистрофии в области голеней, бедер, ягодиц, живота (рис. 6.1);
- *acanthosis nigricans* с ворсинчато-бородавчатыми разрастаниями: в области шеи, подмышечных впадин, локтевых сгибов, кистей рук, паховых складок (рис. 6.2);
- клинические проявления липодистрофии (изменения внешности);
- мутация R482W в гене *LMNA*.

Семейный анамнез (рис. 6.3): бабушка и тетя со стороны отца имели подобные изменения внешности (мускулистую фигуру,



Рис. 6.1. Внешний вид пациентки 1



Рис. 6.2. *Acanthosis nigricans* у пациентки 1

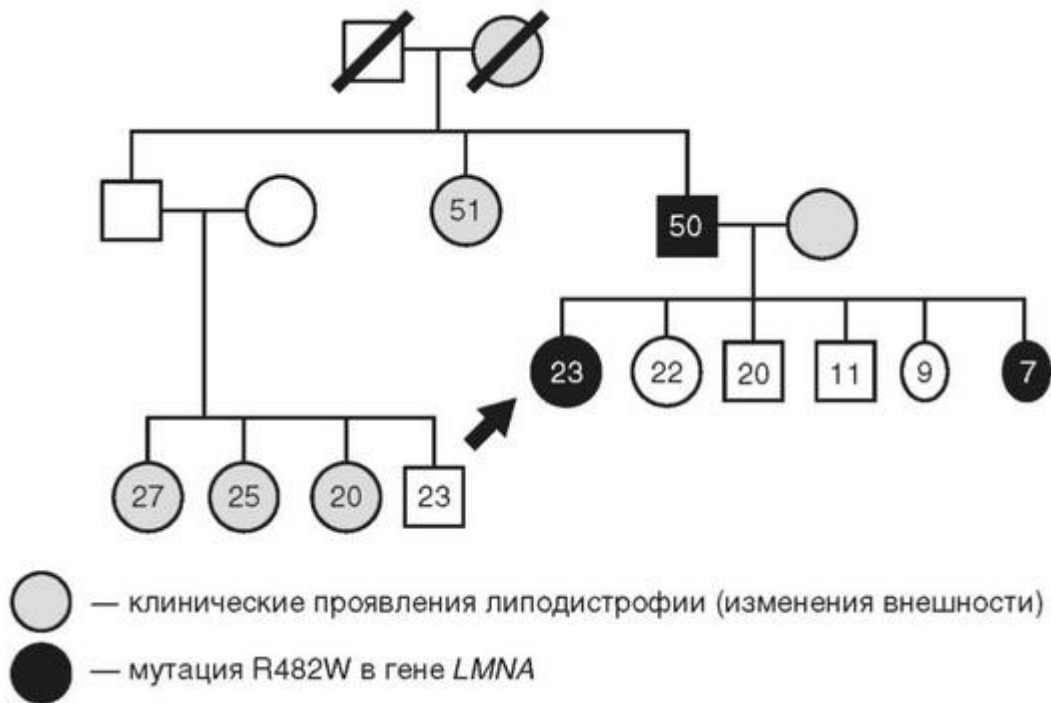


Рис. 6.3. Генеалогическое древо семьи X.

перераспределение ПЖК), у тети - СД, первичное бесплодие; у четырех двоюродных сестер со стороны отца - сходные изменения внешности и нарушения менструального цикла.

С детства наблюдался повышенный аппетит, с 15 лет начались изменения внешности: изменение фигуры и лица (толстая шея), чрезмерное развитие мускулатуры, особенно на конечностях, избыточная масса тела (масса тела - 74 кг, рост - 163 см, ИМТ - 28 кг/м²). С 17 лет появился *acanthosis nigricans* (потемнела кожа в области подмышечных впадин, паховых складок и других кожных складок - на руках, шее, ногах).

Дебют СД - в 18 лет на фоне избыточной массы тела (масса тела - 85 кг, ИМТ - 30 кг/м²). При обследовании: С-пептид - 2514 пмоль/л (норма - 300-1324 пмоль/л), антитела к инсулину - 4,2 ммоль/л (норма - до 5 ммоль/л), антитела к глутаматдекарбоксилазе (декарбоксилазе глутаминовой кислоты) β-клеток поджелудочной железы отрицательные. С 18 лет получала различную традиционную сахаропонижающую терапию: инсулинотерапию (максимальная суточная доза инсулина - до 200 ЕД/сут), препараты сульфонилмочевины, метформина, ингибиторов дипептидилпептидазы-4 - без выраженного положительного эффекта (гликемия натощак - не менее 10 ммоль/л, в течение дня до 35 ммоль/л). При скрининге поздних осложнений СД: в 19 лет впервые выявлена диабетическая периферическая полиневропатия, дистальный тип, сенсорная форма; с 20 лет - диабетическая нефропатия на стадии микроальбуминурии. При офтальмоскопии глазного дна признаков ретинопатии нет, наблюдается липидная экссудация по ходу сосудов.

С 18 до 20 лет отмечала усиленный линейный рост (на 10 см), увеличение в размерах кистей и стоп (с 37-го до 39-го размера). При обследовании гормон роста составил 0,5 мМЕ/л (норма - 0,16-13 мМЕ/л), при МРТ гипофиза очагово-патологических изменений не выявлено. В 18 лет исследован кариотип - 46, XX.

В возрасте 19 лет проведена малая дексаметазоновая проба: эндогенный гиперкортицизм исключен.

С 20 лет отмечает периодическое повышение АД максимально до 150/100 мм рт.ст. По результатам эхокардиографии - гипертрофия миокарда левого желудочка. С этого же возраста диагностирован неалкогольный стеатогепатит.

Результаты лабораторных исследований в клинике:

- гликемия натощак - 13-18 ммоль/л, в течение суток - до 25 ммоль/л;
- АЛТ - 222 ЕД/л (норма - 10-40 ЕД/л), АСТ - 149 ЕД/л (норма - 10-40 ЕД/л);
- общий холестерин - 452 мг/дл (норма - до 175 мг/дл), триглицериды - 953 мг/дл (норма - до 150 мг/дл), холестерин ЛПНП - 222 мг/дл (норма - до 100 мг/дл), холестерин ЛПВП - 40 мг/дл (норма - более 48 мг/дл);
- микроальбуминурия - 63 мг/сут (норма - до 30 мг/сут);
- ИРИ - 49 мк/мл (норма - 5-25 мк/мл), индекс НОМА - 27 (норма - до 2,77);
- лептин - 6,4 нг/мл (норма - 3,7-11,1 нг/мл);
- при УЗИ органов брюшной полости - увеличение и выраженный стеатоз печени (левая доля - 78/126 мм, правая доля - 180/195 мм), билиарный сладж, диффузные изменения поджелудочной железы, умеренное увеличение селезенки (130x48 мм), уплотнение чашечочно-лоханочной системы почек.

Таким образом, клинически был поставлен диагноз «семейная парциальная липодистрофия, синдром Даннигана», подтвержденный секвенированием гена *LMNA*: была выявлена гетерозиготная транзиция с.1444С>Т в экзоне 8, что приводило к замене кодона аргинина (CGG) триптофаном (TGG) в положении 482 (p.R482W) (рис. 6.4).

Эта же мутация была выявлена у отца пациентки. Интересно, что у отца не было никаких клинических признаков заболевания, и на момент обследования (50 лет) его ничего не беспокоило, но по результатам биохимического анализа крови было выявлено повышение концентра-

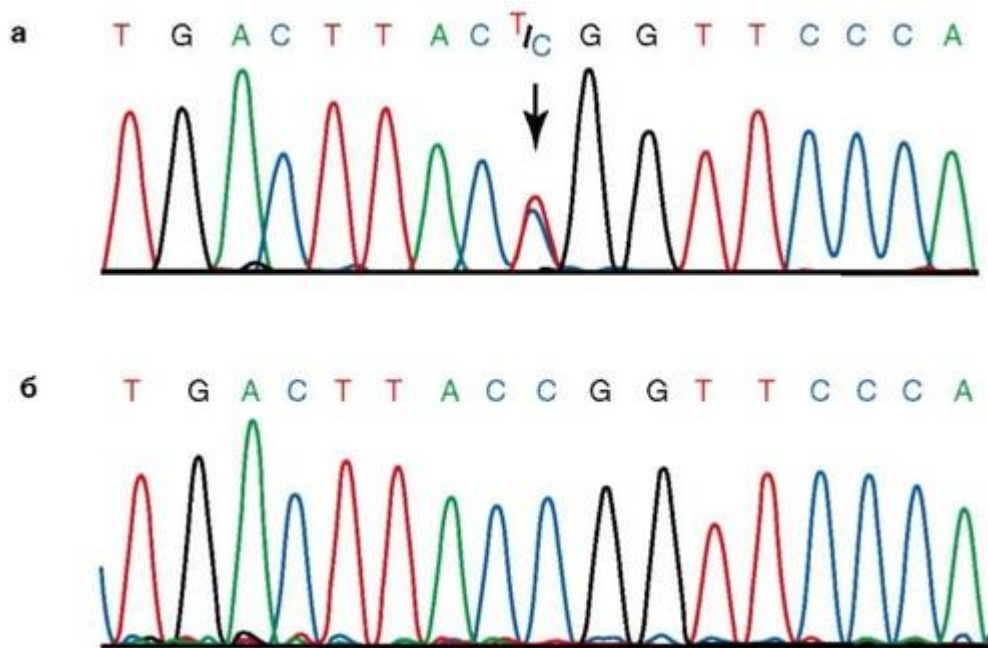


Рис. 6.4. а - гетерозиготная транзиция с.1444С>Т в экзоне 8 гена *LMNA*; б - референс-ная последовательность

ции глюкозы в крови натощак до уровня нарушения гликемии натощак, а также повышенный уровень триглицеридов и общего холестерина.

В возрасте 20 лет, после семи сеансов плазмафереза и курса гепато-протективной терапии, впервые был назначен пиоглитазон в максимальной суточной дозе (45 мг/сут) с выраженным положительным эффектом: нормализовались показатели гликемии, уменьшились выраженность *acanthosis nigricans* и перераспределение ПЖК, пациентка похудела на 5 кг, на 3 см уменьшилась окружность талии, также снизились до нормы уровни АЛТ, АСТ. В дальнейшем пациентка длительно получала комбинированную сахаропонижающую терапию [препараты тиазоли-диндионов в максимальной суточной дозе (росиглитазон по 8 мг/сут или пиоглитазон по 45 мг/сут), вилдаглиптин по 50 мг 2 раза в сутки, метфор-мин по 2700 мг/сут] и гиполипидемическую терапию (фенофибрат по 145 мг/сут + симвастатин по 40 мг/сут). В качестве антигипертензивной и нефропротективной терапии был назначен препарат из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента эналаприл в дозе 2,5 мг/сут. В возрасте 24 лет в связи с планированием беременности все таблетированные препараты были отменены и женщина была переведена на интенсифицированную инсулинотерапию аналогами инсулина. На фоне соблюдения строгой диеты с ограничением жиров животного происхождения и легкоусвояемых углеводов во время беременности удавалось поддерживать уровень гликированного гемоглобина до 6%.

РАЗВИТИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ СЕМЕЙНОЙ ПАРЦИАЛЬНОЙ ЛИПОДИСТРОФИИ 3-ГО ТИПА (ДЕФЕКТ ГЕНА *PPARG*)

Е.Л. Соркина, М.Ф. Калашикова, Н.В. Лиходей, Е.О. Кокшарова, Д.В. Устюжанин, А.Ю. Майоров, М.В. Шестакова, А.Н. Тюльпаков

Пациентка А. наблюдалась эндокринологом с 2012 г. (с возраста 25 лет) по поводу синдрома поликистозных яичников с инсулинорезистентностью, нарушения менструального цикла по типу олигоменореи, отсутствия беременности в течение 2 лет половой жизни без предохранения.

При осмотре обращают на себя внимание:

- гирсутизм (гирсутное число - 18);
- неравномерное распределение ПЖК: липогипертрофии в области лица, шеи, надключичных областях, избыточное развитие в абдоминальной области (окружность талии - 86 см, окружность бедер - 96 см), достаточное количество на верхних конечностях, липодистрофии в области голеней, бедер, ягодиц, живота (рис. 6.5);



Рис. 6.5. Внешний вид пациентки А. Красными стрелками обозначены зоны липогипертрофий, черными - зоны липо-дистрофий



Рис. 6.6. *Acanthosis nigricans* в области подмышечных впадин пациентки А.

- умеренно выраженный *acanthosis nigricans* в области подмышечных впадин (рис. 6.6);
- рост - 164 см, масса тела - 74 кг, ИМТ - 27,5 кг/м².

Из анамнеза известно, что пациентка с детства страдает мочекаменной болезнью (микролиты правой почки), раннее развитие - нормальное. Менархе - с 13 лет, менструальный цикл нерегулярный: менструации по 5-6 дней через 30-90 дней, болезненные. В 23 года по поводу ановуляторной олигоменореи принимала оральный контрацептив (комбинированный препарат этинилэстрадиола и дроспиренона) в течение 6 мес, после чего появились множественные ксантомы на ягодицах, спине, плечах, впервые были выявлены дислипидемия и гепато-спленомегалия. В возрасте 25 лет с жалобами на периодические боли в правом подреберье находилась на обследовании в гастроэнтерологическом отделении, где были диагностированы неалкогольный стеатогепатит, хронический холецистит, полип желчного пузыря, проведен курс гепатопротекторной и желчегонной терапии препаратом урсуде-

зоксиколевой кислоты с улучшением. При обследовании выявлены гиперинсулинемия (инсулин - 20 мкЕД/мл при норме до 17 мкЕД/мл) и инсулинорезистентность (глюкоза в плазме натощак - 4,9 ммоль/л, расчетный индекс НОМА - 4,4 при норме до 2,7), дислипидемия (три-глицериды - 10,35 ммоль/л, общий холестерин - 7 ммоль/л, холестерин липопротеидов очень низкой плотности - 2,07 ммоль/л), гиперурикемия (мочевая кислота - 450,9 мкмоль/л при норме до 416,5 мкмоль/л). С 2013 г. (26 лет) - повышение АД максимально до 180/100 мм рт.ст. и ЧСС - до 100-110 в минуту. При эхокардиографии - расширение полости левого предсердия; клапаны интактны, легкая подклапанная регургитация; ложная хорда левого желудочка. При УЗИ органов брюшной полости - умеренное увеличение печени (левая доля - 86 мм, правая доля - 168 мм) и диффузные изменения по типу жирового гепатоза, значительное увеличение селезенки (162x56 мм). При УЗИ органов малого таза - мультифолликулярные яичники (39x31x24 мм), признаки хронической ановуляции.

При магнитно-резонансной спектроскопии печени в двух объемах в VI и VII сегментах левой доли процентное содержание жировой ткани составило 38 и 56% соответственно (норма - до 6,5%), что позволяет верифицировать у пациентки наличие жирового гепатоза (рис. 6.7).

В 2015 г. был впервые проведен оральный глюкозотолерантный тест: глюкоза в плазме натощак - 4,6 ммоль/л (норма - 4,1-5,9 ммоль/л), через 2 ч после приема 75 г глюкозы - 11,0 ммоль/л, что соответствует нарушенной толерантности к глюкозе. Гиперкортицизм исключен с помощью исследования суточной экскреции свободного кортизола с мочой. При проведении гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста в 2015 г.: М-индекс - 3,56 мг/кг в минуту, что соответствует умеренно выраженной инсулинорезистентности (норма - более 6, слабая - 4-6, выраженная - менее 2). При гормональном исследовании: лептин - 5,3 нг/мл (норма - 1,1-27,6 нг/мл), ТТГ - 1,4 мЕД/л (норма - 0,4-4,0 мЕД/л), прогестерон - 1,0 нмоль/л (норма - 10,6-89,1 нмоль/л), тестостерон - 2,9 нмоль/л (норма - 0,5-2,6 нмоль/л), андростендион - 22,1 нмоль/л (норма - 1,0-11,5 нмоль/л), дегидро-эпиандростерон-сульфат - 15,1 мкмоль/л (норма - 1,0-11,7 мкмоль/л), эстрадиол - 175 пмоль/л (норма - 77-277 пмоль/л), ПРЛ - 196 мкЕ/мл (норма - 40-670 мкЕ/мл), интактный ПТГ - 1,7 пмоль/л (норма - 1,3-6,8 пмоль/л).

Семейный анамнез представлен на рис. 6.8.

У отца пациентки А., 56 лет, СД с 54 лет (на инсулинотерапии, компенсация удовлетворительная), артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца - стенокардия напряжения, ревматоидный артрит с 30 лет, подагра, расширение варикозных вен прямой кишки.

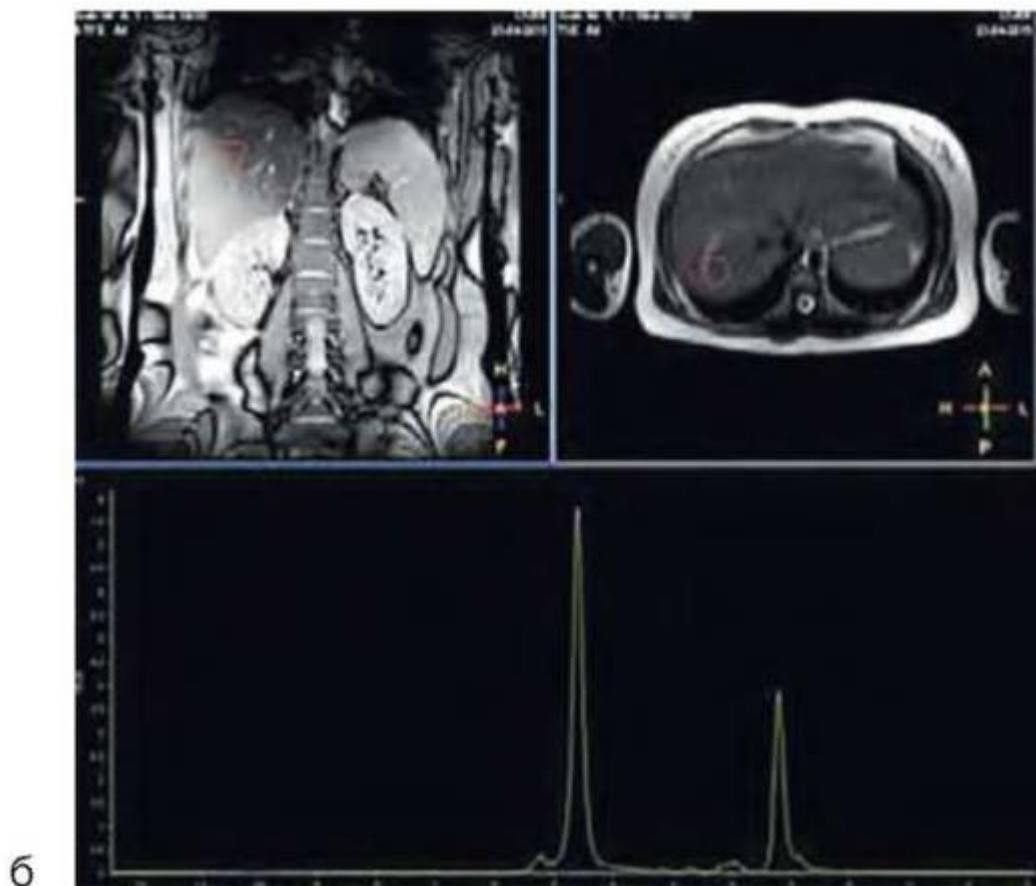
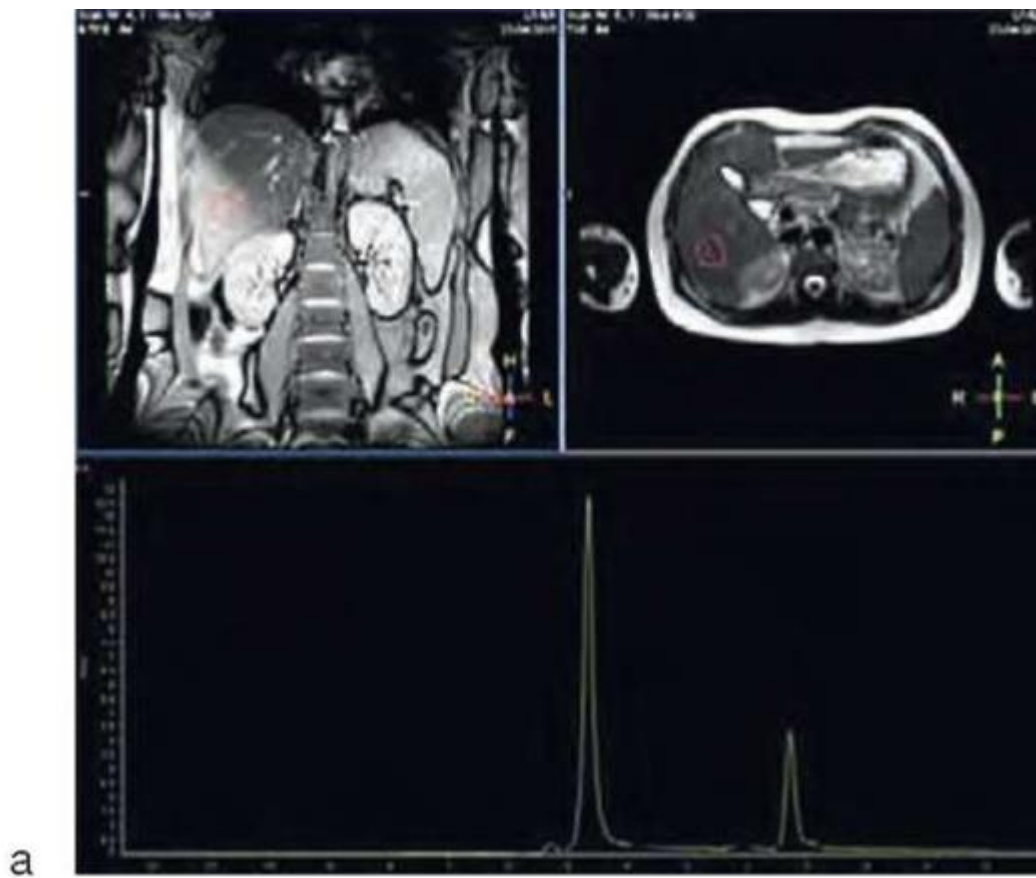


Рис. 6.7. Магнитно-резонансная спектроскопия VI и VII сегментов печени пациентки А.: а - VI сегмент печени; б - VII сегмент печени. В верхних квадрантах обоих рисунков показано позиционирование объема для выполнения спектроскопии на фронтальном и аксиальном

срезах; в нижней части обоих квадрантов показан магнитно-резонансный спектр, видны крупные пики воды (4,7 ppm) и жира (1,3 ppm)

У двоюродной сестры отца, 54 года, - дислипидемия с преимущественным повышением уровня триглицеридов (максимально до 26 ммоль/л), ишемическая болезнь сердца - стабильная стенокардия напряжения, III функциональный класс.

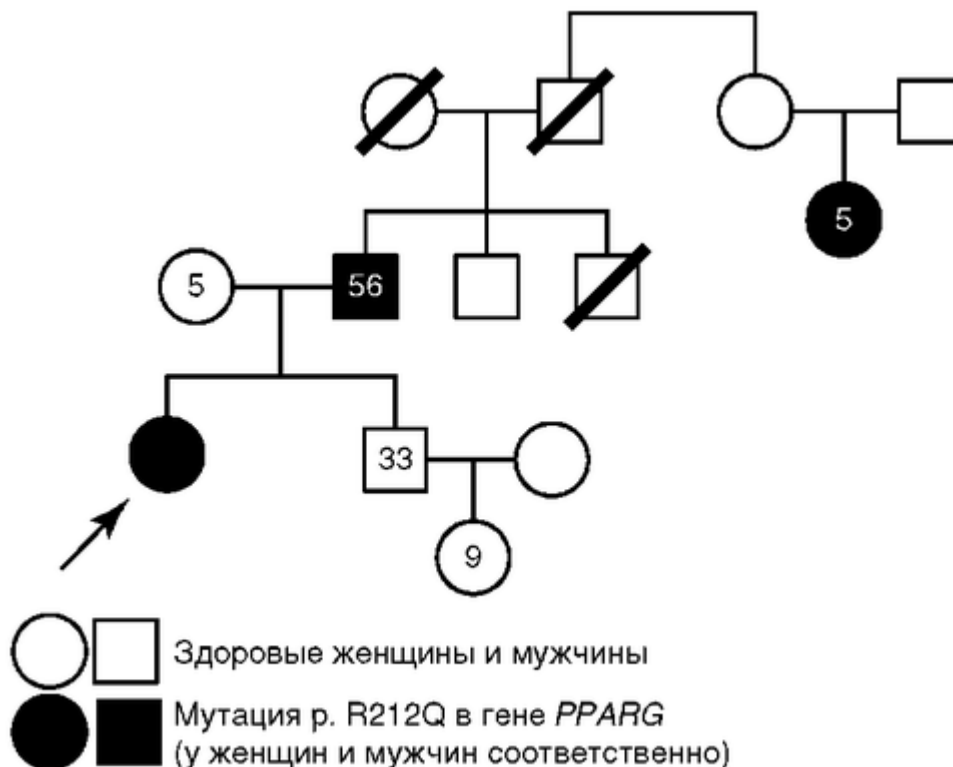


Рис. 6.8. Генеалогическое древо семьи 2

Перенесла два острых инфаркта миокарда - в 2009 и 2012 гг.

Атеросклероз аорты, аортальный стеноз атеросклеротического генеза, гемодинамически незначимый. Гипертрофия левого желудочка. Панкреонекроз с 2007 г. СД (гликемия натощак - 7,3 ммоль/л) с 2014 г., гиперурикемия.

Учитывая характерное перераспределение ПЖК по типу парциальной липодистрофии, наличие *acanthosis nigricans*, синдрома поликистозных яичников, гиперандрогении, инсулинорезистентности и нарушенную толерантность к глюкозе, АГ и дислипидемию с преимущественным повышением уровня триглицеридов в молодом возрасте, а также семейный анамнез, у пациентки А. был заподозрен диагноз семейной парциальной липодистрофии.

Молекулярно-генетические исследования

Геномную ДНК выделяли из периферических лейкоцитов с использованием стандартных методов. У пробанда молекулярно-генетический анализ проводился методом высокопроизводительного параллельного секвенирования (платформа Ion Torrent) с использованием панели Custom Ion Ampliseq, включавшей праймеры для мультиплек-

ной амплификации следующих генов: *ZMPSTE24*, *LMNA*, *BSCL2*, *PLIN1*, *PTRF*, *LMNB2*, *POLD1*, *AKT2*, *CIDEA*, *PIK3CA*, *PPARG*, *PSMB8*, *CAVI*, *PPP1R3A* и *AGPAT2*. Биоинформатическая обработка данных секвенирования проводилась с использованием пакета программ ANNOVAR (<http://annovar.openbioinformatics.org/>). Молекулярно-генетический анализ фрагмента гена *PPARG* у родственников пробанда

проводился методом секвенирования по Сэнгеру на автоматическом секвенаторе ABI Genetic Analyzer 3130 (Applied Biosystems, США). В качестве референсной последовательности кодирующей области *PPARG* использовали ссылку Genbank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>) под номером NM 015869.4. Обозначение мутаций проводили в соответствии с рекомендациями J.T. den Dunnen и S.E. Antonarakis. От всех обследованных членов семьи было получено письменное информированное согласие на проведение генетического исследования.

У пробанда в гене *PPARG* была выявлена гетерозиготная транзиция «аденин-гуанин» в позиции 635 (с.635G>A), приводящая к замене аргинина глутамином в позиции 212 (p.R212Q). Аналогичная мутация была также выявлена у отца пациентки и его двоюродной сестры, при этом у двух здоровых родственников (матери и брата пациентки) в данном фрагменте гена *PPARG* была обнаружена последовательность дикого типа. Замена p.R212Q ранее не описана. При анализе патогенности аминокислотной замены с помощью предикторов пакета программ ANNOVAR мутация p.R212Q была аннотирована как патогенная. Аргинин в позиции 212 находится в консервативной области рецептора-ДНК-связывающем домене. Данный аминокислотный остаток является высококонсервативным и присутствует у всех позвоночных.

Проводимое лечение

Показано соблюдение гипокалорийной диеты со строгим ограничением жиров животного происхождения, легкоусвояемых углеводов, с достаточным содержанием пищевых волокон. Также пациентке показаны регулярные физические нагрузки, как аэробные, так и анаэробные. С мая 2012 г. был назначен метформин в суточной дозе 1000 мг с положительным эффектом: уменьшилась выраженность инсулинорезистентности: индекс НОМА-IR составил 3,5 по сравнению с 4,4 в 2012 г. Уровень гликированного гемоглобина в настоящее время на фоне проводимой терапии - 4,8%. Показано продолжение приема

метформина. Единственным доступным средством патогенетической терапии СД, развивающегося как следствие СПЛ, являются тиазоли-диндионы (агонисты рецепторов γ -PPAR). В случае прогрессирования нарушения углеводного обмена у пациентки А. до СД, тиазолидиндионы в сочетании с метформином будут сахаропонижающей терапией выбора.

При обследовании в 2015 г., через 2 года после начала постоянного приема фенофибрата, было выявлено существенное улучшение показателей липидного обмена по сравнению с 2012 г.: общий холестерин - 4,36 ммоль/л (по сравнению с 7,00 ммоль/л), триглицериды - 4,43 ммоль/л (по сравнению с 10,35 ммоль/л), холестерин ЛПНП - 2,66 ммоль/л (норма - 2,6-4,2 ммоль/л), холестерин ЛПВП - 0,81 ммоль/л (норма - 0,7-2,3 ммоль/л). В настоящее время проводятся международные клинические исследования нового класса гиполипидемических препаратов, селективно снижающих уровень триглицеридов, показавших свою эффективность у пациентов с семейной хиломикронемией и потенциально эффективных при СПЛ, - ингибиторов ароС-III.

На фоне проводимого лечения периодически отмечается тенденция к умеренному повышению АЛТ - 64 ЕД/л (норма - 5-49 ЕД/л), АСТ - 42 ЕД/л (норма - 0-34 ЕД/л), рекомендовано продолжить курсы гепатопротекторной терапии и фенофибрата под контролем уровня печеночных трансаминаз.

Отмечается нормализация показателей азотистого обмена (мочевая кислота - 307 мкмоль/л при норме до 350 мкмоль/л), ремиссия мочекаменной болезни.

Пациентка принимала различные антигипертензивные препараты, однако наилучший эффект (поддержание АД на уровне 120/80 мм рт.ст. и ЧСС менее 90 в минуту) достигается при приеме бисопролола по 2,5 мг/сут. При приеме антигипертензивных препаратов из других групп, даже в малых дозах, АД снижается избыточно, а ЧСС сохраняется повышенной.

Заключение

Сравнение полученных нами результатов с описанными в литературе случаями позволяет предположить, что клиническая картина заболевания у данной пациентки А. и двух ее родственников укладывается в концепцию СПЛ 3-го типа и может быть обусловлена выявленной нами новой мутацией в гене *PPARG*.

ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННАЯ ЛИПОДИСТРОФИЯ КАК МАНИФЕСТАЦИЯ АУТОИММУННОГО ПОЛИГЛАНДУЛЯРНОГО СИНДРОМА 1-ГО ТИПА

Е.Л. Соркина, Е.Б. Фролова, Д.С. Русинова, С.В. Полякова, Е.А. Рославцева, Е.В. Васильев, В.М. Петров, А.Н. Тюльпаков

Ребенок, мальчик, от неродственного брака, родился в срок после нормально протекавшей беременности, масса тела при рождении - 3,47 кг, рост - 56 см. В возрасте 15 мес впервые был госпитализирован по поводу кишечной инфекции (диарея, рвота, лихорадка), успешно вылеченной нифуроксазидом. С этого времени мама отметила прогрессирующее исчезновение ПЖК, наиболее заметное на бедрах и ягодицах. В 2 года развился артрит левого коленного сустава и была обнаружена смешанная вирусная инфекция (цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр). В возрасте 4 лет у пациента были диагностированы аутоиммунный гепатит (с быстрым прогрессированием до цирроза печени, класс С по Чайлду-Пью), гепатоспленомегалия и портальная гипертензия, а затем кандидоз ротовой полости. Уровень ИРИ натошак был повышен (40 мМЕ/л). Иммуносупрессивная терапия преднизолоном (1 мг/кг в сутки) способствовала нормализации функции печени (уровень АЛТ снизился с 176 до 36 МЕ/л, АСТ - с 465 до 28 МЕ/л), и впоследствии доза была снижена до 10 мг/сут. Одновременно была начата комбинированная терапия кальцием по 1250 мг/сут и витамином D по 200 МЕ/сут для профилактики остеопороза.

После 1 года терапии глюкокортикоидами признаки липодистрофии сохранялись: ПЖК в области бедер и ягодиц отсутствовала (толщина складок ПЖК: трицепс - 5 мм, предплечье - 5 мм, передняя поверхность бедра - 5 мм, задняя поверхность голени - 5 мм, ягодицы - 5 мм; все ниже 5-го перцентиля), наблюдалась выраженность венозного рисунка подкожных вен (рис. 6.9, а, б), сохранялась гиперинсулинемия, и концентрация лептина была ниже определяемого уровня (табл. 6.1).

В возрасте 4,5 лет рост пациента был 105 см (-0,5 SD), масса тела - 15 кг (-1,9 SD ИМТ). В результате секвенирования 15 генов-кандидатов, ассоциированных с развитием наследственной липодистрофии (*ZMPSTE24, LMNA, BSCL2, PLIN1, PTRF, LMNB2, POLD1, AKT2, CIDEC, PIK3CA, PPARG, PSMB8, CAV1, PPP1R3A, AGPAT2*), с использованием панели Ion Ampliseq и полупроводникового секвенирования нового поколения (Ion Torrent) мутаций выявлено не было. Уровень комплементов C3 и C4 был нормальным. В возрасте 4,5 лет у ребенка развились

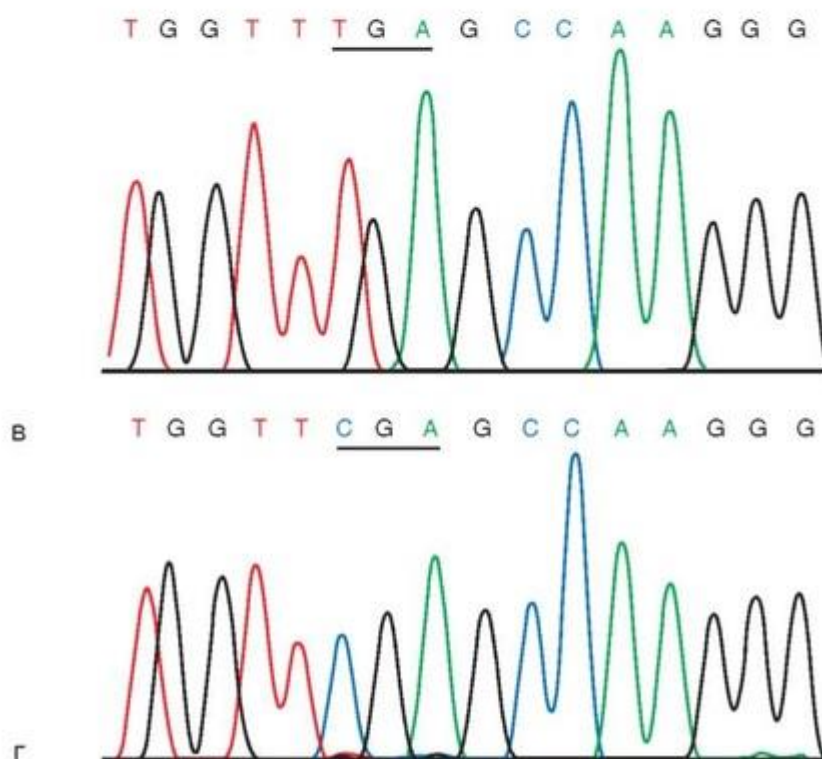


Рис. 6.9. Пациент 3 в возрасте 2 лет (а) и 4 лет (б), до (а) и после (б) начала терапии глюкокортикоидами; в - электрофорограмма последовательности ДНК гена *AIRE* - гомозиготная замена с.769C>T в экзоне 6, приводящая к мутации p.Arg257Term (кодон выделен) у пациента 2, и соответствующая последовательность ДНК дикого типа (г)

Таблица 6.1

Результаты лабораторных исследований пациента 3 (кровь) в возрасте 4,5 лет

Показатель	Значение	Референсные значения
Глюкоза в венозной плазме натощак, ммоль/л	3,8-4,6	3,8-6,0
Гликированный гемоглобин, %	5,8	4,0-6,0
АСТ, МЕ/л	28-600	0-40
АЛТ, МЕ/л	36-900	0-40
Общий холестерин, моль/л	5,44	3,1-5,2
Триглицериды, моль/л	2,11	0,3-1,6
Натрий, ммоль/л	122-131	134-145
Кальций, ммоль/л	2,29	2,2-2,7

ИРИ натошак, мкМЕ/мл	40-60	1,9-23
Лептин, нг/мл	<1	3,6-11,1
Ренин, мкМЕ/мл	>500	4,4-46,1
АКТГ, пг/мл	>300	0-46
ПТГ, пг/мл	28,3	10-65
ГТГ, мЕД/л	1,03	0,4-4,0
Комплемент 3 (С3), г/л	1,75	0,68-1,27
Комплемент 4 (С4), г/л	0,23	0,2-0,47

симптомы криза надпочечниковой недостаточности: постоянная выраженная слабость, тошнота и рвота, гипотензия и резкое снижение массы тела. Изменения цвета кожного покрова не наблюдалось. В биохимическом анализе крови определялась гипонатриемия, а также повышенный уровень ренина и АКТГ (см. табл. 6.1). Была диагностирована надпочечниковая недостаточность, и к терапии были добавлены преднизолон по 0,075 мг/сут и гидрокортизон по 5 мг вечером. Тогда был заподозрен АПС-1, что было подтверждено с помощью секвенирования по Сэнгеру методом полимеразной цепной реакции в реальном времени - была выявлена гомозиготная мутация с.769С_Т р.Р257Х гена *AIRE* (рис. 6.9, в, г).

Заключение

Известно, что приобретенные липодистрофии могут быть ассоциированы с аутоиммунными заболеваниями, однако развитие липоди-строфии как первого клинического проявления АПС-1 ранее не было

описано. Практически полная потеря ПЖК у пациента 3 (за исключением области лица и интраабдоминального жира), метаболические нарушения, отсутствие связи с аутоиммунным нефритом и нормальный уровень С3-нефритического фактора наряду с отсутствием мутаций в генах, ассоциированных с развитием наследственных липодистро-фий, позволяют классифицировать данный случай как приобретенную генерализованную липодистрофию, ассоциированную с АПС-1.

Резюме

Диагностика различных форм липодистрофий представляет определенные трудности и основывается на данных осмотра, оценки состава тела (с помощью методов антропометрии, денситометрии и МРТ) и наличия метаболических осложнений, но не существует единых критериев клинической диагностики. Таким образом, единственным надежным методом подтверждения клинического диагноза той или иной формы наследственной липодистрофии становится генетическое исследование, но и оно в 50% случаев не дает результата. При подозрении на приобретенную форму липодистрофии проводится исследование сывороточного комплемента и антител в зависимости от фонового ауто иммунного заболевания.

В результате Международного консенсуса по диагностике и лечению синдромов липодистрофий от 2016 г. пациентам с синдромом ли-подистрофии рекомендовано проводить ежегодный скрининг на СД, дислипидемию, заболевания печени, почек и сердца. Диета является необходимой основой лечения и профилактики метаболических осложнений при липодистрофиях. Терапия рекомбинантным человеческим лептином эффективна для лечения метаболических осложнений при генерализованной липодистрофии и низком уровне лептина, а также у некоторых пациентов с парциальной липодистрофией. Для симптоматического лечения метаболических осложнений также можно применять другие препараты, например, метформин для лечения СД, статины и фибраты для лечения дислипидемии. Женщинам с липоди-строфией противопоказан прием оральных препаратов эстрогенов.

В лечении пациентов с синдромами липодистрофий большую роль играет соблюдение строгой антиатерогенной диеты: ограничение потребления жира менее 30% в сутки или составление рациона с учетом того, что 60-70% калорий в день должно приходиться на

сложные углеводы и мононенасыщенные жирные кислоты. Также всем пациентам показаны регулярные физические нагрузки, причем по результатам некоторых небольших клинических исследований силовые упражне-

ния могут быть более эффективными, чем аэробные, поэтому их необходимо сочетать.

Этиотропное лечение липодистрофий на сегодняшний день невозможно в связи с отсутствием необходимых методов генной инженерии. В 2013 г. Управление США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов одобрило применение человеческого рекомбинантного лептина для лечения генерализованных липо-дистрофий, однако вопрос о безопасности и эффективности терапии рекомбинантным лептином при СПЛ остается открытым: клинические исследования еще не завершены. Рекомбинантный человеческий леп-тин показал высокую эффективность в отношении коррекции метаболических нарушений при липодистрофиях за счет трех основных механизмов действия:

- снижения аппетита за счет центрального воздействия на ЦНС;
- уменьшения глюконеогенеза в печени и жировой ткани, повышения утилизации глюкозы в скелетных мышцах;
- защиты периферических тканей от липотоксичности за счет стимуляции окисления жирных кислот, что приводит к уменьшению отложения липидов в печени и мышцах.

Для лечения СД при липодистрофиях необходимо мощное воздействие на выраженную инсулинорезистентность. Приема метформина, как правило, оказывается недостаточно, даже в сочетании с другими таблетированными сахаропонижающими препаратами (например, производными сульфонилмочевины) и инсулином. В некоторых случаях целесообразно использовать высококонцентрированный инсулин, например, 500 ЕД/мл. Единственным доступным на сегодняшний день средством патогенетической терапии диабета при парциальных липо-дистрофиях являются тиазолидиндионы, стимулирующие ядерные γ -рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (γ -PPAR), в частности, [пиоглитазон](#) или [росиглитазон](#).

В качестве симптоматической гиполипидемической терапии используются препараты ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктазы и фибраты. При развитии крайне тяжелой ги-пертриглицеридемии для профилактики панкреатита или лечения болезненных ксантом показано проведение сеансов плазмафереза.

Некоторым пациентам, страдающим от недостатков своей внешности, показаны психотерапевтическая помощь и косметические хирургические вмешательства, например, аутотрансплантация жировой ткани, особенно пациентам с приобретенной парциальной липоди-строфией.

Список публикаций авторов

1. Соркина Е.Л., Калашникова М.Ф., Мельниченко Г.А., Тюльпаков А.Н. Семейная парциальная липодистрофия (синдром Dunnigan) вследствие мутации в гене LMNA: первое описание клинического случая в России // Тер. арх. 2015. Т. 87, № 3. С. 83-87.
2. Соркина Е.Л., Калашникова М.Ф., Лиходей Н.В., Кокшарова Е.О. и др. Развитие метаболического синдрома в молодом возрасте как проявление семейной парциальной липодистрофии 3 типа (дефект гена PPAR γ): первое описание клинического случая в России // Сахарный диабет. 2015. Т. 18, № 3. С. 99-105.
3. Sorkina E., Frolova E., Rusinova D., Polyakova S. et al. Progressive generalized lipodystrophy as a manifestation of autoimmune polyglandular syndrome type 1 // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016. Vol. 101, N 4. P. 1344-1347.

Список литературы

1. Chan J.L., Oral E.A. Clinical classification and treatment of congenital and acquired lipodystrophy // *Endocr. Pract.* 2010. Vol. 16. P. 310-323.
2. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350, N 12. P. 1220-1234.
3. Hegele R.A. Premature atherosclerosis associated with monogenic insulin resistance // *Circulation.* 2001. Vol. 103, N 18. P. 2225-2229.
4. Rother K.I., Brown R.J. Novel forms of lipodystrophy: why should we care? // *Diabetes Care.* 2013. Vol. 36, N 8. P. 2142-2145.
5. Monajemi H., Stroes E., Hegele R.A., Fliers E. Inherited lipodystrophies and the metabolic syndrome // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2007. Vol. 67, N 4. P. 479-484.
6. Garg A. Clinical review: lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96, N 11. P. 3313-3325.
7. Misra A., Garg A. Clinical features and metabolic derangements in acquired generalized lipodystrophy: case reports and review of the literature // *Medicine (Baltimore)*. 2003. Vol. 82, N 2. P. 129-146.
8. den Dunnen J.T., Antonarakis S.E. Nomenclature for the description of human sequence variations // *Hum. Genet.* 2001. Vol. 109, N 1. P. 121-124.
9. Brown R.J., Araujo-Vilar D., Cheung P.T., Dunger D. et al. The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: a multi-society practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 101, N 12. P. 4500-4511.
10. Dutour A., Roll P., Gaborit B., Courrier S. et al. High prevalence of laminopathies among patients with metabolic syndrome // *Hum. Mol. Genet.* 2011. Vol. 20, N 19. P. 3779-3786.
11. Fiorenza C.G., Chou S.H., Mantzoros C.S. Lipodystrophy: pathophysiology and advances in treatment // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011. Vol. 7, N 3. P. 137-150.
12. Luedtke A., Boschmann M., Colpe C., Engeli S. et al. Thiazolidinedione response in familial lipodystrophy patients with LMNA mutations: a case series // *Horm. Metab. Res.* 2012. Vol. 44, N 4. P. 306-311.
13. Heidemann L.N., Thomsen J.B., Sorensen J.A. Barraquer-Simons syndrome: a unique patient's perspective on diagnosis, disease progression and recontouring treatment // *BMJ Case Rep.* 2016. doi: 10.1136/bcr-2016-216134.

Глава 7. ИНСУЛИНОМА

7.1. ПРЕДИСЛОВИЕ

М.Ю. Юкина, Е.А. Трошина, Н.С. Кузнецов, Н.Ф. Нуралиева

Инсулинома - это наиболее распространенная функционирующая опухоль поджелудочной железы, формирующаяся из β -клеток островков Лангерганса. В 10% случаев инсулинома может быть злокачественной. Как известно, основным проявлением инсулиномы является гипогликемический синдром - симптомокомплекс, развивающийся вследствие дисбаланса в системе поддержания уровня глюкозы в крови с развитием гипогликемии, купируемой введением глюкозы. К сожалению, диагностика и дифференциальная диагностика гипогликемического синдрома могут вызывать определенные трудности. Очень распространена ситуация, когда пациенты с различной степенью выраженности нейрогликопенических симптомов (от заторможенности и снижения концентрации внимания до агрессивного поведения и делириозного состояния) длительное время (годами!) наблюдаются у врачей первичного звена, неврологов и психиатров с различными диагнозами и получают патогенетически необоснованное лечение. За это время происходит прогрессирование изменений вплоть до развития пирамидальных расстройств, изменения личности и деменции. Кроме того, своевременно недиагностированная злокачественная инсулинома, безусловно, имеет наихудший прогноз относительно выживаемости и смертности. Представляем историю молодой пациентки со злокачественной ин-сулиномой. Данный клинический случай опубликован в журнале «Проблемы эндокринологии», где с ним можно детально ознакомиться, а здесь расскажем об основных сложностях на этапах лабораторной и визуализирующей диагностики злокачественной инсу-линомы.

7.2. БЛОК КЛИНИЧЕСКИХ ПРИМЕРОВ

ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ИНСУЛИНОМА

Е.А. Трошина, М.Ю. Юкина, А.В. Егоров, И.А. Васильев, А.А. Кривко, А.Г. Васильева

Гипогликемический синдром характеризуется признаками активации симпатической нервной системы или дисфункции ЦНС, которые обусловлены патологически низким уровнем глюкозы в плазме, имеющим множество потенциальных причин. Гипогликемией принято считать снижение концентрации глюкозы в крови ниже 2,2-2,5 ммоль/л, при этом уровень гликемии не всегда коррелирует с выраженностью клинической симптоматики. Существует несколько причин гипогликемии.

I. Тошачковая гипогликемия.

А. Эндогенный гиперинсулинизм.

1. Инсулинома.

2. Гиперплазия инсулярного аппарата поджелудочной железы.

3. Эктопическая продукция инсулина или инсулиноподобных факторов.

Б. Токсическая гипогликемия (инсулин, препараты сульфонил-мочевины, алкоголь, пентамин, хинин, салицилаты и др.).

В. Тяжелая органная недостаточность (печеночная, сердечная, почечная; сепсис).

Г. Гормональная недостаточность (надпочечниковая, недостаточность гормона роста).

Д. Опухоли не из β -клеток (печени, коры надпочечников, мезен-химомы).

Е. Гипогликемии у детей (неонатальная, гликогенозы, кетоген-ная).

II. Постпрандиальная гипогликемия.

- А. Постпрандиальный гипогликемический синдром.
- Б. При нарушении моторики (пассажа пищи).
- В. Идиопатический постпрандиальный гипогликемический синдром.
- Г. Дефекты ферментов углеводного метаболизма.
 - 1. Галактоземия.
 - 2. Непереносимость фруктозы.
- Д. Аутоиммунный инсулиновый синдром.

Одной из причин эндогенного гиперинсулинизма является инсулинома - инсулинпродуцирующая опухоль, происходящая из β -клеток

островков Лангерганса, обуславливающая развитие тощакового гипогликемического синдрома. В опухолевых клетках нарушена регуляция секреции инсулина: секреция не подавляется при снижении уровня глюкозы в крови. В 85-90% случаев опухоль солитарная и доброкачественная, только в 10-15% случаев опухоли множественные и крайне редко (в 1% случаев) опухоли расположены вне поджелудочной железы (ворота селезенки, печень, стенка двенадцатиперстной кишки). В 20-25% случаев инсулиномы встречаются в рамках синдрома МЭН 1-го типа.

Заболеваемость инсулиномой составляет приблизительно 12 на 1 млн человек в год, чаще всего опухоль диагностируется в возрасте от 25 до 55 лет.

Диагностика инсулиномы основывается на выявлении классической и патогномоничной для нее триады Уиппла.

1. Возникновение симптомов гипогликемии (вплоть до потери сознания) натощак или после физической нагрузки.
2. Снижение уровня сахара в крови (менее 2,2 ммоль/л, или 40 мг%) во время приступа.
3. Быстрое купирование приступа внутривенным введением глюкозы или приемом внутрь сахаросодержащих продуктов.

Клиническая картина включает:

- 1) неврологические симптомы: головную боль, нарушение зрения, психическую заторможенность, оглушенность, амнезию, судороги, кому;
- 2) адренергические симптомы: слабость, повышенную потливость, тахикардию, сердцебиение, тремор, повышенную возбудимость, раздражительность, чувство голода, тошноту и рвоту.

«Золотым стандартом» на первом этапе диагностики и подтверждения эндогенного гиперинсулинизма является проба с голоданием. Проба проводится в течение 72 ч и считается положительной при развитии триады Уиппла.

Вторым этапом в диагностике инсулиномы является топическая диагностика. Выбор алгоритма топической диагностики во многом зависит от стоимости и чувствительности метода, диагностических возможностей лечебного учреждения и экспертного уровня специалистов (табл. 7.1).

Лечение в большинстве случаев хирургическое: энуклеация опухоли, дистальная резекция поджелудочной железы и крайне редко применяют гастропанкреатоуденальную резекцию.

Таблица 7.1

Чувствительность методов топической диагностики инсулином поджелудочной железы

Метод диагностики	Чувствительность, %
УЗИ	40-60
КТ	50-80
МРТ	60-85
ЭндоУЗИ	80-95
Сцинтиграфия	45-60
Ангиография	70-85
Артериально-стимулированный забор крови	85-95
Интраоперационная пальпация	40-85
Интраоперационное УЗИ	94-100
Интраоперационная пальпация	75-90

Консервативная терапия проводится в случае нерезектабельной опухоли и при ее метастазах, а также при отказе пациента от оперативного лечения и включает:

- 1) химиотерапию: стрептозоцин, [фторурацил](#), [эпирубицин](#) (только при злокачественной инсулиноме);
- 2) биотерапию: аналоги соматостатина [октреотид (Октреотид-депо*, Сандостатин Дар*®), ланреотид], интерферон-α, диазоксид, глюко-кортикоиды, [пропранолол](#), дилантин®. Аналоги соматостатина - общепризнанный вариант антипролиферативной терапии НЭО желудочно-кишечного тракта. Эти данные основаны на результатах двух плацебо-контролируемых исследований (PROMID и CLARINET). Оба препарата [октреотид LAR*⁹ и [ланреотид](#) (Соматулин Аутожель*)] рекомендованы в качестве первой линии системной терапии для НЭО средней кишки в целях контроля за ростом опухоли. Существует мнение, что аналоги соматостатина можно использовать в качестве первой линии системной терапии при НЭО поджелудочной железы (Ki-67 менее 10%) ввиду отсутствия токсичности, и хотя антипролиферативный эффект аналогов соматостатина относят к классу лекарственного воздействия, предпочтительным является применение ланреотида (Соматулина Ауто-желя*) (исследование CLARINET) для лечения НЭО поджелудочной железы из-за отсутствия проспективных данных относительно использования октреотида LAR*⁹ в терапии панкреатических НЭО.

Пятилетняя выживаемость среди радикально прооперированных пациентов составляет около 90%, при обнаружении метастазов - 20%.

В эндокринной части поджелудочной железы могут локализоваться не только инсулинпродуцирующие опухоли, но и другие НЭО, продуцирующие гастрин, [глюкагон](#), вазоактивный интестинальный пептид, соматостатин и др. (табл. 7.2).

Таблица 7.2

Опухоли поджелудочной железы

Опухоль	Ведущие симптомы	Секретируемый гормон	Доля злокачественности, %
Инсулинома	Гипогликемический синдром	Инсулин	<10-15
Гастронома	Гиперсекреция соляной кислоты в желудке, язвы, диарея	Гастрин	>90
Випома	Водянистая диарея, гипокалиемия	Вазоактивный интестинальный пептид	>75
Глюкагонома	Некротическая мигрирующая эритема	Глюкагон	>90
Соматостатинома	Диспепсия, диарея, анемия, желчнокаменная болезнь	Соматостатин	5
Функционально	Отсутствуют	Отсутствует	>90

неактивные опухоли			
-----------------------	--	--	--

Диагностика НЭО не должна ограничиваться только поисками опухоли и ее метастазов. Крайне важным является вопрос: «Является ли опухоль частью синдрома МЭН 1-го типа или самостоятельным заболеванием?» Приблизительно в 5% случаев инсулинома сочетается с опухолевыми процессами других органов в рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН-1, или синдром Вермера). Заболеваемость синдромом составляет 2-3 на 100 000 населения. Синдром МЭН-1 обусловлен мутацией гена МЭН-1 в перичентрической области хромосомы 11 (11q13) и наследуется по аутосомно-доминант-ному типу.

Компонентами синдрома МЭН-1 являются опухоли или гиперплазия паращитовидных желез, островково-клеточные опухоли (инсулинома, глюкагонома, гастринома, вилома и др.), опухоли гипофиза

(пролактинома, соматостатинома, кортикотропинома и др.). Параметры лабораторных исследований при МЭН-1 суммированы в табл. 7.3.

Таблица 7.3

Лабораторные исследования при синдроме множественной эндокринной неоплазии 1-го типа

Параметр	Первичное исследование	Углубленное исследование
Кальций, ммоль/л	>2,6	Интактный ПТГ
Гастрин, пг/мл	>100	Тест с секретинном
Глюкоза натощак, ммоль/л	<2,2	Проба с голоданием
ПРЛ, пг/мл	>20	МРТ гипофиза
СТГ, нг/мл	>5	Проба с глюкозой, соматомедином-С
Хромогранин А, нмоль/л	>10	КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства

Перед врачами, занимающимися проблемами диагностики и лечения НЭО, стоят три последовательно решаемые задачи:

- 1) проведение лабораторной диагностики;
- 2) проведение топической диагностики;
- 3) определение тактики лечения.

Клинический случай

Пациентка Л., 22 года, находилась на обследовании в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с 31.10.2007 по 26.11.2007 с жалобами на эпизоды потери сознания, сопровождающиеся судорогами, до 1-4 раз в сутки, предвестниками которых являются головокружение, помутнение зрения, повышенная потливость.

С апреля 2007 г. впервые стала отмечать головокружение, слабость. С июня 2007 г. появились эпизоды потери сознания с судорогами. При обследовании по месту жительства выявлена тенденция к гипогликемии (1,8 ммоль/л), С-пептид - 8,0 нг/мл (норма - 0,5-3,2 нг/мл). ИРИ не исследовали, адекватную пробу с голоданием не проводили. По данным КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства нельзя исключить множественные очаговые поражения печени размером до 25 мм, объемное поражение поджелудочной железы

в области головки. По данным КТ головного мозга - без клинически значимой патологии. Выполнена биопсия образования правой доли печени - данных об онкопатологии не найдено. Для дальнейшего обследования больная направлена в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».

Из перенесенных заболеваний: детские инфекции, сотрясение головного мозга, острый фолликулярный тонзиллит, хронический гипертрофический зернистый рефлюкс - гастрит, пилорит, бульбит. Хронический ишемический очаговый колит, баугинит.

Наследственность отягощена по гипертонической болезни, раку легких, сахарному диабету 2-го типа.

При осмотре: кожный покров обычного цвета, ПЖК развита избыточно, распределена равномерно. Рост - 158 см, масса тела - 64,4 кг, ИМТ - 25,7 кг/м². По другим органам и системам - без особенностей.

Данные лабораторных исследований и диагностических тестов. В гемограмме - повышенная скорость оседания эритроцитов (36 мм/ч), нейтрофилия (69,3%). В биохимическом анализе крови: АЛТ - 43,6 Ед/л (норма - 4-41 Ед/л). В коагулограмме - гиперфибриногенемия. В общем анализе мочи отклонений не выявлено.

Гликемический профиль: 8.30 - 3,2 ммоль/л, 12.00 - 3,4 ммоль/л, 13.20 - 2,9 ммоль/л, 17.30 - 4,6 ммоль/л, 21.00 - не определяется (внутривенно введен раствор глюкозы), 0.00 - 3,6 ммоль/л, 3.00 - 2,4 ммоль/л, 6.00 - 3,1 ммоль/л, 8.30 - не определяется.

Проба с голоданием:

- исходно: глюкоза - 3,0 ммоль/л, С-пептид - 3,1 нг/мл (норма - 1,1-4,4 нг/мл), ИРИ - 30,6 мЕД/мл (норма - 2,3-26,4 мЕД/мл);
- на 3-м часу проба прекращена в связи с появлением неврологических симптомов гипогликемии: психической заторможенности, судорожных подергиваний мышц лица. Глюкоза - 3,6 ммоль/л, С-пептид - 3,8 нг/мл (норма - 1,1-4,4 нг/мл), ИРИ - 62,7 мЕД/мл (норма - 2,3-26,4 мЕД/мл).

Повторная проба с голоданием (рис. 7.1, 7.2):

- исходно: глюкоза - 0,7 ммоль/л (норма - 3,05-6,38 ммоль/л), признаков гипогликемии не наблюдалось, С-пептид - 2,6 нг/мл (норма - 1,1-4,4 нг/мл), ИРИ - 16,3 мЕД/мл (норма - 2,3-26,4 мЕД/мл);
- на 22-м часу проба прекращена (пациентка без сознания): глюкоза - 1,8 ммоль/л (норма - 3,05-6,38 ммоль/л), С-пептид - 2,4 нг/мл (норма - 1,1-4,4 нг/мл), ИРИ - 20,2 мЕД/мл (норма - 2,3-26,4 мЕД/мл).

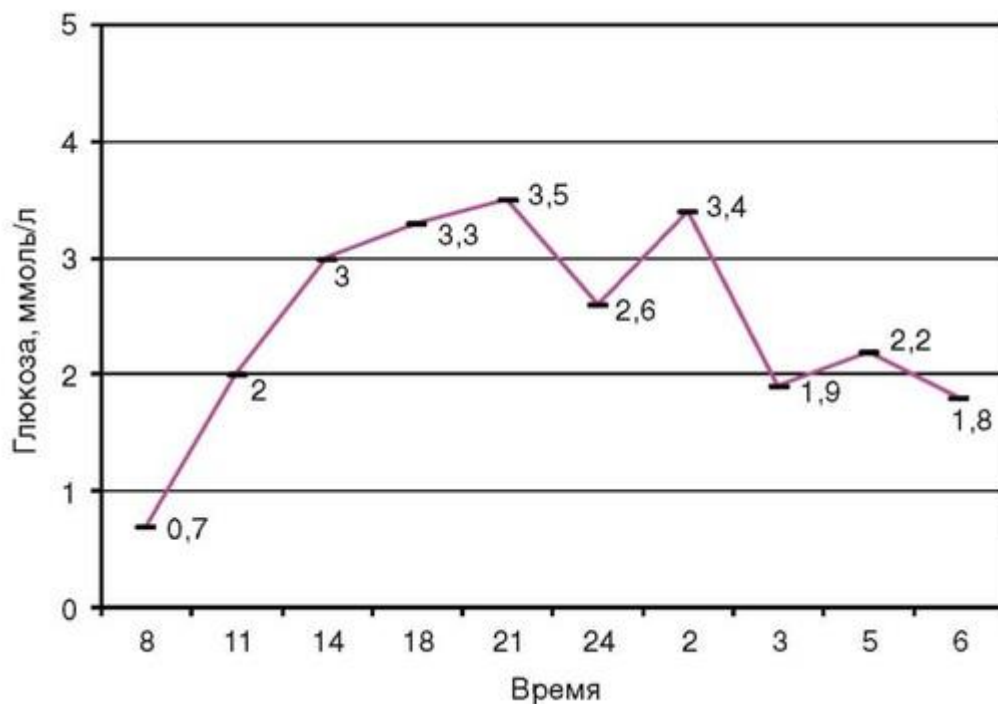


Рис. 7.1. Колебания гликемии в течение пробы с голоданием

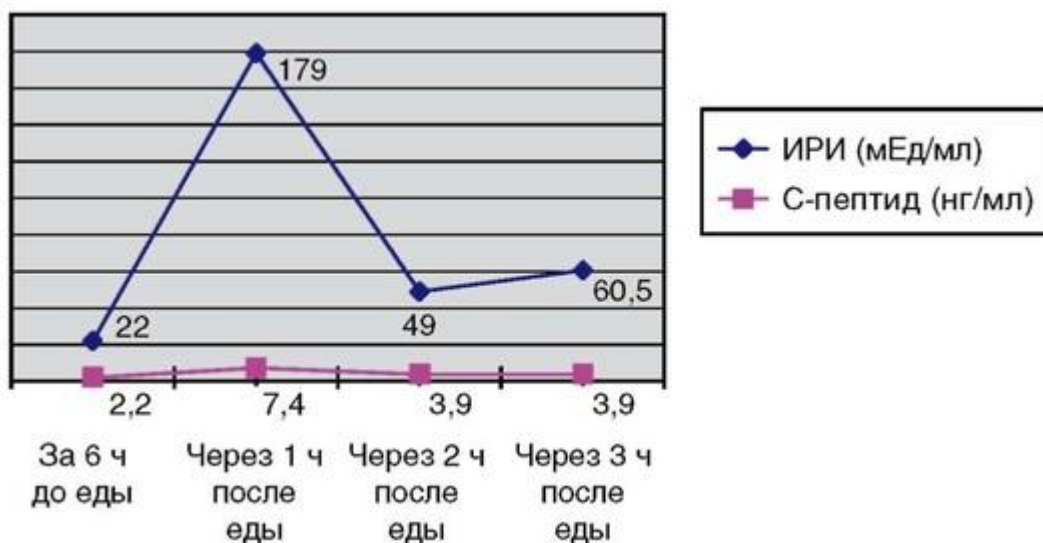


Рис. 7.2. Колебания уровня инсулина и С-пептида в зависимости от приема пищи

При УЗИ органов брюшной полости: эхографические признаки множественных гипоэхогенных образований правой доли печени без четких контуров, диаметром 1,1-2,4 см, хронического панкреатита.

МСКТ-исследование брюшной полости и забрюшинного пространства: гиперплазия вилочковой железы с явлениями фиброза. В хвосте поджелудочной железы, вплотную к воротам селезенки, определяется образование размером 9-10 мм. Печень не увеличена, структура неоднородная, с наличием множественных очагов различной формы и величины, наибольший размер - 2,66×2,75 см.

По результатам УЗИ щитовидной железы и ОЦЖ патологических образований не выявлено. При эндоскопическом УЗИ выявлены неспецифические очаговые изменения паренхимы поджелудочной железы. Регионарная лимфаденопатия. Образование ворот селезенки может соответствовать как добавочной дольке селезенки, так и лимфатическим узлам.

С диагнозом: «Органический гиперинсулинизм, гипогликемический синдром. Инсулинпродуцирующая опухоль хвоста поджелудочной железы. Множественные метастазы в печень?» - переведена в хирургическое отделение ММА им. И.М. Сеченова. 10.12.2007 выполнены дистальная резекция поджелудочной железы, лимфаденэктомия, биопсия метастазов печени, спленэктомия. При ревизии: асцита нет, в обеих долях печени определяются множественные метастазы от 0,5 до 3 см в диаметре. В дистальном отделе хвоста поджелудочной железы имеется опухолевое образование плотной (каменистой) консистенции, прилежащее непосредственно к воротам селезенки. В головке и теле железы пальпаторно опухоль не обнаруживается. Отмечаются увеличенные лимфатические узлы по ходу печеночно-двенадцатиперстной связки, общей печеночной артерии, а также ретродуоденальный узел размерами 0,5x0,8 см (рис. 7.3).

При интраоперационном УЗИ: диффузная неоднородность ткани поджелудочной железы, в дистальном отделе поджелудочной железы определяется солидное образование размерами 0,9x1,2 см, прилежащее к ткани селезенки. В обеих долях печени - множественные метастазы. Надпочечники не изменены. Парааортальные лимфатические узлы не увеличены.

Гистологическое исследование: злокачественная инсулинома с инвазией в ткань поджелудочной железы, метастазами в лимфатических узлах и печени.

Иммуногистохимическое исследование: клетки опухоли дают положительную реакцию с маркерами нейроэндокринной дифференцировки - хромогранином А, синаптофизином и CD56, а также интенсивную реакцию с инсулином. В лимфатических узлах при иммуногистохимическом исследовании с синаптофизином, хромогранином А и инсули-

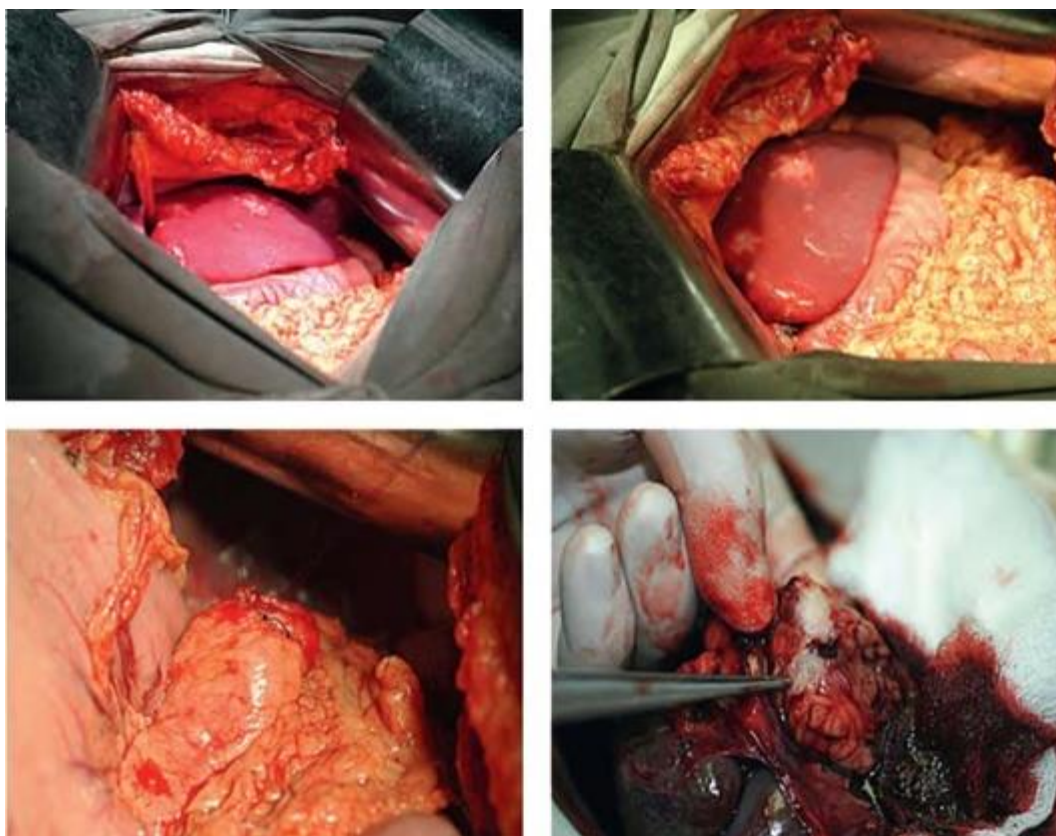


Рис. 7.3. Ход операции: метастатическое поражение печени. Энуклеация опухоли хвоста поджелудочной железы (фотографии выполнены и предоставлены Егоровым А.В. и Васильевым И.А.)

ном, кроме видимых светооптически, выявляются множественные микрометастазы, преимущественно расположенные под капсулой. Имеется также выраженная положительная реакция клеток опухоли с маркерами экзокринной дифференцировки - цитокератином 19 и

эпителиальным мембранным антигеном, а также с муцином 1-го типа. Индекс пролиферации опухолевых клеток Ki-67 равен 18-21%. С другими исследованными гормонами [U1] (глюкагоном, соматостатином, гастрином, панкреатическим полипептидом, АКТГ, адренокортико-тропным гормоном, серотонином и кальцитонином) - реакция отрицательная. Определение статуса рецепторов к соматостатину 2-го и 5-го типа: рецепторы к соматостатину 2-го типа практически отсутствуют, рецепторы к соматостатину 5-го типа - умеренно выраженная экспрессия. Заключение: иммунофенотип опухоли соответствует злокачественной (высокой степени злокачественности) инсулинпродуцирующей экзо-, эндокринной карциноме.

Послеоперационный период осложнился абсцессом левого поддиафрагмального пространства, который был дренирован под контролем УЗИ. В послеоперационном периоде 4 раза возникали умеренные приступы гипогликемии со снижением уровня глюкозы в крови до 2 ммоль/л [преимущественно до первой инъекции октреотида (Октреотида-депо*)]. В остальном - без особенностей. Швы сняты, рана зажила первичным натяжением. 19.12.2007, 23.01.2008 и 21.02.2008 пациентке сделаны инъекции октреотида (Октреотида-депо*) по 30 мг. Также проведены три курса химиотерапии по схеме: арабинопирано-зилметил нитрозомочевина (Араноза*) по 1 г в 1-й и 2-й дни, капецитабин (Кселода*) по 2 г/м² в сутки (1 г/м² 2 раза в сутки) в 1-14-й дни, перерыв 1 нед. Осложнений не было. В лабораторных анализах: ПТГ - 2,8 пмоль/л (норма - 1,3-6,8 пмоль/л); С-пептид - 923 пмоль/л (норма - 298-1324 пмоль/л); инсулин - 19 мкМЕ/мл (норма - 6-27 мкМЕ/мл); ИФР-1 - 118 нг/мл (норма - 87-238 нг/мл)

Контрольные обследования в динамике

При контрольном обследовании 28.04.2008 сделана четвертая инъекция 30 мг октреотида (Октреотида-депо*).

20.06.2008 - по данным КТ отмечается положительная динамика (уменьшение метастазов печени в размерах). Приступов гипогликемии не было. Лечение проводилось только октреотидом (Октреотидом-депо*). Было рекомендовано проведение 4, 5, 6-го курса химиотерапии: арабинопиранозилметил нитрозомочевина (Араноза*) по 1 г в 1-й и 2-й дни, капецитабин (Кселода*) по 2 г/м² в сутки (1 г/м² 2 раза в сутки) в 1-14-й дни, перерыв 1 нед. Октреотид (Октреотид-депо*) по 30 мг каждые 28 дней.

21.10.2008 - состояние больной удовлетворительное, жалобы на общую слабость. По данным КТ - уменьшение размеров метастазов. Пациентке проведены 4-й и 5-й курсы химиотерапии, биотерапия октреотидом (Октреотидом-депо*). Рекомендовано проведение 6, 7, 8-го курса химиотерапии: арабинопиранозилметил нитрозомочевина (Араноза*) по 1 г в 1-й и 2-й дни, капецитабин (Кселода*) по 2 г/м² в сутки (1 г/м² 2 раза в сутки) в 1-14-й дни, перерыв 1 нед. Октреотид (Октреотид-депо*) по 30 мг каждые 28 дней. Контрольное обследование - в марте 2009 г.

Таким образом, в описанном наблюдении мы столкнулись с агрессивными клиническими симптомами инсулинпродуцирующей опухоли поджелудочной железы, трудностями в лабораторной и визуализирующей диагностике.

1. При уровне глюкозы в крови 0,7 ммоль/л неврологической симптоматики не наблюдалось, сознание сохранено, а при уровне

глюкозы 3,6 ммоль/л у пациентки возникали судороги с помутнением сознания.

2. При проведении пробы с голоданием на 3 ч глюкоза в крови по глюкометру не определялась, симптомов нейрогликопении не наблюдалось, сознание сохранено. Через 15 мин гликемия спонтанно стала повышаться - 1,9 ммоль/л. Через 45 мин уровень глюкозы в крови составлял 3,5 ммоль/л.

3. Купирование приступа приемом белковой пищи.
4. Гипогликемия (в том числе тяжелая) - только в течение дня (ночью - эугликемия без приема пищи).
5. Отсутствие четкой визуализации опухоли по данным абдоминального и эндоскопического УЗИ поджелудочной железы, выполненных специалистами экспертного уровня.

Таким образом, гипогликемический синдром, в частности злокачественная инсулинома, оказывает существенное влияние на физический и психологический статус пациентов, представляет сложности в диагностике, дифференциальной диагностике и лечении, является актуальной проблемой современной медицины и диктует необходимость проведения исследований, направленных на усовершенствование своевременной диагностики и разработку новых терапевтических мер.

Список литературы

1. Егорова В.А., Орел Н.Ф., Егоров Г.Н., Кузьминов А.Е. Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (карциноиды) и нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. М., 2007.
2. Кузин Н.М., Егоров А.В. Вопросы диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Практическая онкология. 2005. Т. 6, № 4. С. 206- 212.
3. Кузин Н.М., Егоров А.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: руководство для врачей. М., 2001.
4. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
5. Caplin M.E., Pavel M., Cwikla J.B., Phan A.T. et al.; CLARINET Investigators. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 371, N 3. P. 224-233. doi: 10.1056/NEJMoa1316158.
6. Fendrich V., Bartsch D.K., Langer P. et al. Diagnosis and surgical treatment of insulinoma - experiences in 40 cases // Dtsch. Med. Wochenschr. 2004. Vol. 129, N 17. P. 941-946.
7. Martin-Richard M., Massuti B., Pineda E., Alonso V. et al.; TTD (Tumores del Tracto Digestivo) Study Group. Antiproliferative effects of lanreotide autogel in patients with progressive, well-differentiated neuroendocrine tumours: a Spanish, multicentre, open-label, single arm phase II study // BMC Cancer. 2013. Vol. 13. P. 427. doi: 10.1186/1471-2407-13-427.
8. Oberg K. Chemotherapy and biotherapy in the treatment of neuroendocrine tumours // Ann. Oncol. 2001. Vol. 12, suppl. 2. P. 111-114.
9. Rinke A., Muller H.H., Schade-Brittinger C., Klose K.J. et al.; PROMID Study Group. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27, N 28. P. 4656-4663. doi: 10.1200/JCO.2009.22.8510.

Инсулинома может являться компонентом синдрома множественной эндокринной неоплазии 1-го типа приблизительно в 5% случаев. Генетическая детерминанта предполагает множественное (мультифокальное, дис-семинированное, первично-множественное) поражение поджелудочной железы. Известно, что визуализация инсулиномы - достаточно трудная задача. Даже при использовании нескольких топических методов успешность диагностики составляет не более 75%. При мультифокальном поражении всегда остается риск диагностировать на дооперационном этапе не все опухоли.

Более того, опухоли в ткани железы развиваются не синхронно и могут выявляться при динамическом наблюдении у нерадикально прооперированных ранее пациентов на фоне обширного спаечного процесса в области остаточной ткани поджелудочной железы. Таким образом, перед клиницистами встает вопрос: какой метод лечения рекомендовать пациенту с синдромом МЭН-1? С одной стороны, понимание того, что оперативное вмешательство на поджелудочной железе имеет крайне высокий риск осложнений, а у пациента с синдромом МЭН-1 в большинстве случаев множественный характер поражения, может склонять в сторону консервативного (медикаментозного) метода лечения, особенно когда пациент пожилого возраста, имеет тяжелые сопутствующие и психоневрологические осложнения. Для таких пациентов коррекция послеоперационного СД (инсулинотерапия) будет крайне сложной задачей. С другой стороны, в опытных руках специалистов экспертного уровня адекватно проведенное оперативное лечение, в том числе тотальная панкреатэктомия, может полностью избавить пациента от инсулинпродуцирующей опухоли. Лечение послеоперационного СД менее затратное, чем, например, лечение аналогами сомато-статина пролонгированного действия.

Представляем клинический случай молодой пациентки с синдромом МЭН-1, тяжелой гипогликемией и множественным поражением поджелудочной железы. Полностью ознакомиться с публикацией можно в журнале «Анналы хирургической гепатологии», в нашей книге мы опишем выбор персонализированного лечения для больной.

РОБОТ-АССИСТИРОВАННАЯ ДУОДЕНОПАНКРЕАТЭКТОМИЯ ПО ПОВОДУ МНОЖЕСТВЕННЫХ ИНСУЛИНОМ И ГАСТРИНОМ С СИНДРОМАМИ ГИПОГЛИКЕМИИ И ЗОЛЛИНГЕРА-ЭЛЛИСОНА У БОЛЬНОЙ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЭНДОКРИННОЙ НЕОПЛАЗИЕЙ 1-ГО ТИПА

А.Г. Кригер, Е.А. Трошина, Н.М. Платонова, М.Ю. Юкина, Г.Г. Кармазановский, Д.С. Горин, Д.В. Калинин, А.Р. Калдаров, Р. С. Дугарова, А.Н. Лебедева, В.С. Демидова

Синдром МЭН-1 является наследственным заболеванием, передаваемым по аутосомно-доминантному типу. Органами-мишенями для опухолевого поражения при синдроме МЭН-1 являются ОЩЖ, гипофиз, поджелудочная железа, реже надпочечники, щитовидная железа, двенадцатиперстная кишка, яичники, бронхи, тимус. Выраженность клинических проявлений болезни определяется степенью гормональной активности опухолей. Наиболее часто у больных МЭН-1 развивается синдром органического гиперинсулинизма, обусловленный инсулиномой поджелудочной железы, или синдром Золлингера-Эллисона при наличии гастриномы двенадцатиперстной кишки или поджелудочной железы. Синхронная гормональная активность опухолей встречается редко, а сочетание указанных синдромов является казуистикой. Приводим описание клинического случая синдромов органического гиперинсулинизма и Золлингера-Эллисона у больной с МЭН-1.

Больная Ж., 42 года, госпитализирована в ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» 22.11.2016 с жалобами на слабость, эпизоды потери сознания и головокружения, дезориентации в пространстве и времени после сна, судороги, ухудшение памяти и внимания.

Считает себя больной с 2007 г., когда появились эпизоды потери сознания, однако обследование не проводилось. В это же время была диагностирована язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. Во время госпитализации в 2014 г. по поводу обострения язвенной болезни зафиксирована гипогликемия до 2,8 ммоль/л, однако попыток установить причину гипогликемического состояния не предпринималось. В декабре 2015 г. перенесла удаление нижней доли левого легкого по поводу карциноида (T₁N₀M₀). В апреле 2016 г. была госпитализирована в центральную районную больницу по месту жительства в состоянии гипогликемической комы с уровнем глюкозы в крови 1,4 ммоль/л. После введения раствора глюкозы состояние улучшилось, выписана домой. Больная постоянно принимала блокаторы протонного насоса, на фоне отмены закономерно возникало обострение язвенной болезни

двенадцатиперстной кишки. При очередном коматозном состоянии на фоне гипогликемии в июне 2016 г. госпитализирована в эндокринологическое отделение по месту жительства, где при МРТ головного мозга заподозрена микроаденома гипофиза, а при УЗИ выявлены аденомы обеих паращитовидных желез и опухоль головки поджелудочной железы. На основании обследования у больной заподозрены синдром МЭН-1, органический гиперинсулинизм. Больная была направлена в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», где находилась с 02.11.2016 по 10.11.2016. При обследовании в анализе крови по окончании пробы с голоданием (глюкоза - 1,82 ммоль/л, инсулин - 10,23 мкЕ/мл, С-пептид - 2,16 нг/мл) подтверждено наличие автономной секреции инсулина на фоне гипогликемического синдрома. По данным УЗИ органов брюшной полости, в поджелудочной железе на границе хвоста и тела определяется жидкостное образование размерами 0,7x0,5x0,5 см, в головке - образование пониженной эхогенности, размером 0,7 см. Описание магнитно-резонансных снимков, выполненных по месту жительства: в хвосте поджелудочной железы визуализируется участок измененного магнитно-резонансного сигнала размером до 17 мм, в головке - аналогичный участок размером 8 мм, также зоны измененного магнитно-резонансного сигнала без четких контуров определяются в стенках выходного отдела желудка. На снимках МСКТ органов брюшной полости в поджелудочной железе визуализируются НЭО (Grade II?): в головке - 20x14 мм, в хвосте - 19x14 мм, также создается впечатление о наличии в хвосте гиперконтрастного участка размером 5 мм. Кроме того, определяются множественные гиперконтрастные образования экстраорганно по контуру головки поджелудочной железы, в стенке и экстраорганно по ходу двенадцатиперстной кишки, в стенке выходного отдела желудка размером до 11 мм. В анализе крови: гастрин - 1559 мЕД/мл (норма - 13-115 мЕД/мл). Рекомендовано оперативное лечение в условиях высокоспециализированного хирургического стационара. Для уменьшения частоты и выраженности гипогликемии пациентке проводились инъекции октреотида по 0,2 мг 3 раза в сутки, разъяснена необходимость дробного и учащенного питания с высоким содержанием простых и сложных углеводов, в том числе в ночное время суток. Однако сохранялось снижение уровня гликемии до 2,8 ммоль/л, наиболее часто в ночное время. При исследовании фосфорно-кальциевого обмена: кальций общий - 2,43 ммоль/л, кальций ионизированный - 1,28 ммоль/л, фосфор - 0,8 ммоль/л, ПТГ повышен до 290 пг/мл. При УЗИ ОЩЖ подтверждено наличие аденомы правой нижней ОЩЖ размерами 1,9x1,5x1,0 см и левой верхней

ОЩЖ размерами 2,2x0,7x0,6 см. СКФ - 110 мл/мин/1,73 м². Рекомендовано решение вопроса о тактике лечения ПГПТ после хирургического лечения инсулиномы поджелудочной железы. При описании дисков МСКТ органов брюшной полости подтверждено наличие объемного образования левого надпочечника размерами 14x8 мм, плотностью -12 НУ, накапливающее в артериальной фазе контрастный препарат до 10 НУ. На фоне 1 мг дексаметазона в 23:00 кортизол адекватно снизился до 22,69 нмоль/л, суточные ритмы АКТГ и кортизола сохранены, показатели - в пределах референсных значений (27,17/10,22 пг/мл и 287,1/147,6 нмоль/л соответственно), уровень экскреции кортизола в вечерней слюне - в пределах референсных значений (3,95 нмоль/л), уровень калия - в пределах нормальных значений. Данных об эндогенном гиперкортицизме не получено, уровень суточной экскреции метанефринов - в пределах референсных значений, подтверждено отсутствие гормональной активности образования надпочечника. Рекомендовано динамическое наблюдение. Выполнено описание магнитно-резонансных снимков головного мозга - подтверждено наличие микроаденомы гипофиза размером 7 мм. По результатам лабораторного исследования также подтверждено отсутствие гормональной активности аденомы гипофиза. Рекомендовано динамическое наблюдение. По данным УЗИ щитовидной железы - без патологии (V - 9,8 мл). В анализе крови уровень ТТГ в пределах нормальных значений - 1,3 мМЕ/л. Для подтверждения синдрома МЭН-1 выполнен генетический анализ крови, и методом полимеразной цепной реакции (прямое секвенирование) в гене *MEN1* выявлена гетерозиготная мутация с. 1413G>A p.W471X. Рекомендовано генетическое исследование у членов семьи первой степени родства

(у пациентки двое детей). Больная направлена в Институт хирургии им. А.В. Вишневского для оперативного лечения инсулин- и гастринпродуцирующих опухолей поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки и желудка.

При поступлении в институт 14.11.2016: состояние больной тяжелое, требовалось постоянное внутривенное введение раствора глюкозы в ночное время, без чего больная не просыпалась. Вне гипогликемического состояния сознание ясное. Кожный покров бледно-розовый. Температура тела - 36,5 °С. Дыхание везикулярное, проводилось во все отделы легких, хрипы не выслушивались. АД - 120/70 мм рт.ст. Тахикардии нет. Живот симметрично участвовал в акте дыхания всеми отделами, при пальпации мягкий, безболезненный. Опухолевых образований не пальпировалось. Физиологические отправления в норме.

Больная оперирована робот-ассистированным способом 23.11.2016. При диагностическом лапароскопическом осмотре органов брюшной полости метастатического поражения брюшины не выявлено. Выполнена холецистэктомия. Выделены элементы гепатодуоденальной связки, ветви чревного ствола, удалены лимфатические узлы печеночно-двенадцатиперстной связки и вдоль общей печеночной артерии. Клипированы и пересечены желудочно-двенадцатиперстная артерия и общий печеночный проток, диаметр последнего составлял 3 мм. Создан туннель под перешейком поджелудочной железы до ее нижнего края. Пересечены желудочно-ободочная и желудочно-селезеночная связки с мобилизацией большой кривизны и фундального отдела желудка, верхнего полюса селезенки. Рассечена париетальная брюшина по верхнему краю поджелудочной железы, частично выделена и превентивно клипирована селезеночная артерия на уровне ее проксимальной трети. Опухоли в поджелудочной железе не визуализированы. Выполнено лапароскопическое УЗИ, при котором подтверждено наличие опухолей в головке и хвосте поджелудочной железы. Рассечена брюшина по нижнему краю железы, завершена туннелизация под перешейком поджелудочной железы. Мобилизованы антральный отдел желудка и частично луковица двенадцатиперстной кишки, жировая клетчатка с над- и подпривратниковыми лимфатическими узлами смещена в сторону удаляемого комплекса. Желудок на уровне угла пересечен аппаратом endoGIA. Верхняя брыжеечная вена циркулярно выделена из клетчатки; клипирован и пересечен ствол Генле. Обнажена верхняя брыжеечная артерия, по ее правому контуру пересечена связка крючко-видного отростка с удалением лимфатических узлов вдоль проксимального отдела верхней брыжеечной артерии и клипированием нижней поджелудочно-двенадцатиперстной артерии. Двенадцатиперстная кишка и головка поджелудочной железы мобилизованы по Кохеру с удалением фасции Герота и обнажением нижней полой и устья левой почечной вен. Тощая кишка переведена слева направо через сформированное окно под верхними брыжеечными сосудами, пересечена на уровне первой сосудистой аркады аппаратом endoGIA. Поджелудочная железа на уровне перешейка смещена вверх и впереди, завершено выделение чревного ствола, произведено удаление лимфатических узлов вокруг чревного ствола и обнажение места отхождения селезеночной артерии. Последняя дважды клипирована и пересечена, затем выделена селезеночная вена на протяжении 1 см от устья и также пересечена. Тело и хвост поджелудочной железы после пересечения селезеночно-ободочной связки мобилизованы в комплексе с парапанкреати-

ческой клетчаткой, лимфатическими узлами вдоль селезеночной артерии и ворот селезенки, фасцией Герота и селезенкой. Комплекс мобилизованных и удаленных органов перемещен в левое поддиафрагмальное пространство. Последовательно сформированы интракорпоральные гепатикоюноанастомоз обвивным швом нитью 5/0 и гастроеюноанастомоз с использованием аппаратного (endoGIA) шва. Комплекс органов (рис. 7.4) удален из брюшной полости через разрез длиной 7 см по месту стояния левого роботического порта. Подпеченочное пространство и ложе селезенки дренированы. Длительность операции составила 420 мин, объем кровопотери - 300 мл. К моменту завершения операции уровень глюкозы в крови составил 5,8 ммоль/л без введения глюкозы.

Первые 2 сут после операции больная находилась в отделении реанимации, затем переведена в хирургическое отделение, определены пищевой рацион и дозировка инсулина с учетом возникшего СД. Послеоперационный период протекал без осложнений. Дренажи из брюшной полости удалены на 1-е и 3-и сутки после операции, кожные швы сняты на 7-й день, центральный венозный катетер удален на 8-й день после операции. При контрольной КТ (рис. 7.5) лимфатических узлов с метастатическим поражением и патологической гипертрофии слизистого слоя культи желудка не выявлено.

Больная выписана под наблюдение эндокринолога, онколога и диетолога по месту жительства на 13-е сутки после операции.

Материал, представленный для морфологического исследования:

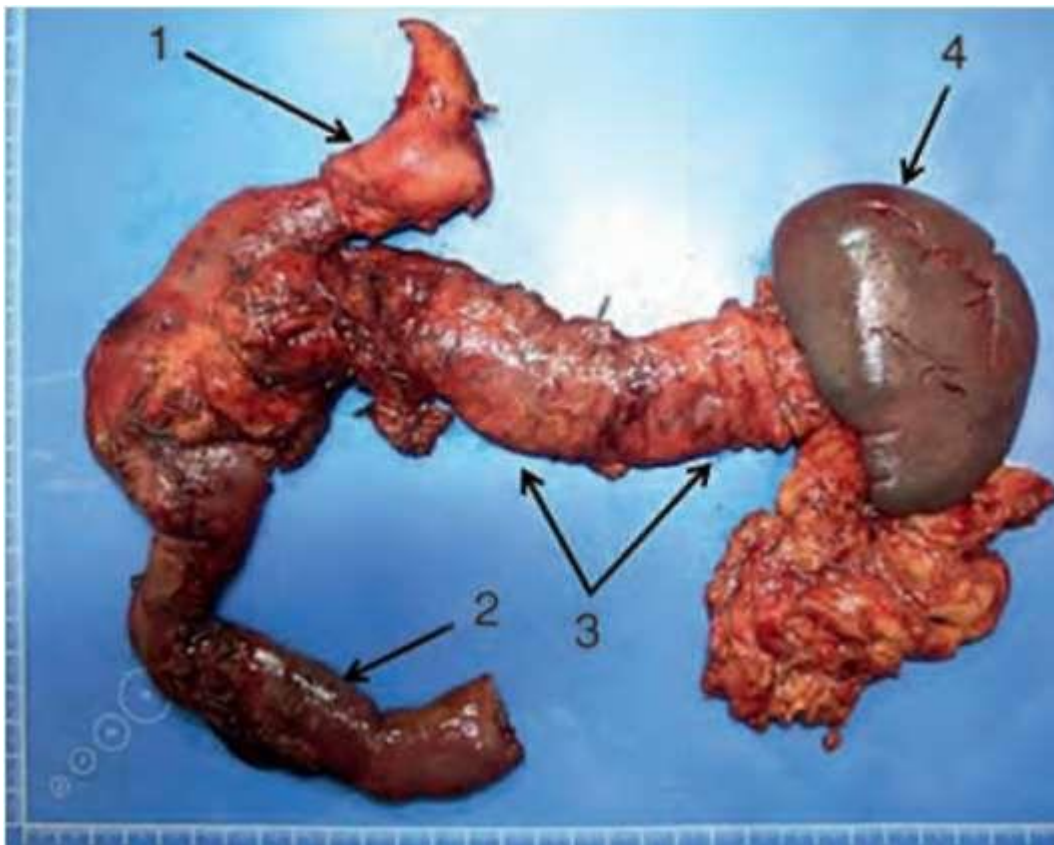


Рис. 7.4. Удаленный препарат: 1 - культя желудка; 2 - тощая кишка; 3 - поджелудочная железа; 4 - селезеночно-ободочная связка с селезенкой

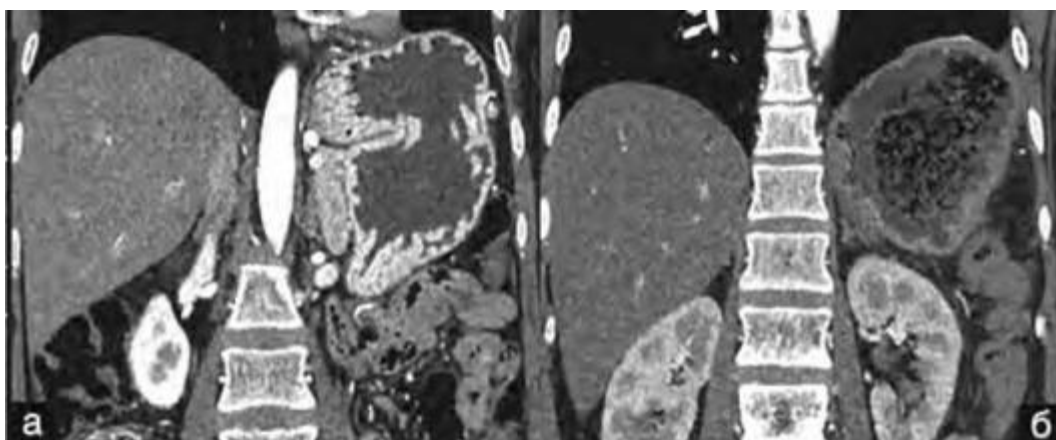


Рис. 7.5. Компьютерные томограммы, артериальная фаза, фронтальная проекция: а - гипертрофированные складки слизистой оболочки желудка до операции; б - нормальная складчатость на 9-е сутки после операции

- 1) не вскрытый желчный пузырь с блестящей серозной оболочкой; на разрезе слизистая оболочка бархатистая, толщина стенки - 1 мм;
- 2) жировая клетчатка гепатодуоденальной связки 17×6×5 мм с лимфатическими узлами;
- 3) край резекции общего печеночного протока - участок серозной ткани 30×5×5 мм, с металлическими клипсами. На разрезе определяется желчный проток с диаметром просвета 3 мм, стенка его тонкая, белесоватого цвета, в просвете - прозрачная желчь;
- 4) единый блок гастропанкреатодуоденального комплекса с селезенкой: дистальная часть желудка длиной от 30 до 45 мм, двенадцатиперстная кишка и часть тощей кишки общей длиной 350 мм, поджелудочная железа с парапанкреатической клетчаткой (размеры головки - 60×30×35 мм, перешейка, тела и хвоста - 160×40×18 мм), селезенка размерами 95×70×30 мм, селезеночно-ободочная связка - 130×80×15 мм.

Слизистая оболочка желудка с усиленной складчатостью, слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки в области большого сосочка двенадцатиперстной кишки обычного вида.

В толще стенки двенадцатиперстной кишки (подслизистая основа) - пять желтоватых образований диаметром от 4 до 8 мм, расположенных как выше, так и ниже большого сосочка двенадцатиперстной кишки. Слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки и тощей кишки поперечно-складчатая, с очаговыми кровоизлияниями, старыми рубцовыми изменениями на уровне луковицы двенадцатиперстной кишки.

На разрезе в толще центральной части головки поджелудочной железы - желтовато-белесоватое опухолевидное образование размером

17×13×15 мм, прилежащее к интрапанкреатической части холедоха; в крючковидном отростке аналогичное образование размером 7×5 мм; в толще и по контуру хвоста поджелудочной железы располагаются две опухоли диаметром 7 и 25 мм с тем же внешним видом.

Селезенка темно-вишневая, на разрезе без соскоба.

Гистологическому исследованию подвергнуто 63 среза. Микрорисование:

- 1) желчный пузырь с признаками хронического холецистита в виде склероза и лимфогистиоцитарной инфильтрацией всех слоев стенки;
- 2) лимфатические узлы 12-й группы с явлениями термовоздействия, без элементов опухоли;
- 3) край резекции общего печеночного протока - участки желчного протока, в 12 мм от клипсы имеется микрофокус билиарной интраэпителиальной неоплазии низкой степени (BilIn-1);
- 4) в стенке двенадцатиперстной кишки, в собственной пластинке слизистой оболочки и в подслизистом слое пять опухолей размером от 2 до 7 мм из мономорфных клеток с округлыми, относительно мономорфными ядрами, со слабозозинофильной и светлой цитоплазмой, формирующих ацинарные, трабекулярные и розеткоподобные структуры с умеренной лимфоцитарной инфильтрацией и очаговыми кровоизлияниями, разделенные тонкими фиброваскулярными тяжами. Количество митозов в четырех опухолях - до одного на 10 репрезентативных полей зрения при увеличении ×400 в каждой; в опухоли размером 2 мм митозов не обнаружено.

В головке, крючковидном отростке и теле поджелудочной железы три опухоли размером 17, 7 и 2 мм, состоящие из клеток с гиперхромными ядрами, формирующими ацинарные и трабекулярные структуры, местами разделенные между собой широкими прослойками фиброзной, частично гиалинизированной стромы. Опухоль большего размера - с множественными участками аутолиза. Рост опухолей в пределах ткани поджелудочной

железы. Количество митозов в опухолях размером 17 и 7 мм - до одного на 10 репрезентативных полей зрения при увеличении $\times 400$; в опухоли размером 2 мм митозов не обнаружено.

В области хвоста поджелудочной железы четыре опухоли размером 17, 7, 2 и 1 мм, по морфологической картине аналогичные образованиям, обнаруженным в двенадцатиперстной кишке. Митозы в количестве

1 на 10 репрезентативных полей зрения при 400-кратном увеличении обнаружены в одной опухоли большего размера, в других опухолях митозов не выявлено. Опухоли не инвазируют парапанкреатическую клетчатку.

В девяти из 33 исследованных лимфатических узлов обнаружены метастазы опухоли аналогичного строения с опухолями в стенке двенадцатиперстной кишки.

Ткань селезенки - с гиперплазией красной пульпы, опухолевого роста не обнаружено.

При иммуногистохимическом исследовании (рис. 7.6): пять опухолей двенадцатиперстной кишки, три из них являлись высокодифференцированными, две - умеренно дифференцированными, при этом четыре опухоли были гастринпродуцирующими, одна - нефункционирующей. В поджелудочной железе имелось семь высокодифференцированных опухолей, из них пять нефункционирующих, две - инсулин-продуцирующих. Из девяти лимфатических узлов подтверждено наличие метастазов гастриномы в двух узлах и метастазов нефункционирующих опухолей в семи узлах.

Таким образом, у больной удалено 12 опухолей, семь из которых являлись гормонпродуцирующими, источником метастазирования явились гастриномы и нефункционирующие опухоли.

При электронной микроскопии (рис. 7.7) - в гастриномах большое количество округлых гранул, размером 150-200 нм, с эксцентрически расположенной электронно-плотной сердцевинкой. В цитоплазме клеток имелись свободные рибосомы и полисомы, гранулярная цитоплазма-

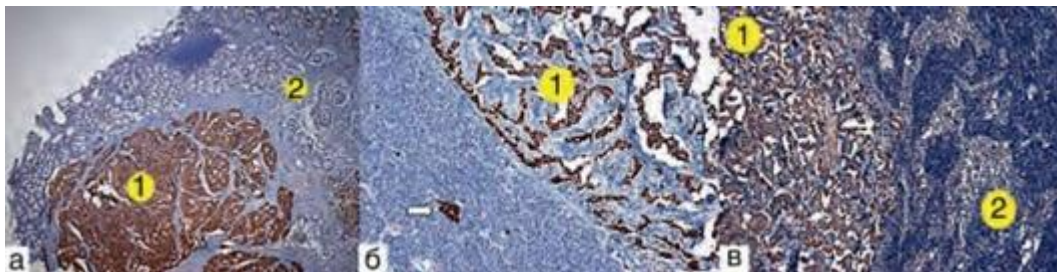


Рис. 7.6. Иммуногистохимическое исследование: а - гастринома: экспрессия гастрин в клетках нейроэндокринной опухоли (1) подслизистого слоя стенки двенадцатиперстной кишки (2). Увеличение $\times 50$; б - инсулинома: экспрессия инсулина в клетках нейроэндокринной опухоли (1) и в островке Лангерганса ткани поджелудочной железы (указано стрелкой). Увеличение $\times 100$; в - лимфатический узел с метастазом гастриномы: экспрессия гастрин в клетках метастаза нейроэндокринной опухоли, лимфоидная ткань (2). Увеличение $\times 100$

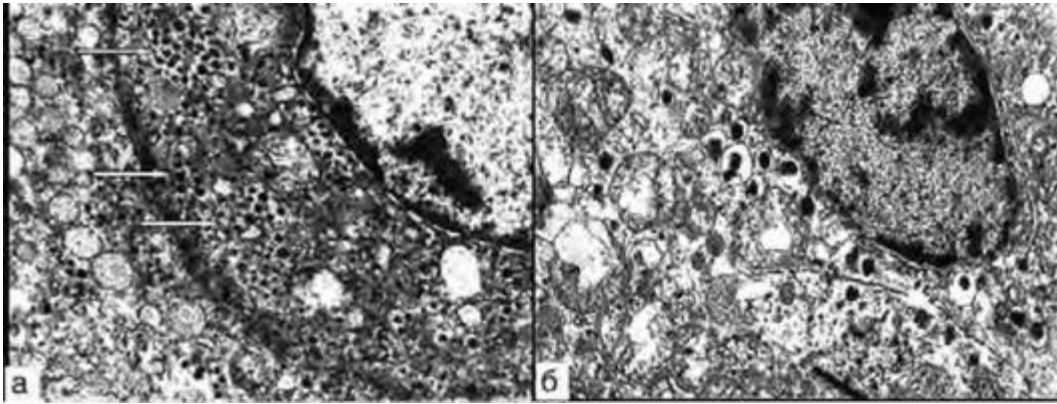


Рис. 7.7. Электронная микроскопия, увеличение $\times 14\ 000$: а - опухолевая клетка со специфическими нейросекреторными гастринпродуцирующими гранулами (указана стрелкой); б - опухолевая инсулинсодержащая клетка со специфическими нейросекреторными гранулами

матическая сеть была представлена отдельными короткими профилями, митохондрии крупные, с нарушенной ориентацией крист. В инсулиномах цитоплазма клеток умеренно плотная, содержала многочисленные специфические гранулы инсулина в среднем 300 ± 50 нм в диаметре. Электронно-плотные гранулы имели округлую форму, были окружены пограничной мембраной, что соответствовало незрелым гранулам, содержащим проинсулин.

Обсуждение

Синдром МЭН-1 описал Р. Wermer в 1954 г. При этом заболевании инсулиномы встречаются у 23-29%, гастриномы - у 40% больных. Синхронное возникновение синдромов гипогликемии и Золлингера-Эллисона встречается крайне редко. При литературном поиске нам удалось обнаружить описание восьми случаев такого варианта течения синдрома МЭН-1.

Первый случай сочетания инсулин- и гастринпродуцирующих опухолей описали S. Murakami и соавт. в 1995 г. Авторы сообщали о пациенте 55 лет с аденомой гипофиза, гиперпаратиреозом, гастриномой, инсулиномой головки поджелудочной железы и постбульбарными дуоденальными язвами. Первым этапом больному выполнили резекцию паращитовидных желез. Спустя 1 мес была проведена тотальная га-стрэктомия по поводу язвы желудка. Попыток удаления гастринпродуцирующей опухоли не предпринималось, инсулинома в головке поджелудочной железы также не была удалена. В послеоперационном периоде для купирования гипогликемии проводилось постоянное

внутривенное введение раствора глюкозы. Смерть больного наступила через 3 мес после операции.

В последующем были описаны двое больных с синдромом МЭН-1, у которых проявления гипогликемии и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки развились с интервалом 3 и 4 мес. Имеется наблюдение больной, 67 лет, у которой было сочетание нерезектабельной аденокарциномы поджелудочной железы, инсулином тела и хвоста поджелудочной железы и топически неверифицированной гастриномы. Больная прожила 7 лет. При посмертном гистологическом и иммуногистохимическом исследованиях подтверждено наличие протоковой аденокарциномы, инсулиномы и гастриномы в поджелудочной железе. Единственным случаем явилось описание больной, 18 лет, с синдромами гипогликемии и Золлингера-Эллисона, у которой была удалена НЭО головки поджелудочной железы диаметром 15 мм, продуцировавшая как гастрин, так и инсулин.

Описанная пациентка, исходя из анамнеза и косвенных, но объективных проявлений болезни, страдала клиническим синдромом МЭН-1, который был диагностирован лишь к исходу 9-го года болезни. Наличие множественных опухолей двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов

исключало возможность выполнения органосохраняющей операции. Радикальное хирургическое одномоментное лечение инсулином и гастрином, выполненное робот-ассистированным методом, в литературе ранее не описано. Множественность поражения эндокринных органов и наличие метастатического поражения лимфатических узлов не позволяют давать оптимистический прогноз заболевания. Больная нуждается в постоянном наблюдении у эндокринолога и онколога.

Список литературы

1. White M.L., Doherty G.M. Multiple endocrine neoplasia // Surg. Oncol. Clin. North Am. 2008. Vol. 17. P. 439-459. doi: 10.1016/j.soc.2007.12.002.
2. Wermer P. Genetic factors of adenomatosis of endocrine glands // Am. J. Med. 1954. Vol. 16. P. 363-371. doi: 10.1016/0002-9343 (54) 90353-8.
3. Thakker R.V., Newey P.J., Walls G.V., Bilezikian J. et al.; Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97, N 9. P. 2990-3011. doi: 10.1210/jc.2012- 1230.
4. Murakami S., Satomi A., Ishida K., Matsuki M. et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 presenting as insulinoma, gastrinoma, and postbulbar duodenal ulcers: report of a case // Surg. Today. 1995. Vol. 25, N 9. P. 848-851. PMID: 8555708.
5. Erdem N.T., Bilici A., Ulger Y., Acbay O. et al. Gastrinoma and insulinoma in a patient with multiple endocrine neoplasia: a case report // Endocrinologist. 2005. Vol. 15. P. 151-153. doi: 10.1097/01.ten.0000162166.41070.48.
6. Zhou G., Wei Y., Chen X., Jiang X. et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 simultaneous with various types of enteropancreatic endocrine tumors: one case report: lessons learned // Pancreas. 2010. Vol. 39, N 5. P. 680-683. doi: 10.1097/ MPA.0b013e3181d36341.
7. Mizuno N., Naruse S., Kitagawa M., Ishiguro H. et al. Insulinoma with subsequent association of Zollinger-Ellison syndrome // Intern. Med. 2001. Vol. 40, N 5. P. 386-390. Erratum in: Intern Med. 2001. Vol. 40, N 6. P. 553. PMID: 11393407.
8. Lodish M.B., Powell A.C., Abu-Asab M., Cochran C. et al. Insulinoma and gastrinoma syndromes from a single intrapancreatic neuroendocrine tumor // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93, N 4. P. 1123-1128. doi: 10.1210/jc.2007-2449.

Для диагностики инсулиномы в первую очередь проводится лабораторное подтверждение гиперинсулинемической гипогликемии и затем инициируется проведение визуализирующих исследований в целях определения точной локализации опухоли. Однако в клинической практике распространена ситуация, когда пациенты с лабораторно подтвержденным органическим гиперинсулинизмом не могут быть прооперированы из-за отсутствия топического диагноза. Такие больные имеют высокий риск развития гипогликемической комы и осложнений хронической гипогликемии (поражения ЦНС и ожирения). Топическая диагностика инсулиномы является актуальной проблемой современной медицины. Основными проблемами топической диагностики инсулиномы являются низкий уровень выявляемости опухоли (около 75%), более чем в половине случаев противоречивые данные о локализации инсулиномы в поджелудочной железе при применении разных методов визуализации, отсутствие единого алгоритма диагностики. В результате пациенту проводится множество различных визуализирующих исследований, в том числе инвазивных, ассоциированных с риском различных осложнений, большой стоимостью и длительностью обследования, а также обладающих лучевой нагрузкой. Алгоритм визуализирующей диагностики в большинстве случаев основывается на индивидуальном опыте специалиста, проводящего эти исследования. В таких случаях требуется применение дополнительных методов визуализирующей диагностики. Нижеописанный клинический случай представляет внедрение в клиническую практику нового метода визуализирующей диагностики инсулиномы,

способного синхронизировать изображения, полученные с помощью различных методов. Полная версия данного клинического наблюдения опубликована в журнале Consilium Medicum.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ С ТЕХНОЛОГИЕЙ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ИНСУЛИНОМЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.Ю. Юкина, Т.В. Солдатова, Е.А. Трошина, Н.С. Кузнецов, Н.В. Латкина, Л.И. Абдулова, Н.Ф. Нуралиева, А.В. Воронцов, В.П. Владимиров, Н.С. Измайлова

Инсулинома - это инсулинпродуцирующая опухоль поджелудочной железы. Гиперпродукция инсулина (органический гиперинсулинизм) и дискоор-динация его секреции приводят к гипогликемическому синдрому - крайне опасному для жизни состоянию вследствие высокого риска гипогликемиче-ской комы и летального исхода. В 10% случаев диагностируется злокачественная инсулинома.

Визуализация инсулиномы - наиболее сложный этап диагностического поиска после лабораторного подтверждения наличия опухоли. Основными задачами инструментальной диагностики являются точное определение локализации опухоли, особенностей анатомического расположения (в частности, по отношению к вирсунгову протоку), стадии онкологического процесса, а также состояния остальной ткани поджелудочной железы. Полноценная топическая диагностика позволяет оценить операбель-ность инсулиномы, выбрать оптимальный объем и доступ оперативного вмешательства.

Ввиду небольших размеров (как правило, менее 2 см) с помощью существующих в настоящее время неинвазивных инструментальных методов исследования (УЗИ, КТ, МРТ) опухоль выявляется только в 75% случаев. Почти в 50% случаев полученные данные противоречат друг другу, в том числе и вследствие некоторой субъективной оценки специалистов визуализирующей диагностики. Особенно часто возникают вопросы относительно локализации опухоли в анатомических областях поджелудочной железы, граничащих друг с другом (например, головка и тело или тело и хвост поджелудочной железы). При этом с помощью инвазивных методов (например, ангиографии с селективной артериальной стимуляцией кальцием с печеночным венозным забором на инсулин), сопряженных с риском различных осложнений, лучевой нагрузкой, большой стоимостью и длительностью исследования, далеко не всегда удается выявить опухоль. Современные методы радионуклидной диагностики: однофотонная эмиссионная КТ, совмещенная с рентгеновской КТ с аналогом ГПП-1, а также позитронно-эмиссионная томография с аналогами соматостатина - продемонстрировали гораздо большую чувствительность, в том числе для

уточнения предоперационной локализации маленьких (от 7мм) и эктопических инсулином.

В ряде стран в последние годы получила широкое распространение технология Fusion («слияние»), которая позволяет синхронизировать изображения, полученные при УЗИ в реальном времени, с данными других диагностических модальностей: КТ, МРТ или позитронно-эмиссионной томографии. Данная методика применяется в ходе абдоминального УЗИ (без контрастирования и с контрастированием), а также при эндоскопическом УЗИ. Специальная интеллектуальная программа выводит на экран срезы, полученные с помощью КТ, МРТ или позитронно-эмиссионной томографии, с последующей топографической синхронизацией с изображением УЗИ. Изменение положения ультразвукового датчика автоматически выводит на экран соответствующий томографический срез. При этом изображения могут располагаться в параллельном режиме, а также одно поверх другого.

Преимуществами метода являются уточнение локализации опухоли, возможность получения дополнительной информации при объединении данных разных диагностических модальностей, неинвазивность, отсутствие ионизирующего облучения, небольшая стоимость. Синхронизация изображений занимает не более минуты и существенно не

увеличивает длительность обследования. Кроме того, специальная функция обеспечивает минимизацию отличий между изображениями, полученными во время вдоха и выдоха пациента.

Опубликованы результаты исследований, изучающих возможности применения метода мультимодальной визуализации в клинической практике. В частности, синхронизация изображений, полученных при МРТ, с данными УЗИ в реальном времени успешно применялась в диагностике рака молочной железы и сторожевого лимфатического узла. Сообщалось о применении данной методики (УЗИ в комбинации с КТ и МРТ) при хирургическом лечении и инвазивных процедурах: интраоперационно в целях поиска внутричерепных опухолей и сосудистой патологии, при внутрисуставных инъекциях у пациентов с сакроилеитом, а также при радиочастотной абляции почечноклеточного рака, пункционной биопсии печени и предстательной железы. Практически во всех случаях комбинация изображений имела большую чувствительность по сравнению с каждым методом в отдельности.

Технология синхронизации изображений также может применяться в диагностике патологии поджелудочной железы. В частности, данная методика позволяет лучше оценить так называемую слепую зону (хвост) поджелудочной железы, которая практически в 25% случаев не визуализи-

руется при конвенциональном УЗИ. Кроме того, в зарубежной литературе представлены первые результаты диагностики объемных образований поджелудочной железы с применением метода совмещения изображений, полученных при эндоскопическом УЗИ и КТ.

В России методика синхронизации изображений, полученных с помощью разных диагностических модальностей, еще не нашла широкого применения в клинической практике. Использование данного метода в эндокринологии и в частности в диагностике инсулиномы поджелудочной железы еще не описано. В единственном исследовании, которое мы нашли в литературе по данной проблеме, изучаются возможности применения методики Fusion при диагностике рака предстательной железы на небольшой когорте пациентов.

В представленном клиническом случае мы впервые применили технологию мультимодальной визуализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» для топической диагностики инсулиномы.

Пациентка Н., 38 лет, 28.02.2017 поступила в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с жалобами на эпизоды онемения конечностей, двоения в глазах, дезориентации, головокружения, иногда потери сознания, преимущественно в вечерние часы, на фоне снижения гликемии минимально до 1,2 ммоль/л, купируемые приемом сладкой пищи, с частотой приступов от ежедневных до 1 раз в 3 мес; прибавку массы тела.

Из анамнеза известно, что впервые эпизод потери сознания возник в июне 2015 г. (через 2 мес после третьих родов), скорой медицинской помощью зафиксирована гликемия 1,2 ммоль/л. Далее такие состояния повторялись с частотой 1-2 раза в день в течение нескольких недель. В сентябре 2015 г. обследована в стационаре по месту жительства. В анализе крови: гликированный гемоглобин - 3,3% (норма - 4,4-6,1%), инсулин стимулированный - 57 мкЕД/мл (норма - 20-160 мкЕД/мл). Проба с голоданием не проводилась (!), на основании пищевого дневника и гликемического профиля диагностирована гипогликемия алиментарного генеза, рекомендовано уменьшение в рационе простых углеводов, частое дробное питание. На фоне коррекции питания приступы возобновлялись 3-4 раза в месяц, однако с осени

2016 г. стали беспокоить почти ежедневно. В связи с этим в январе

2017 г. обратилась амбулаторно в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». В ходе исследований: АКТГ - 44 пг/мл (норма - 0-46 пг/мл), инсулин - 14 мкМЕ/мл (норма - 6-27 мкМЕ/мл), С-пептид - 2,46 нг/мл (норма - 0,79-4,19 нг/мл), глюкоза в плазме - 5,0 ммоль/л (норма - 3,1-6,1

ммоль/л), гликированный гемоглобин - 4,7% (норма - 4,5-6,1%); по данным МСКТ брюшной полости и забрюшинного про-

странства, в дистальной части хвоста по задневерхней поверхности отмечаются зона повышенной васкуляризации размером 6,5×7,3 мм, умеренное увеличение лимфатических узлов по ходу брыжейки тонкой кишки. Рекомендовано дополнительное обследование в условиях стационара.

При поступлении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»: масса тела - 73 кг, рост - 158 см, ИМТ - 29,2 кг/м², АД - 120/80 мм рт.ст. Язык географический. Стул - до 3 раз утром, оформленный. По другим органам и системам - без особенностей.

Проводилась 72-часовая проба с голоданием. В начале пробы гликемия по глюкометру - 6 ммоль/л. Проба завершилась через 51 ч 40 мин на фоне глюкозы в капиллярной крови 2,6 ммоль/л и плазме крови 1,5 ммоль/л, когда речь пациентки стала несвязной, появилась заторможенность, предъявляла жалобы на двоение в глазах и общую выраженную слабость. По результатам гормонального исследования по окончании пробы подтвержден органический гиперинсулинизм: инсулин - 8,43 мкЕ/мл, С-пептид - 1,55 нг/мл, антитела к инсулину не повышены (8,2 ЕД/л). Назначено частое питание с чередованием быстроусвояемых и сложных углеводов, эпизодов гипогликемии за период стационарного лечения не повторялось. Необходимо отметить, что гипогликемия у пациентки стала отмечаться уже через 38 ч 40 мин от начала пробы (гликемия по глюкометру - до 2,2 ммоль/л), однако не сопровождалась симптомами нейрогликопении.

В целях дополнительной визуализирующей диагностики инсулин-продуцирующей опухоли выполнены МСКТ и МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, УЗИ поджелудочной железы.

По данным МСКТ (рис. 7.8), в дистальной части паренхимы хвоста в артериальной фазе контрастирования определяется гипervasкулярное образование размерами 17х17 мм. Образование умеренно неоднородное, плотностью в артериальной фазе 147 НУ. Плотность неизменной паренхимы в артериальной, венозной и отсроченной фазах составляет 107, 83, 66 НУ соответственно. Парапанкреатические лимфатические узлы не увеличены. По другим органам - без клинически значимых особенностей. Необходимо отметить, что МСКТ в январе 2017 г. и в ходе госпитализации выполнялась разными специалистами, что не давало возможности в целом оценить динамику роста опухоли.

При МРТ (рис. 7.9, 7.10) в хвосте поджелудочной железы выявлено овальное образование размерами 14×13 мм, умеренно гиперинтенсивное на T₂-взвешенных и диффузионно-взвешенных изображениях,

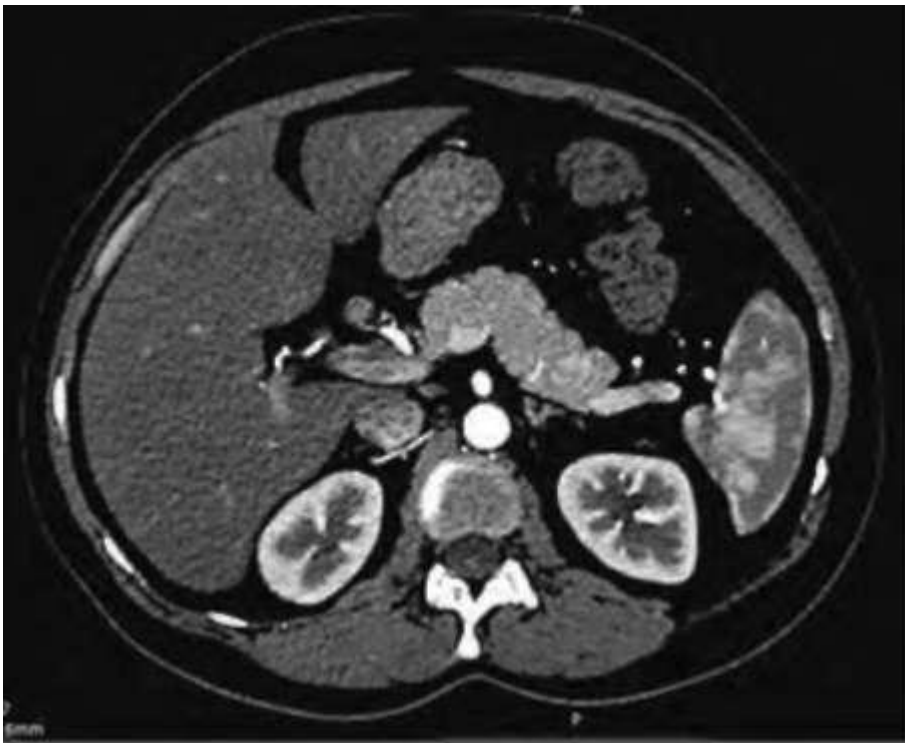


Рис. 7.8. Мультиспиральная компьютерная томограмма. Опухоль хвоста поджелудочной железы (аксиальный срез, артериальная фаза)

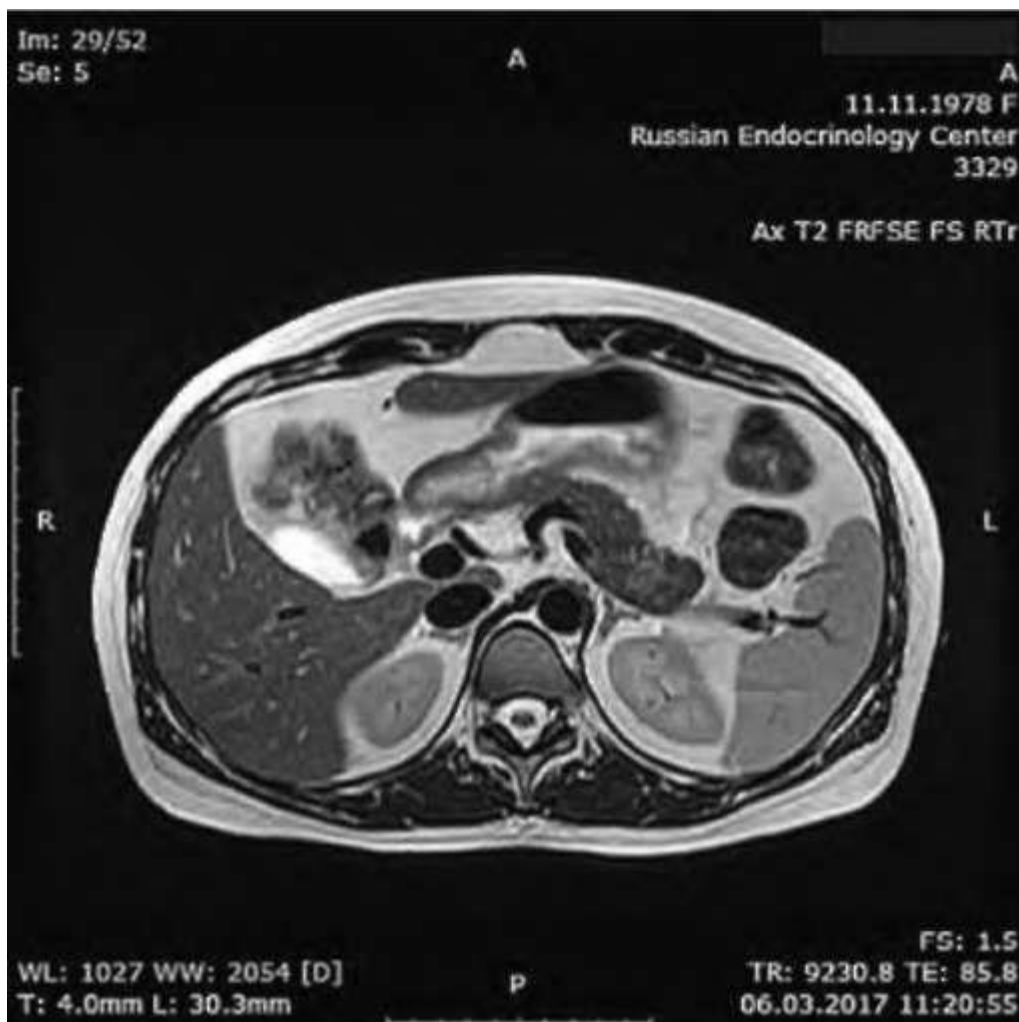


Рис. 7.9. Магнитно-резонансная томограмма. Опухоль хвоста поджелудочной железы (T₂-взвешенные изображения, аксиальный срез)

умеренно гипоинтенсивное на T₁-взвешенных изображениях, с коэффициентом диффузии около $2000 \times 10^{-6} \text{мм}^2/\text{с}$. По другим органам - без клинически значимых особенностей.

При абдоминальном УЗИ поджелудочной железы в дистальной части хвоста выявлено гипоэхогенное образование диаметром до 1,2 см. С помощью технологии мультимодальной визуализации S-Fusion подтверждена идентичная локализация опухоли как по данным УЗИ, так и по данным МРТ (рис. 7.11).



Рис. 7.10. Магнитно-резонансная томограмма. Опухоль хвоста поджелудочной железы (T₂-взвешенные изображения с жироподавлением, аксиальный срез)

Учитывая наличие новообразования поджелудочной железы, в рамках исключения синдрома МЭН-1 проведено гормональное исследование, по результатам которого уровень ПТГ (43,5 при норме 15-65 пг/мл), ПРЛ (510 при норме 90-540 Мед/л) - в пределах референсных значений. По данным МРТ головного мозга - изменений структуры гипофиза не выявлено. Согласно результатам исследования, наличие МЭН-1 у пациентки крайне маловероятно.



Рис. 7.11. Абдоминальное ультразвуковое исследование поджелудочной железы, совмещенное с данными магнитно-резонансной томографии на электронном носителе с помощью технологии мультимодальной визуализации S-Fusion. Опухоль хвоста поджелудочной железы

Больная консультирована кардиологом: значимой кардиальной патологии нет, риск оперативного вмешательства умеренный, по модели NSQIP риск кардиальных осложнений - 0,04%.

Таким образом, на основании клинической картины, гормонального и биохимического анализов, а также данных различных визуализирующих методов поставлен диагноз: «Органический гиперинсулинизм, гипогликемический синдром. Инсулинома хвоста поджелудочной железы». Рекомендовано оперативное лечение, противопоказаний по данным дополнительного обследования не выявлено.

17.04.2017 в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» под эндотрахеальным наркозом проведены люмбофренолапаротомия слева, дистальная резекция хвоста поджелудочной железы. Продолжительность оперативного вмешательства - 195 мин. Под общим обезболиванием, после соответствующей укладки больной и обработки операционного поля, проведена люмботомия слева. При доступе - пневмоторакс. Проведена мобилизация большой кривизны желудка на всем протяжении. При ревизии - хвост поджелудочной железы расположен в воротах селезенки, в толще хвоста определяется опухоль плотной консистенции, 1,5 см в диаметре. При интраоперационном УЗИ в указанной зоне определяется гипоэхогенное образование 1,5 см в диаметре, с четкими контурами, опухоль интимно прилегает к селезеночной вене. Других патологических образований в поджелудочной железе не выявлено. В этих условиях решено произвести резекцию хвоста поджелудочной железы с опухолью с сохранением селезенки. Проведена мобилизация хвоста поджелудочной железы. Выполнена дистальная резекция хвоста поджелудочной железы с опухолью с использованием ультразвукового скальпеля. Дренажирование брюшной полости тремя дренажами: два - к культе поджелудочной железы, один - в левой плевральной полости. Проведено послойное ушивание раны, выполнен внутривенный шов.

По данным морфологического исследования послеоперационного материала поджелудочной железы: макропрепарат - фрагмент серой дольчатой ткани в капсуле размерами 4,2×3,0×1,5 см. На разрезе ткань серая, дольчатая, с кровоизлияниями, разделена диффузными белесыми прослойками толщиной до 0,2 см. Узловые образования не определяются. Микроскопическое описание: фрагмент ткани поджелудочной железы, в центре которого расположена инкапсулированная опухоль размером 1,2 см в наибольшем измерении, имеющая альвеолярное строение с хорошо выраженной соединительнотканной стромой. В крае резекции опухолевого роста не обнаружено. Митотическая активность составляет менее двух митозов в 10 полях зрения с объективом 40/0,65.

В целях верификации диагноза на материале парафинового блока, приготовленного при стандартных условиях фиксации и проводки, проведено дополнительное иммуногистохимическое исследование опухоли поджелудочной железы с диагностическими антителами: Ki-67, синап-тофизину, хромогранину A и к соматостатиновым рецепторам типа 2. В клетках опухоли выявлена диффузная экспрессия синаптофизина, хромогранина A, индекс Ki-67 - менее 2%; экспрессия SSTR2 - не определяется. Заключение: иммуноморфологические признаки опухоли соответствуют НЭО G1, T_{1a}T>G_xM_x (AJCC 2010, ENETS).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Гликемия в течение суток - 5-6 ммоль/л. Послеоперационные раны - закрытие первичным натяжением. Дренаж удален 12.05.2017, швы сняты.

Таким образом, новый метод визуализации с помощью технологии Fusion значительно расширяет возможности диагностики инсулиномы поджелудочной железы. В настоящее время получены первые результаты по применению данной методики в клинической практике. Мы предполагаем, что применение технологии мультимодальной визуализации Fusion позволит значительно повысить точность определения локализации инсулиномы, исключить субъективную оценку специалиста визуализирующей диагностики и выбрать оптимальный метод лечения.

Список литературы

1. Taieb D., Legmann P., Prat F. et al. Topographic diagnosis: respective roles of morphological and functional imaging // Ann. Endocrinol. (Paris). 2013. Vol. 74. P. 185-190.
2. Ewertsen C., Saftoiu A., Gruionu L.G. et al. Real-time image fusion involving diagnostic ultrasound // AJR Am. J. Roentgenol. 2013. Vol. 200. P. W249-W255. 3. Stoll J. Ultrasound fusion imaging // Perspect. Med. 2012. Vol. 1. P. 80-81.
4. Sumi H., Itoh A., Kawashima H. et al. Preliminary study on evaluation of the pancreatic tail observable limit of transabdominal ultrasonography using a position sensor and CT-fusion image // Eur. J. Radiol. 2014. Vol. 83. P. 1324-1331.
5. McAuley G., Delaney H., Colville J. et al. Multimodality preoperative imaging of pancreatic insulinomas // Clin. Radiol. 2005. Vol. 60. P. 1039-1050.
6. Obstein K.L., Estepar R.S.J., Jayender J. et al. Image Registered Gastroscopic Ultrasound (IRGUS) in human subjects: a pilot study to assess feasibility // Endoscopy. 2011. Vol. 43, N 5. P. 394-399.
7. Капустин В.В., Широкард В.И., Громов А.И. и др. Первый опыт применения технологии совмещения ультразвуковых и магнитно-резонансных изображений (Fusion) в диагностике рака предстательной железы // Онкоурология. 2010. Т. 6, № 3. С. 32-36.

Глава 8. НАРУШЕНИЯ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА И ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

8.1. ПРЕДИСЛОВИЕ

Н.Г. Мокрышева, Е.А. Добрева, С.С. Мирная, Ю.А. Крупинова

Незаслуженно мало внимания уделялось в прежнее время нарушениям фосфорно-кальциевого обмена и осложнениям, сопровождающим их. Представленные ниже клинические случаи иллюстрируют только часть патологий, маркером которых являются изменения показателей кальция, фосфора и гормонов, регулирующих их метаболизм. Патогенез заболеваний многообразен, что обуславливает различные тактики лечения - от консервативного малообременительного до экстренного хирургического вмешательства различного объема. Клинические проявления также очень разнообразны - от неспецифических жалоб на фоне субклинического течения до тяжелых костных и висцеральных нарушений.

Важная роль кальция в обеспечении функционирования организма обуславливает высокую чувствительность к концентрации ионов кальция в сыворотке крови, и приведение к действию компенсаторных механизмов происходит уже при ее изменении на 1%. После открытия в 1993 г. кальцийчувствительному рецептору была отведена ключевая роль в поддержании уровня кальция в организме.

Концентрация фосфора контролируется менее жестко, чем концентрация кальция. Движение фосфора через клеточную мембрану пассивное и определяется в основном током кальция. Этот микроэлемент играет ключевую роль в передаче энергии внутри клетки, модификации работы ферментов и является важным компонентом клеточных мембран.

Депо кальция и фосфора представлено костной тканью, которая играет важную роль в поддержании постоянной концентрации этих элементов в крови.

Наиболее часто встречаемыми патологиями фосфорно-кальциевого обмена являются ПГПТ, ВГПТ на фоне дефицита или недостаточности витамина D, снижения функций почек или мальабсорбции. Также необходимо помнить о таких более редких патологиях, как остеомалация, наследственные синдромы (МЭН-1, МЭН-2А, МЭН-4, синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти, семейная гипокальциурическая гиперкальциемия 1, 2, 3-го типа) и др.

8.2. БЛОК КЛИНИЧЕСКИХ ПРИМЕРОВ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА У ПАЦИЕНТКИ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

С.С. Мирная, Н.Г. Мокрышева, Л.Я. Рожинская

В последнее время благодаря рутинному измерению уровня кальция в крови представление о распространенности и клинической картине ПГПТ существенно изменилось.

По степени выраженности клинических проявлений выделяют манифестную и мягкую формы ПГПТ. По зарубежным данным, в настоящее время мягкая форма составляет до 80% всех случаев ПГПТ. По данным ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», частота мягкой формы заболевания в России не превышает 28% среди всех случаев ПГПТ, но она постоянно увеличивается в результате улучшения диагностики.

Классический ПГПТ сопровождается симптомами гиперкальциемии (такими как общая слабость, утомляемость, полиурия, тошнота, запор, эмоциональная лабильность) и сопряжен с множеством различных нарушений, включая нефролитиаз, остеопению и

остеопороз вплоть до развития тяжелых костных потерь с переломами, специфические нейромышечные нарушения (мышечную слабость, боли в мышцах и суставах), осложнения гиперкальциемии (острый панкреатит, язвенные поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта) и др.

Ранее считалось, что одним из наиболее частых поражений костной системы при гиперпаратиреозе является генерализованный фиброзно-кистозный остеит, который наблюдали более чем у 50% больных. В последние годы в связи с более ранней диагностикой заболевания эти поражения костной ткани выявляют реже (10-15%). Патология почек обусловлена прямым влиянием ПТГ и гиперкальциемии и проявляется от широко известного рецидивирующего нефролитиаза до снижения концентрационной и фильтрационной функций почек. По зарубежным данным, нефролитиаз встречается у 15-20% больных ПГПТ.

Снижение фильтрационной функции почек, как предполагается, связано с прямым действием ПТГ на почки, но нельзя исключить значение гиперкальциемии и гиперкальциурии на фоне более тяжелого течения заболевания, и сопровождается худшим прогнозом, высоким риском смерти. По данным зарубежной литературы, снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² обнаруживается примерно у 17% пациентов с ПГПТ. По данным ФГБУ «Эндокринологический научный центр», до 18% пациентов имеют уровень СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м².

Ниже представлен клинический случай крайне тяжелого течения ПГПТ у пациентки молодого возраста с поражением скелета и висцеральными осложнениями.

Клинический случай

Пациентка Д., 35 лет, поступила в тяжелом состоянии в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с жалобами на выраженную общую и мышечную слабость, отсутствие возможности самостоятельного передвижения, постоянную боль в костях, суставах, множественные переломы костей, уменьшение в росте, отеки нижних конечностей.

При сборе анамнеза выяснилось, что первый перелом (костей предплечья) произошел 11 лет назад при падении с высоты собственного роста. В дальнейшем неоднократно происходили периферические, плохо консолидирующиеся переломы. Постепенно происходила деформация грудной клетки, периферических костей, изменялись пропорции туловища. За время болезни пациентка уменьшилась в росте на 18-19 см.

При обследовании выявлялось повышение уровня кальция в плазме, что на тот момент оставалось без внимания врачей.

В 2003 г. произошло падение, следствием которого явился перелом шейки бедра слева, с этого времени передвигалась на костылях. Через несколько месяцев в результате остро развившейся слабости в ногах и последующего падения полностью утратила способность самостоятельно передвигаться. При рентгенографическом исследовании костей нижних конечностей были выявлены переломы шеек обеих бедренных костей со смещением отломков с левой стороны. Пациентка предпринимала неоднократные попытки выяснить причину своего состояния. С этой целью была перевезена в Москву, где в течение 6 лет обследовалась в различных медицинских учреждениях в амбулаторном и стационарном режиме. Низкая информированность врачей различных специальностей о ПГПТ привела к тому, что диагноз длительно не был определен, несмотря на яркие клинические проявления заболевания.



Рис. 8.1. Деформация кисти пациентки Д. (справа) в сравнении с кистью здорового человека

В октябре 2009 г. пациентка обратилась в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», где была выявлена гиперкальциемия [повышение уровня общего кальция в плазме до 3,06 ммоль/л (норма - 2,15-2,55 ммоль/л), ионизированного кальция - до 1,44 ммоль/л (норма - 1,03-1,29 ммоль/л)], повышение уровня ЩФ до 2590 ЕД/л (норма - 0-240 ЕД/л) и уровня ПТГ в 25 раз (1635 пг/мл при норме 15-65 пг/мл). На основании этого диагностирован ПГПТ, и пациентка госпитализирована для обследования и подготовки к хирургическому лечению.

При осмотре: выраженная деформация костей скелета (рис. 8.1), нарушение пропорций тела, снижение мышечной массы, снижение тонуса мышц и тургора кожи.

При УЗИ щитовидной железы и области ОЩЖ было обнаружено образование левой нижней ОЩЖ размерами 2,8x2,5x1,7 см, наличие которого подтверждено при МСКТ грудной клетки. При денситометрии скелета были выявлены признаки тяжелого генерализованного остеопороза (с максимальным снижением МПК до -6,0 SD по Z-критерию в области L_{II}-L_{IV} и до -5,4 SD по Z-критерию в области большого вертела левой бедренной кости) с характерной для гиперпаратиреоидной остео дистрофии потерей костной плотности в области лучевой кости (до -3,9 SD по Z-критерию в средней трети). При рентгенографии выявлен резко выраженный «пегий» остеопороз с наличием множественных кист и субпериостальной резорбции в костях черепа, таза, тазобедренных и коленных суставов, в кистях - резорбция ногтевой фаланги II пальца справа, частичная резорбция ногтевой фаланги III пальца справа, II пальца слева, суставных поверхностей межфаланговых суставов

(рис. 8.2). Отмечались деформация и структурная перестройка ребер. При эндоскопическом исследовании верхних отделов желудочно-кишечного тракта выявлены множественные язвенные дефекты слизистой оболочки: эрозивный гастрит антрального отдела желудка с признаками обострения, язва антрального отдела желудка, две язвы двенадцатиперстной кишки. При этом обращала на себя внимание скудность клинической картины: боли в эпигастральной области были умеренными, возникали периодически. При УЗИ брюшного пространства были выявлены признаки двустороннего нефролитиаза (в правой почке в верхней и средней трети - конкременты диаметром 0,5-0,7 см; в левой почке в верхней и средней трети - конкременты диаметром 0,5 см, чашеч-но-лоханочная система не расширена).

При исследовании суточной мочи отмечалось снижение экскреции как кальция (1,62 ммоль/сут), так и креатинина (2145 мкмоль/сут), при этом кальциево-креатининовое соотношение составляло 0,755 (норма - 0,1-0,8). Одновременно обращал на себя внимание неизменно низкий уровень креатинина в плазме (30-35 мкмоль/л). Это, вероятнее всего, было обусловлено значительным уменьшением у пациентки мышечной массы в связи с длительным периодом иммобилизации. Оценка фильтрационной функции почек по формуле Кокрофта-Голта продемонстрировала нормальную СКФ (143 мл/мин/1,73 м²). По данным пробы Реберга, СКФ составила 41,5 мл/мин/1,73 м², что соответствовало 3-й стадии ХБП.

В ходе подготовки к хирургическому лечению выявлено наличие артериальной гипертонии I стадии, I степени, умеренного риска,



Рис. 8.2. Рентгенография кистей рук пациентки Д.

на ЭКГ - синусовый ритм с ЧСС 90 в минуту. Выполнено холтеровское мониторирование ЭКГ, в течение суток зарегистрирован синусовый ритм со средней ЧСС 99 в минуту; переходящая атриовентрикулярная блокада I степени в течение суток (PQ - 220-240 мс), один эпизод атриовентрикулярной блокады II степени Мобитц I (макс. PQ - 270 мс) без выпадения желудочкового комплекса. Учитывая наличие обострения хронического обструктивного бронхита (и невозможность назначения β -адреноблокаторов), в целях снижения АД и урежения ЧСС проводилась терапия блокаторами кальциевых каналов (верапамил по 120 мг/сут).

Пациентка осмотрена неврологом; из-за переломов костей таза и бедренных костей оценить мышечную силу нижних конечностей не удалось, ротация бедер нарушена, стопами двигала хорошо, сгибала ноги в коленных суставах с трудом и не полностью. В руках парезов нет. Расстройство болевой чувствительности справа по проводниковому типу до уровня пупка, слева - до средней трети бедра. Могла самостоятельно

сесть в постели с помощью рук. Тазовые функции контролировала. Таким образом, нельзя было исключить компрессионные переломы позвонков с развитием компрессии спинного мозга на грудном уровне.

Пациентка с тяжелыми проявлениями ПГПТ оставалась без лечения длительное время, что привело к развитию множества осложнений заболевания: множественных переломов, нефролитиаза, нарушению функции почек, поражению сердечно-сосудистой системы.

В ходе предоперационной подготовки коротким курсом назначен кальцитонин (Миакальцик* спрей) по 200 МЕ/сут с положительным эффектом: пациентка отметила уменьшение болевого синдрома в костях, по данным биохимического анализа крови выявлено уменьшение гиперкальциемии [снижение уровня общего кальция плазмы - до 2,72 ммоль/л (норма - 2,15-2,55 ммоль/л), ионизированного кальция - до 1,35 ммоль/л (норма - 1,03-1,29 ммоль/л)].

17.12.2009 проведено хирургическое лечение, в ходе операции за нижним сегментом левой доли щитовидной железы определялось образование размерами 3,0x2,0x2,0 см, было проведено его удаление. На разрезе - образование ОЩЖ аденоматозного вида. Уровень ПТГ до оперативного вмешательства - 1722,0 пг/мл, через 15 мин после удаления аденомы - 132,3 пг/мл, в первые сутки после операции - 24,7 пг/мл.

При гистологическом исследовании - картина опухоли ОЩЖ солидно-альвеолярного строения, с очаговым увеличением в размере и полиморфизмом опухолевых клеток, окруженная тонкой фиброзной

капсулой, к которой прилежат небольшое количество структур ОЩЖ и фрагмент лимфатического узла. Отмечаются очаги некроза (аутоли-за?) опухолевых клеток. Признаков инвазивного роста опухоли в исследованном материале не обнаружено.

После операции состояние больной стало быстро улучшаться. Уменьшились боли в костях и суставах, а также мышечная слабость. Через 6 мес после операции пациентка не получала препараты активных метаболитов витамина D, уровень ПТГ составил 195,2 пг/мл (норма - 15-65 пг/мл), уровень общего кальция в норме, ионизированного - 0,97 ммоль/л (норма - 1,03-1,29 ммоль/л) на фоне приема препаратов кальция (кальция карбоната) в дозе 1000 мг/сут. Отмечено уменьшение суточной экскреции кальция. Снизились, но оставались выше нормальных значений показатели маркеров костного метаболизма: С-телопептид - 1,63 нг/мл (норма - 0,01-0,69, до операции - 2,29 нг/мл), остеокальцин - 160,6 нг/мл (норма - 11-43, до операции - 300 нг/мл), ШЦФ - 433,7 ЕД/л (норма - 0-240, до операции - 2590 ЕД/л). По данным пробы Реберга отмечена положительная динамика СКФ до 53 мл/мин/1,73 м² (рис. 8.3). Отмечена прибавка массы тела до 67 (+7) кг. По данным денситометрии обнаружен выраженный прирост МПК до 26,4% в области лучевой кости. Состояние пациентки было расценено как ВГПТ на фоне послеоперационной ги-покальциемии в исходе синдрома «голодных костей» и недостатка витамина D [уровень 25(ОН)D в крови - 16,6 нг/мл, норма - 11-43 нг/мл].

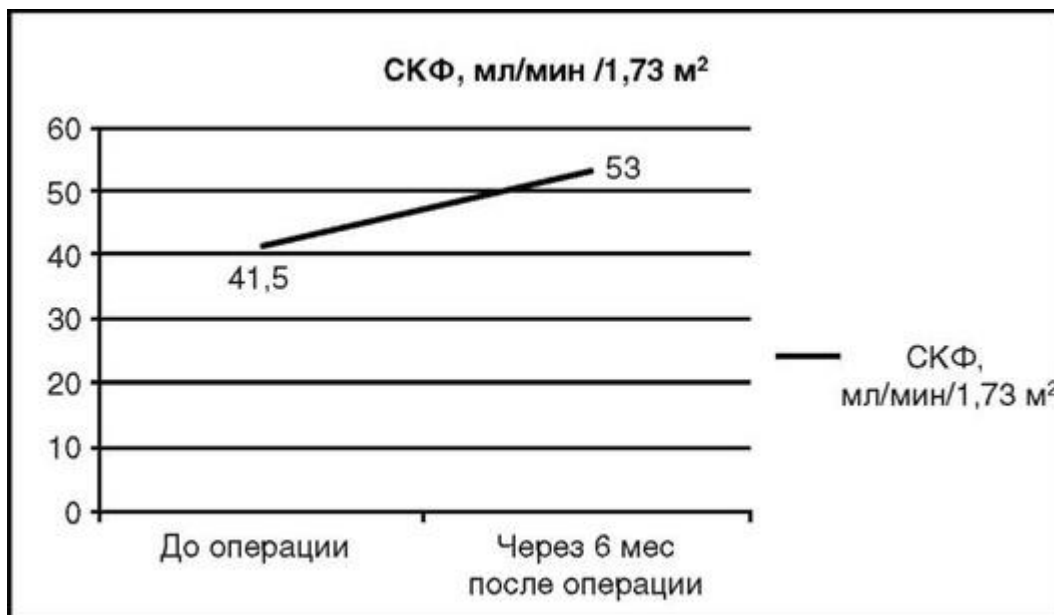


Рис. 8.3. Динамика скорости клубочковой фильтрации у пациентки Д.

В результате коррекции терапии активными метаболитами витамина D, препаратами кальция и коррекции питания в дальнейшем удалось добиться нормализации уровня ПТГ и кальциемии.

Данный клинический случай является одним из немногих примеров крайне тяжелого течения манифестной формы ПГПТ. В наше время заболевание в большинстве случаев выявляется на более ранней стадии, что связано с улучшением информированности врачей и широкой доступностью лабораторных и инструментальных методов диагностики.

Оценка функций почек у пациентов с такими тяжелыми костными поражениями имеет огромное значение, поскольку в послеоперационном периоде для лечения синдрома «голодных костей» часто требуется назначение заместительной терапии препаратами активных метаболитов витамина D. Относительными противопоказаниями к назначению альфакальцидола являются хроническая почечная недостаточность и наличие нефролитиаза в анамнезе, что часто встречается у лиц с ПГПТ. Также описано такое возможное побочное действие препарата, как нарушение функций почек, что диктует необходимость крайне осторожного его применения у пациентов с уже имеющимся или потенциально возможным развитием ХБП.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ МЕЖДУ ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ФОРМАМИ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Н.Г. Мокрышева, А.К. Еремкина, С.С. Мирная, Е.В. Ковалева

Гиперпаратиреоз - эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной продукцией ПТГ в главных клетках ОЦЖ. В зависимости от причины возникновения этого заболевания выделяют ПГПТ, ВГПТ и третичный гиперпаратиреоз. При ВГПТ уменьшение количества кальций- и витамин D-чувствительных рецепторов приводит к нарушению фосфорно-кальциевого обмена и развитию гиперплазии ОЦЖ. Лечение ВГПТ витамином D показало свою эффективность не только в нормализации клинико-лабораторных показателей, но и в обратном развитии изменений в ОЦЖ. В данной статье представлен разбор клинического случая пациентки с диагнозом ВГПТ на фоне дефицита витамина D, объемным образованием ОЦЖ (более 1 см в диаметре), с положительной динамикой уровня ПТГ, а также полной редукцией образования ОЦЖ на фоне длительной пероральной терапии активными метаболитами витамина D.

Гиперпаратиреоз - клинический синдром, возникающий вследствие гиперпродукции ПТГ в результате первичного поражения ОЩЖ либо на фоне нарушения фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма различного генеза. ПГПТ возникает в результате автономной продукции ПТГ опухолью ОЩЖ и сопровождается повышением уровня кальция в сыворотке крови. ВГПТ является результатом компенсаторного повышения продукции ПТГ в ответ на снижение уровня кальция в сыворотке крови. Третичный гиперпаратиреоз возникает в результате автономного избыточного выделения ПТГ при прогресси-ровании ВГПТ.

Наиболее частыми причинами ВГПТ являются хроническая болезнь почек (ХБП), дефицит витамина D или нарушение его метаболизма, синдром мальабсорбции при патологии желудочно-кишечного тракта. Дефицит витамина D, по данным Российских клинических рекомендаций, определяется как концентрация 25(OH)D менее 20 нг/мл (5 нмоль/л), недостаточность - от 20 до 30 нг/мл (50-75 нмоль/л), адекватный уровень - 30-100 нг/мл (75-150 нмоль/л).

Патогенез ВГПТ - сложный и многофакторный процесс. Ведущими факторами, приводящими к развитию ВГПТ, являются дефицит витамина D и кальцитриола, снижение активности кальцийчувствительных CaSR) и витамин D-чувствительных рецепторов в ОЩЖ, резистентность костной ткани к кальциемическому эффекту ПТГ, фактору роста фибробластов-23 и др.

При ВГПТ, в случае длительного некомпенсированного течения, развивается гиперплазия клеток ОЩЖ. Первоначально наблюдается диффузный, поликлональный рост клеток (диффузная гиперплазия). При длительной гиперстимуляции происходит активация моноклонального роста быстропролиферирующих клеток (узловая, нодулярная гиперплазия). Отдельные группы клеток ОЩЖ пролиферируют более активно, формируя небольшие узелковые образования, которые продолжают увеличиваться в объеме и в последующем инкапсулируются. Данные узелковые образования формируются из более плотных, чем при диффузной гиперплазии, сгруппированных клеток с крупными ядрами и большим количеством секреторных гранул. Диффузная гиперплазия прогрессирует в узловую через стадию диффузной гиперплазии с ранними узловыми изменениями, характеризующейся формированием мелких узелков без фиброзной ткани. Считается, что узловая гиперплазия является результатом прогрессирования диффузной гиперплазии и характеризуется более агрессивной пролиферацией клеток, сходной с аденоматозными изменениями при ПГПТ.

Развитие гиперплазии не только приводит к увеличению объема ОЩЖ, но также меняет свойства железы, ведущие к нарушению нормальной продукции и секреции ПТГ. Уже при диффузной гиперплазии при ВГПТ отмечено статистически значимое уменьшение плотности кальций- и витамин D-чувствительных рецепторов по сравнению со здоровой тканью.

Кальцийчувствительный рецептор, открытый в 1993 г. в лаборатории Brown and Hebert, представляет собой поверхностный рецептор белковой природы, состоящий из 1078 аминокислот и относящийся к суперсемейству G-белков сопряженных рецепторов. Поверхностный домен кальцийчувствительных рецепторов ответственен за взаимодействие с ионами кальция в сыворотке крови, что приводит к активации рецептора. Витамин D-чувствительный рецептор является членом семейства стероидных (ядерных) рецепторов. В ОЩЖ активация кальци-триолом витамин D-чувствительных рецепторов приводит к снижению синтеза ПТГ и опосредованно - к снижению его секреции. С другой стороны, активация витамин D-чувствительных рецепторов на главных клетках ОЩЖ повышает экспрессию кальцийчувствительных рецепторов через повышение транскрипции гена кальцийчувствительных рецепторов.

Узловая пролиферация ассоциируется с более значимым снижением экспрессии этих рецепторов и снижением чувствительности к ингиби-рующему действию кальция и кальцитриола на секрецию ПТГ. Вследствие низкой экспрессии кальцийчувствительных рецепторов в ОЩЖ снижается способность внеклеточного кальция к подавлению секреции

ПТГ и увеличивается синтез гормона. Снижение количества и чувствительности витамин D-чувствительных рецепторов приводит к подавлению супрессивного эффекта кальцитриола на синтез и секрецию ПТГ, что сопровождается развитием гиперсекреции ПТГ и уменьшением количества кальцийчувствительных рецепторов. Патогенез формирования диффузной и узелковой гиперплазии ОЩЖ при ВГПТ представлен на рис. 8.4.

Важное место в развитии гиперпластических процессов в клетках ОЩЖ в настоящее время отводится увеличению экспрессии в пара-тиреоидной ткани трансформирующего фактора роста- α и его рецепторов, а также рецепторов эпидермального фактора роста.

В связи с развитием гиперплазии ОЩЖ при ВГПТ мы часто сталкиваемся с ошибочной диагностикой ПГПТ, так как четких топических различий аденома и гиперплазия ОЩЖ не имеют, а большие размеры выявляемых образований часто расцениваются врачами как признак

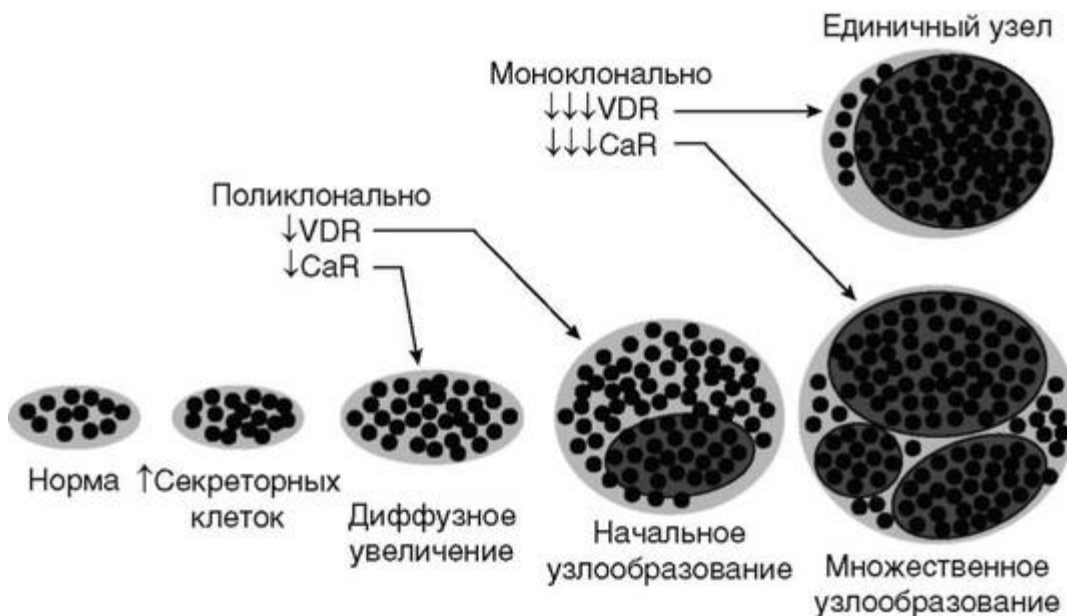


Рис. 8.4. Развитие диффузной и узелковой гиперплазии околощитовидных желез

аденомы. В исследовании А.М. Артемовой и соавт. было показано, что у трех из 80 обследуемых с ВГПТ на фоне ХБП по данным эхографии выявлено значительное преобладание в размерах одной или двух ОЩЖ над остальными, при этом наибольший размер был более 2 см. Таким образом, постановка диагноза ПГПТ не должна основываться только на выявлении повышенного содержания ПТГ в сочетании с признаками объемного образования ОЩЖ. Диагностическими критериями ПГПТ в первую очередь должны быть лабораторные показатели - гиперкальциемия в сочетании с повышением ПТГ. При этом гиперкальциемия должна быть подтверждена более чем 1 раз, прежде чем больному будет назначено расширенное обследование. Следует помнить, что повышенный уровень общего кальция может быть следствием гемо-концентрации, например, при гиперальбуминемии, и сопровождаться при этом нормальным уровнем ионизированного кальция.

Для дифференциальной диагностики между первичной и вторичной формами гиперпаратиреоза проводится пробное лечение препаратами нативной или активной формы витамина D. При ВГПТ это лечение приводит к нормализации уровня ПТГ на фоне восполнения недостатка кальция в крови и моче. ПГПТ не будет характеризоваться значительными изменениями ПТГ, но существует риск развития или прогрессирования гиперкальциемии.

В целях лечения ВГПТ применяется терапия нативным витамином D и/или его активными метаболитами. Дозы зависят от тяжести

заболевания, риска возникновения побочных эффектов и подбираются индивидуально. Возможно использование различных режимов введения: постоянного (ежедневного) и интермиттирующего (большие дозы препарата дискретно). Интермиттирующий режим, в свою очередь, может осуществляться как пероральными формами, так и препаратами для внутривенного введения. Целями терапии являются достижение нормокальциемии и нормофосфатемии, нормализация или оптимизация при ХБП уровня ПТГ, а также снижение пролиферации клеток ОЦЖ. В работе M. Fukagawa и соавт. было показано, что назначение активных метаболитов витамина D в интермиттирующем режиме (по 4 мкг кальцитриола 2 раза в неделю) приводит к уменьшению объема ОЦЖ на 40% исходного уровня до начала лечения. Исследование проводилось у пациентов с ВГПТ вследствие ХБП-5, находящихся на гемодиализе, в течение 12 нед. Через 12 нед терапии зафиксировано значимое снижение уровня ПТГ (с $108,0 \pm 13,8$ до $44,1 \pm 8,3$ пмоль/л) и объема ОЦЖ (с $0,87 \pm 0,32$ до $0,51 \pm 0,23$ см³). Эти данные подтверждают, что применение активных метаболитов витамина D у пациентов с ВГПТ может приводить не только к снижению уровня ПТГ, но и к регрессу гиперплазии ОЦЖ. При этом необходимо учитывать, что увеличение объема железы более 0,5 см³ (более 1 см в диаметре) в ряде случаев может быть сопряжено с резистентностью к лечению, так как в большинстве случаев уже имеется узелковая (нодулярная) гиперплазия ОЦЖ с меньшим количеством экспрессируемых витамин D-чувствительных рецепторов.

В клинической практике встречаются случаи, когда дифференциальная диагностика между ПГПТ и ВГПТ вызывает немалые трудности. Представляем клинический случай пациентки с диагнозом ВГПТ на фоне дефицита витамина D, объемным образованием правой нижней ОЦЖ (более 1 см в диаметре), с положительной динамикой уровня ПТГ, а также полной редукцией образования ОЦЖ на фоне длительной пероральной терапии активными метаболитами витамина D.

Больная С., 67 лет, в 2004 г. обратилась к врачу с жалобами на жажду, учащенное мочеиспускание, боли в спине, выраженную слабость. Из анамнеза: наличие мочекаменной болезни, длительно существующей язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, хронического панкреатита. При дообследовании зафиксировано однократное повышение ПТГ до 277 пг/мл (норма - 15-65 пг/мл), общего кальция - до 3,17 ммоль/л (норма - 2,15-2,55 ммоль/л). По результатам инструментального исследования выявлены ультразвуковые признаки образования правой нижней ОЦЖ размерами 1,9 × 1,5 × 1,5 см,

пониженной эхогенности; остеопороз в шейке бедра со снижением МПК до -2,5 SD по Т-критерию по данным рентгеновской денситометрии, микронефролитиаз (гиперэхогенные включения диаметром 2-4 мм, с акустическими тенями) по данным УЗИ почек. Эндокринологом по месту жительства заподозрены ПГПТ костно-висцеральной формы, остеопороз смешанного генеза (гиперпаратиреоидный, пост-менопаузальный). Была назначена терапия этидроновой кислотой (Ксидифоном*) 20% по 50 мл, два курса. Для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения рекомендована консультация хирурга-эндокринолога.

В январе 2007 г. на фоне сохраняющихся жалоб на выраженную жажду, полиурию, никтурию, боли в спине, сильную слабость, повышенное потоотделение, боли в костях и суставах для оценки динамики на фоне консервативного лечения бисфосфонатами пациентка госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». По результатам обследования подтверждено наличие гиперпаратиреоза (ПТГ - 184,6 пг/мл) с нормокальциемией [кальций общий - 2,39 ммоль/л, кальций ионизированный - 1,03 ммоль/л (норма - 1,03-1,29 ммоль/л)] и нормофосфатемией [фосфор - 0,95 ммоль/л (норма - 0,87-1,45 ммоль/л)] в сочетании со сниженной экскрецией кальция в суточной моче [1,12 ммоль/сут (норма - 2,5-8,0 ммоль/сут)]. Маркеры костного метаболизма находились в пределах референсных значений [остеокальцин - 16,6 нг/мл (норма - 15,0-46,0 нг/мл), β-cross-laps - 0,2 нг/мл (норма - 0,01-0,6 нг/мл), ШФ -

237 ЕД/л (норма - 0-270 ЕД/л)]. В целях топической диагностики выполнено УЗИ ОЩЖ - эхографические признаки объемного образования правой нижней ОЩЖ размерами 1,9x1,5x1,5 см. При скинтиграфии с ⁹⁹Tc выявлен очаг патологической гиперфиксации радиофармпрепарата правой нижней ОЩЖ. Для оценки динамики костных нарушений на фоне консервативного лечения бисфосфонатами (этидроновой кислотой) выполнена остеоденситометрия трех отделов скелета: в проксимальном отделе бедренной кости отмечалось наличие положительной динамики по сравнению с исследованием в 2004 г. (neck - -0,9 SD; total - 0,0 SD по Т-критерию), в поясничном отделе позвоночника снижения костной массы выявлено не было (L_I-L_{IV} - -0,5 SD), однако обнаружен остеопороз в лучевой кости, ранее не обследованной (radius 33% - - 2,8 SD, total - - 1,6 SD). При анализе степени выраженности висцеральных нарушений подтверждено наличие язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, хронического панкреатита, при этом нарушений почек выявлено не было: креатинин - 71 мкмоль/л

(СКФ по EPI - 75,19 мл/мин/1,73 м²), указания на нефрокальциноз и нефролитиаз по данным УЗИ и КТ почек отсутствуют.

Таким образом, диагноз ПГПТ в процессе госпитализации был отвергнут и диагностирован ВГПТ. В целях его подтверждения начато лечение препаратами активных метаболитов витамина D - альфакальцидолом по 1 мкг/сут под контролем показателей биохимического анализа крови (кальций общий и ионизированный, фосфор, ЩФ, креатинин с расчетом СКФ 1 раз в месяц). Лечение бисфосфонатами (этидроновой кислотой), инициированное эндокринологом по месту жительства, было прекращено.

При динамическом контроле, через 6 мес от начала приема альфа-кальцидола, отмечено улучшение общего состояния, проявляющееся в уменьшении интенсивности болей в костях и суставах, проявлений инсипидарного синдрома. При лабораторном контроле определялась нормализация уровней ПТГ (16,5 пг/мл), уровень общего кальция был повышен до 2,59 ммоль/л (кальций ионизированный - 1,18 ммоль/л), сохранялась нормофосфатемия (фосфор - 1,2 ммоль/л), восстановился нормальный уровень экскреции кальция (кальций в суточной моче - 7,77 ммоль/сут), креатинин - 75 мкмоль/л (СКФ - 69,88 мл/мин/1,73 м²). Показатели костного обмена - в референсном диапазоне (остеокальцин - 13,7 нг/мл, β-cross-laps - 0,02 нг/мл, ЩФ - 212 ЕД/л). По данным УЗИ ОЩЖ отмечалась небольшая положительная динамика размеров образования - 1,7x1,4x1,3 мм. При денситометрии в целом динамики не было в проксимальном отделе

бедренной кости (neck - - 0,7 SD; total - 0,4 SD), в поясничном отделе

позвоночника (L_I-L_{IV} - - 0,4 SD) и в лучевой кости (radius 33% -

-2,7 SD, total - - 2,0 SD).

Учитывая эффективность применения активных метаболитов витамина D (клиническую и лабораторную) - достижение нормального содержания ПТГ, подтвержден диагноз ВГПТ на фоне дефицита витамина D и рекомендовано продолжить терапию альфакальцидолом по 1 мкг/сут.

До 2008 г. сохранялась компенсация основного заболевания (ПТГ - 42,3 пг/мл). В июле 2009 г. пациентка дважды перенесла тяжелую пневмонию и в связи с тяжестью состояния самостоятельно прекратила прием препаратов активных метаболитов витамина D (не принимала в течение 6 мес). При отмене препарата вновь развился гиперпаратиреоз на фоне гипокальциурии - повышение ПТГ до 165,1 пг/мл при сохранении нормокальциемии (кальций общий - 2,29 ммоль/л, кальций ионизированный - 1,01 ммоль/л), нормофосфатемии (фосфор - 0,8 ммоль/л). При обращении к эндокринологу эпизод был расценен

как компенсаторная реакция организма на сниженное поступление кальция на фоне дефицита витамина D и рекомендовано возобновление терапии альфакальцидолом в прежней дозировке - по 1 мкг/сут, к терапии были добавлены препараты кальция (кальция карбонат в дозе 1500 мг/сут).

В период с 2011 по 2015 г. амбулаторно продолжала наблюдаться в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Уровень ПТГ (24-47,8-33,4 пг/мл), а также показатели фосфорно-кальциевого обмена находились в пределах референсных значений, нормализовался уровень кальция в суточной моче (3,46-4,33 ммоль/сут) (табл. 8.1). При УЗИ была выявлена существенная положительная динамика с ежегодным уменьшением размера образования до полного отсутствия его визуализации на УЗИ ОЩЖ в 2015 г. (табл. 8.2). С помощью рентгеновской двухэнергетической абсорбциометрии зафиксирована положительная динамика с приростом МПК в дистальном отделе лучевой кости (двухэнергетическая абсорбциометрия в 2015 г.: radius total - - 1,4 SD, radius 33% - - 2,0 SD), в поясничном отделе позвоночника - до +0,6 SD по Т-критерию и в проксимальном отделе бедренной кости - до +0,2 во всем бедре и -1,2 SD по Т-критерию в шейке бедра; данных об остеопорозе не обнаружено.

В настоящий момент пациентка продолжает наблюдаться в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», активной клинической симптоматики не наблюдается, терапия продолжается в прежнем объеме.

Заключение

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует, прежде всего, необходимость неоднократного подтверждения гиперкальциемии с исключением всех возможных вторичных причин ее развития до постановки диагноза ПППТ.

Неверная постановка диагноза может привести к применению необоснованного хирургического вмешательства и возникновению послеоперационного рецидива гиперпаратиреоза при отсутствии патогенетического лечения.

В данном случае своевременное (пусть и отсроченное) грамотное дообследование и лечение позволили не только предотвратить применение неверной тактики, но и добиться регресса имевшейся гиперплазии ОЩЖ.

За годы наблюдений на фоне терапии активными метаболитами витамина D изменялся размер образования - уменьшение на 2-3 мм в год (по данным УЗИ ОЩЖ от 2012 г.). Нормализация уровня ПТГ,

Таблица 8.1

Динамика лабораторных показателей на фоне лечения

Показатель	N	2004 г.	2007 г.	2008 г. (на фоне приема альфакальцидола по 1 мкг/сут)	2009 г. (при отмене препарата на 6 мес)	2015 г. (на фоне терапии альфа-кальцидолом по 1 мкг/сут + кальция карбонатом по 1500 мг/сут)
ПТГ, пг/мл	15-65	277	184,6	42,3	165,1	33,4
Кальций общий, ммоль/л	2,15-2,55	3,17	2,39	2,3	2,29	2,49
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,03-1,29	-	1,03	1,14	1,01	1,14
Фосфор, ммоль/л	0,87-1,45	-	0,95	0,89	0,8	1,01
ЩФ, ЕД/л	0-270	-	237	-	349,8	-
Кальций в суточной моче, ммоль/сут	2,5-8,0	-	1,12	7,77	1,11	4,33
L,-Liv, %	-	-	+2	-	-5	+16

Femur total, %	-	-	+6	+3	-3	+12
Femur neck, %	-	-	+3	+3	-2	+8
Radius total, %			-3	+8	-5	+6

Таблица 8.2

Динамика размеров образования околощитовидных желез по данным ультразвукового исследования

Критерий	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2011 г.	2012 г.	2015 г.
Размер образования, мм	19x15x15	17x14x13	16x14x13	13x12x8	13x10x7	11x7x5	Не визуализируется

а также регрессия образования ОЩЖ связаны с восполнением дефицита витамина D, что, вероятнее всего, привело к восстановлению количества и чувствительности кальций- и витамин D-чувствительных рецепторов, активации ингибирующего влияния кальцитриола на синтез и секрецию ПТГ, восстановлению нормального уровня кальция в крови и подавлению им выработки ПТГ. Несмотря на большие размеры образования (около 2 см на момент выявления), сочетание с мочекаменной и язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, в данном клиническом случае речь шла не об истинной аденоме ОЩЖ, а о гиперплазии на фоне хронической гиперстимуляции продукции ПТГ.

Список литературы

1. Slatopolsky E., Finch J., Denda M. et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro // J. Clin. Invest. 1996. Vol. 97. P. 2534-2540.
2. Tominaga Y. Mechanism of parathyroid tumorigenesis in uraemia // Nephrol. Dial. Transplant. 1999. Vol. 14. P. 63-65.
3. Drueke T.B. Cell biology of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure // J. Am. Soc. Nephrol. 2000. Vol. 11. P. 1141-1152.
4. Demiralay E., Altaca G. Comparison of proliferative activity in parathyroid glands in primary and secondary hyper-parathyroidism // Acta Endocrinol. 2011. Vol. 7, N 4. P. 513-522.
5. Latus J., Renate Lehmann R., Roesel M. et al. Analysis of α Klotho, Fibroblast Growth Factor, Vitamin D and Calcium Sensing Receptor in 70 Patients with Secondary Hyperparathyroidism // Kidney Blood Press Res. 2013. Vol. 37. P. 84-94.
6. Kifor O., Diaz R., Butters R. et al. The calcium-sensing receptor is localized in caveolin-rich plasma membrane domains of bovine parathyroid cells // J. Biol. Chem. 1998. Vol. 273. P. 21 708-21 713.
7. Silver J., Naveh-Many T., Mayer H. et al. Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo in the rat // J. Clin. Invest. 1986. Vol. 78. P. 1296-1301.
8. Brown A.J., Zhong M., Finch J. et al. Rat calcium-sensing receptor is regulated by vitamin D but not by calcium // Am. J. Physiol. 1996. Vol. 270. P. F454-F460.
9. Canaff L., Hendy G.N. Human calcium-sensing receptor gene. Vitamin D response elements in promoters P1 and P2 confer transcriptional responsiveness to 1,25-dihydroxyvitamin D // J. Biol. Chem. 2002. Vol. 277. P. 30 337-30 350.
10. Gogusev J., Duchambon P., Hory B. et al. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism // Kidney Int. 1997. Vol. 51. P. 328-336.
11. Yano S., Sugimoto T., Tsukamoto T. et al. Association of decreased calcium-sensing receptor expression with proliferation of parathyroid cells in secondary hyperparathyroidism // Kidney Int. 2000. Vol. 58. P. 1980-1986.

12. Canadillas S., Canalejo A., Santamaria R. et al. Calcium-sensing receptor expression and parathyroid hormone secretion in hyperplastic parathyroid glands from humans // J. Am. Soc. Nephrol. 2005. Vol. 16. P. 2190-2197.
13. McCann L.M., Beto J. Roles of calcium-sensing receptor and vitamin D receptor in the pathophysiology of secondary hyperparathyroidism // J. Ren. Nutr. 2010. Vol. 20, N 3. P. 141-150.
14. Tominaga Y., Takagi H. Molecular genetics of hyperparathyroid disease // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 1996. Vol. 5. P. 336-341.
15. Cozzolino M., Lu Y., Sato T. et al. A critical role for enhanced TGF alpha and EGFR expression in the initiation of parathyroid hyperplasia in experimental kidney disease // Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2005. Vol. 289. P. 1096-1102.
16. Dusso A.S., Sato T., Arcidiacono M.V. et al. Pathogenic mechanisms for parathyroid hyperplasia // Kidney Int. 2006. Vol. 70. P. 8-11.
17. Артемова А.М., Сморщок В.Н., Кузнецов Н.С., Бельцевич Д.Г. Возможности УЗ-томографии в диагностике вторичного гиперпаратиреоза при хронической почечной недостаточности // Нефрология и диализ. 2001. Т. 3, № 2. С. 147-161.
18. Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Кузнецов Н.С., Егшатын Л.В. и др. Клинические рекомендации Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. М., 2016.
19. Мокрышева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз. Эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011. С. 175-176.
20. Kremer R., Bolivar I., Goltzman D. et al. Influence of calcium and 1,25-dihydroxycholecalciferol on proliferation and proto-oncogene expression in primary cultures of bovine parathyroid cells // Endocrinology. 1989. Vol. 125. P. 935-941.
21. Fukagawa M., Okazaki R., Takano K. et al. Regression of parathyroid hyperplasia by calcitriol-pulse therapy in patients on long-term dialysis // N. Engl. J. Med. 1990. Vol. 323. P. 421-422.
22. Fukagawa M., Kitaoka M., Yi H., Fukuda N. et al. Serial evaluation of parathyroid size by ultrasonography is another useful marker for the long-term prognosis of calcitriol pulse therapy in chronic dialysis patients // Nephron. 1994. Vol. 68. P. 221-228.
23. Fukuda N., Tanaka H., Tominaga Y., Fukagawa M. et al. Decreased 1,25-dihydroxyvitamin density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients // J. Clin. Invest. 1993. Vol. 92. P. 1436-1443.

СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОГО СЕМЕЙНОГО ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D

Е.А. Пигарова, З.Н. Абдульвапова, А.А. Петрушкина, Л.Я. Рожинская

Ряд заболеваний, связанных с развитием синдрома гипокальциемии, при различных патофизиологических причинах может протекать со сходными биохимическими нарушениями. В некоторых случаях единственным биохимическим параметром, позволяющим дифференцировать нозологические

формы, является определение уровней метаболитов витамина D в крови, поэтому крайне важно своевременное проведение этих измерений.

Также следует учитывать генетические аспекты метаболизма витамина D, особенно в случаях семейного характера проявлений, а также вклад социальных факторов в развитие дефицита витамина D.

Ниже описаны два пациента, брат и сестра, у которых симптомы персистирующего дефицита витамина D уводили диагностический поиск в сторону редких наследственных синдромов.

Клинические случаи

У сестры в возрасте 14 лет при обследовании в связи с появлением жалоб на боли в коленных суставах выявлено повышение ПТГ до 996 пг/мл (норма - 15-65 пг/мл), значительное повышение активности ЩФ - до 4623 ЕД/л (норма - 10-150 ЕД/л), а также маркеров костной резорбции (С-концевой телопептид - 2,27 нг/мл при норме 0,01-0,7 нг/мл) и костеобразования (остеокальцин - 63,2 нг/мл при норме 14-46 нг/мл), при этом наблюдались низконормальный уровень общего кальция и фосфора в сыворотке крови и низкая фракция ионизированного кальция (кальций общий - 2,06-2,2 ммоль/л, кальций ионизированный - 0,69-0,97 ммоль/л, фосфор - 0,69-0,89 ммоль/л); в анализе суточной мочи отмечены гипокальциурия и гипофосфатурия (кальций - 0,7-0,9 мг/кг в сутки, фосфор - 6,8-9,7 мг/кг в сутки). Учитывая данные рентгенографии (варусная деформация коленных суставов), а также признаки селективной почечной резистентности к ПТГ (гипофосфатурия и низконормальная кальциемия при повышенном ПТГ), состояние было расценено как псевдогипопаратиреоз (рис. 8.5). Пациентка была консультирована медицинским генетиком, который по клиническим и лабораторным показателям подтвердил этот диагноз, однако генетическое исследование проведено не было. Диагноз этого редкого генетического заболевания предполагает пожизненный прием высоких доз альфакальцидола или кальцитриола.

Годом позже был обследован брат, с детства предъявляющий жалобы на артралгии, оссалгии, головные боли, головокружение. У него обнаружено повышение ПТГ до 440 пг/мл, ЩФ - до 968-1259 ЕД/л; изменения биохимических показателей обмена кальция и фосфора в сыворотке крови и моче также были аналогичны таковым у сестры (кальций общий - 2,09-2,33 ммоль/л, кальций ионизированный - 0,81-0,9 ммоль/л, фосфор - 1,29-1,47 ммоль/л, суточная экскреция кальция с мочой составляла 0,38-0,71 мг/кг в сутки, фосфора - 7,7-9,8 мг/кг в сутки); кроме того, была выявлена остеопения по данным денситометрии поясничного отдела позвоночника (Z-критерий L_I-L_{IV} - 1,6).



Рис. 8.5. Варусная деформация коленных суставов у сестры и физиологическая норма у брата

В это же время на фоне приема альфакальцидола и препарата оссе-ин-гидроксиапатитного соединения (Остеогенон*) у сестры было отмечено улучшение в виде снижения ПТГ (170 пг/мл), снижения ЩФ до 1400 ЕД/л, нормальных уровней кальция общего (2,25 ммоль/л) и фосфора (0,9 ммоль/л) в сыворотке крови.

В связи с положительным эффектом от заместительной терапии 1 α -гидроксилированными метаболитами витамина D у сестры и семейным характером биохимических изменений диагноз был изменен на псевдо-витамин D-дефицитный рахит (дефицит 1 α -гидроксилазы), доза альфакальцидола и Остеогенон* была увеличена. При обследовании сестры через 2 года наблюдалась положительная динамика (снижение ПТГ до 58 пг/мл, ЩФ-до 402 ЕД/л; кальций общий - 2,39 ммоль/л, кальций ионизированный - 1,00 ммоль/л, фосфор - 1,14 ммоль/л).

Впоследствии по социально-экономическим причинам пациентами был самостоятельно прекращен прием альфакальцидола. Через 2 года прекращения приема препарата в возрасте 22 и 23 лет (сестра и брат соответственно) пациенты были обследованы в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (табл. 8.3). Уровень ПТГ, ЩФ, кальция общего и кальция ионизированного у обоих пациентов сохранялся в пределах референс-

Таблица 8.3

Динамика биохимических и гормональных исследований пациентов

Сестра	N	14 лет (2004)	15 лет	17 лет	19 лет	22 года (2012 г.)
ПТГ, пг/мл	15-65	889-996	170	58	44	55,1
ЩФ, ЕД/л	10-150	3595-4623	1700-1400	402	134	144
Кальций общий, ммоль/л	2,10-2,55	2,2-2,06	2,49-2,25	2,39-2,23	-	2,49
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,03-1,29	0,69-0,97	0,95-0,98	0,97-1,00	1,05-1,3	1,14
Фосфор, ммоль/л	0,74-1,52	0,69-0,89	0,9-1,68	1,14-1,11	-	1,19
Кальций в моче, ммоль/сут	2,5-8,0 (до 300 мг/сут)	0,7-0,9 мг/кг в сутки	-	-	-	3,98 ммоль/сут
Фосфор в моче, ммоль/сут	13-42	6,8-9,7 мг/кг в сутки	-	-	-	212 ммоль/сут
25(ОН)D, нмоль/л	15-80	-	-	-	-	5,5
Остеокальцин, нг/мл	14-46 0,01-0,7	63,2 2,27	-	-	-	69,9 1,2
β-кросс-лапс, нг/мл						
Денситометрия		Варусная деформация коленных суставов; деструктивных изменений позвоночника нет (Rg)				В проксимальном отделе бедренной кости - начальная остеопения (Total Z-score -1.2)

Продолжение табл. 8.3

Сестра	N	14 лет (2004)	15 лет	17 лет	19 лет	22 года (2012 г.)
Диагноз		Псевдогипопаратиреоз (селективная почечная форма резистентности к ПТГ)	Псевдовитамин D-рахит (дефицит 1α-гидро-ксилазы)			Дефицит витамина D. Витамин D-зависимый рахит с ВГПТ в анамнезе
Лечение		Остеогенон* по 1 таблетке 3 раза в сутки, альфакальцидол (Альфа ДЗ-Тева*) по 0,25 мкг 2 раза в сутки	Остеогенон* до 8 таблеток в сутки, альфакальцидол (Альфа ДЗ-Тева*) до 2 мкг/сут	Остеогенон* до 4 таблеток в сутки, альфакальцидол (Альфа ДЗ-Тева*) по 0,5 мкг/сут	X	Колекальцифе-рол (Аквадетрим*, Вигантол*) 50 000 ЕД/нед (100 капель) - 8 нед, далее по 15 капель/нед
Брат	N	16 лет (2005)		23 года (2012)		
ПТГ, пг/мл	15-65	440		44		
ЩФ, ЕД/л	10-150	968-1259		80		
Кальций общий, ммоль/л	2,10-2,55	2,09-2,33		2,54		
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,03-1,29	0,81-0,9		1,13		
Фосфор, ммоль/л	0,74-1,52	1,29-1,47		0,92		
Кальций в моче, ммоль/сут	2,5-8,0 (до 300 мг/сут)	0,38-0,71		3,7		

Окончание табл. 8.3

Брат	N	16 лет (2005)	23 года (2012)
Фосфор в моче, ммоль/сут	13-42	7,7-9,8	23,2
25(ОН)D, нмоль/л	15-80	-	6,8

Остеокальцин, нг/мл	14-46 0,01-0,7		55,0 0,81
β-кросс-лапс, нг/мл			
Денситометрия	-	Поясничный отдел позвоночника - остеопения (Z-критерий L ₁ -L ₅ -1,6)	-
Диагноз	-	Псевдовитамин D-рахит (дефицит 1α-гидроксилазы)	Дефицит витамина D. Витамин D-зависимый рахит с ВГПТ в анамнезе
Лечение	-	Остеогенон* до 8 таблеток в сутки, альфакальцидол (Альфа Д3-Тева*) до 2 мкг/сут	Колекальциферол (Аквдетрим*, Вигантол*) 50 000 ЕД/нед (100 капель) - нед, далее по 15 капель/нед

ных значений, однако также сохранялась на прежнем уровне активность маркеров костного метаболизма (остеокальцин - 69,9 нг/мл у сестры и 55,0 нг/мл у брата, С-концевой телопептид - 1,2 нг/мл и 0,81 нг/мл соответственно); у сестры выявлена начальная остеопения в проксимальном отделе бедренной кости (Z-критерий - 1,2), а также гиперфосфатурия (212 ммоль/сут при норме 13-42 ммоль/сут).

Выявлены крайне низкие концентрации 25(OH)D - 5,5 нг/мл у сестры и 6,8 нг/мл у брата, что соответствовало тяжелому дефициту витамина D (согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D, адекватным считается уровень более 30 нг/мл, уровень менее 10 нг/мл относится к диапазону выраженного дефицита). В целях коррекции уровня витамина D пациентам была назначена насыщающая доза колекальциферола с переходом на поддерживающую дозу (50 000 ЕД еженедельно в течение 8 нед, далее по 6000 ЕД еженедельно).

Обсуждение

При псевдогипопаратиреозе (селективной форме резистентности к ПТГ) специфическая резистентность проксимальных канальцев нефронов к ПТГ определяет возможности терапии этого состояния: костная ткань не обладает резистентностью к ПТГ и потому подвержена его резорбтивному действию, а за счет ненарушенных процессов реабсорбции кальция в дистальных канальцах поддерживается низкая кальциурия. В связи с низким риском превышения нормальных уровней кальциурии для нормализации уровня ПТГ допустима терапия кальцитриолом.

Сходные с псевдогипопаратиреозом биохимические изменения могут наблюдаться при дефиците витамина D, и некоторые авторы предполагают, что псевдогипопаратиреоз типа 2, для которого свойственны меньшая выраженность почечной резистентности и ненаследственный характер проявлений, является проявлением дефицита витамина D, а не самостоятельной клинической формой.

Псевдовитамин D-дефицитный рахит биохимически характеризуется гипокальциемией и ВГПТ; единственным отклонением, отличающим это состояние от дефицита витамина D, является нормальный или повышенный уровень 25(OH)D, сопровождающийся низким уровнем кальцитриола.

Еще одно заболевание, сходное по биохимическим проявлениям с дефицитом витамина D, - наследственный витамин D-резистентный рахит, редкое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, связанное

с мутацией рецептора витамина D и нарушенным ответом органов на кальцитриол. Для этого заболевания характерны гипокальциемия, ги-пофосфатемия и ВГПТ, однако уровень кальцитриола бывает повышенным.

При уточнении семейного анамнеза выяснилось, что у пациентов, проживающих в регионе с низкой инсоляцией (г. Мурманск), ближайшие предки принадлежали к национальностям, для которых характерно проживание в регионах с большим количеством солнечных дней в году (со стороны отца - бабушка индуска, со стороны матери - дедушка чеченец), что, возможно, и обуславливает персистирующий дефицит витамина D. Известно, что у людей с более темным цветом кожи при равных условиях воздействия солнечного излучения продукция витамина D ниже, чем у светлокожих, несмотря на одинаковую по сравнению с людьми с белой кожей способность к усвоению препаратов витамина D и идентичный ответ на повышенные дозы ультрафиолетового излучения.

Накоплено достаточно данных, указывающих на вклад генетических факторов в регуляцию уровня циркулирующего витамина D. Метаанализы полногеномных исследований подтверждают связь уровней 25(OH)D в сыворотке крови с полиморфизмами генов витамин D-связывающего белка, CYP24A1 (фермента, инактивирующего $1\alpha,25(\text{OH})_2$ - витамин D), DHCR7 (редуктазы, катализирующей превращение 7-дегидрохолестерина в холестерин в коже) (рис. 8.6); вариации в генах CYP24A1 и CYP2R1 (микросомальной 25-гидроксилазы печени) также могут влиять на эффективность терапии витамином D в рандомизированных клинических исследованиях.

Описан ряд генетически обусловленных случаев наследственного дефицита витамина D, связанных с мутациями гена CYP2R1, кодирующим основной фермент, который осуществляет 25-гидроксилирование у человека. Первой была описана мутация L99P у двух братьев из нигерийской семьи с симптомами дефицита витамина D, включающими скелетные нарушения, гипокальциемию и гипофосфатемию, а также аномально низкими уровнями 25(OH)D в крови и положительным ответом на терапию препаратами витамина D₂; эта же мутация затем была описана Levine и соавт. еще в двух из десяти семей, в которых имелся рахит более чем у одного члена семьи, а также обнаружена в гетерозиготной форме при скрининге 50 нигерийцев, что может указывать на возможный эффект основателя. В эксперименте эта мутация делает фермент полностью неактивным в отношении витамина D₃, однако сохраняется остаточная активность в отношении витамина D₂. Две другие мутации CYP2R1 (367+1, G-> A; 768, iT) описаны в семье из Саудовской Аравии у сибсов

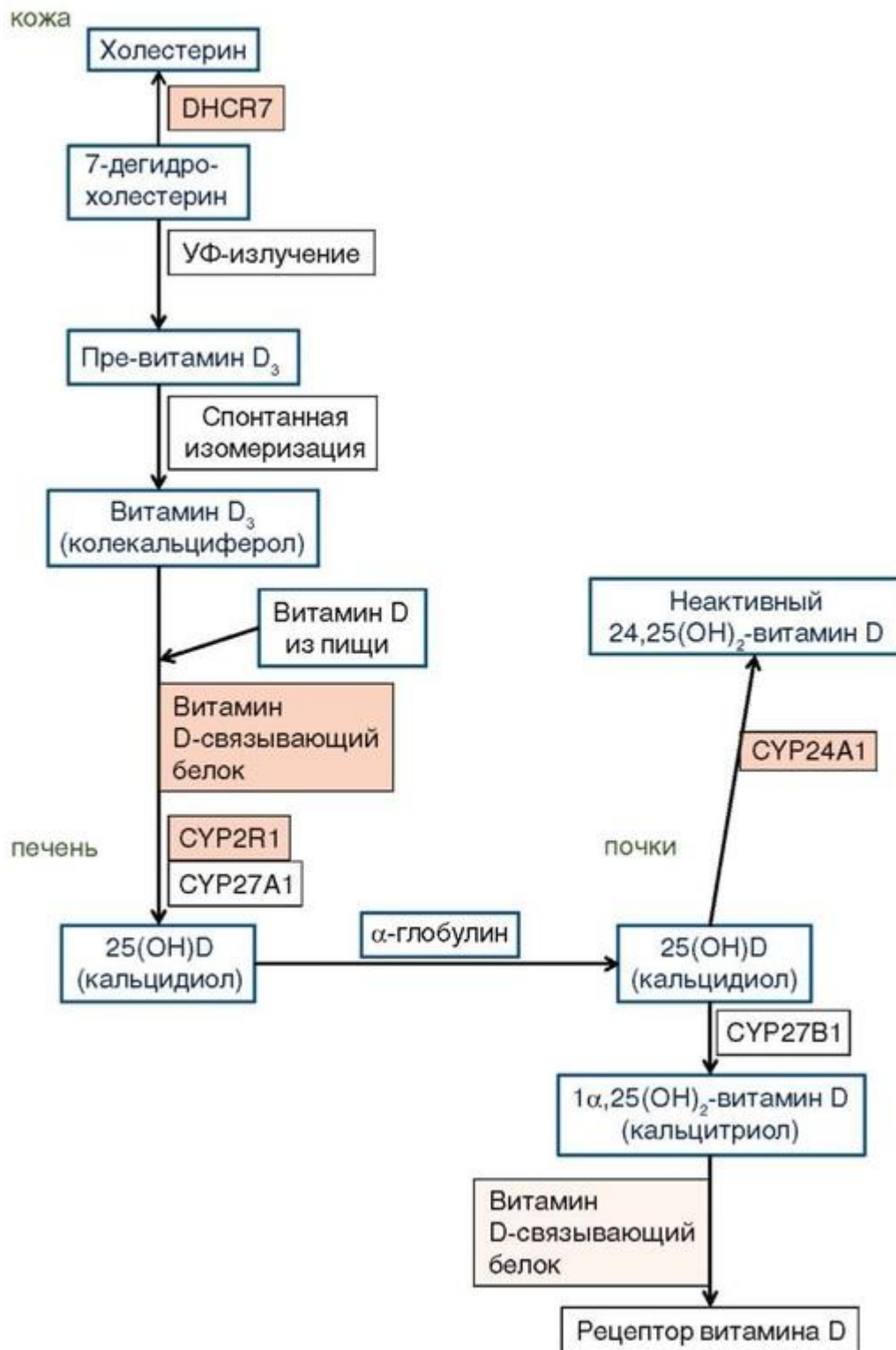


Рис. 8.6. Схема метаболизма витамина D (по: Evelo C., Ribeiro L., Hanspers K. et al., с изменениями). Цветом выделены этапы, нарушение которых может влиять на уровень 25(OH)D в сыворотке крови

с манифестным рахитом, низкой кальциемией, высоким уровнем ЩФ, ВГПТ и низким уровнем 25(OH)D с наблюдаемым улучшением симптомов и лабораторных показателей при терапии высокими дозами витамина D. Авторы предполагают, что проведение молекулярного анализа CYP2R1 следует обсуждать у пациентов с ранними проявлениями хронического дефицита 25(OH)D, имеющими семейный характер, так как гомо- и гетерозиготные мутации этого гена, возможно, могут представлять собой новую форму витамин D-зависимого рахита (ВДЗР).

Заключение

Дефицит витамина D широко распространен в общей популяции, особенно в весенне-зимний период. Вклад в широкую распространенность дефицита в том числе может вносить географическое расположение большей части Российской Федерации севернее 35-й параллели северной широты. При своевременном выявлении дефицита витамина D коррекция его уровня насыщающей дозой колекальциферола с последующим переходом на поддерживающие дозы является эффективной и безопасной.

Представленный семейный случай демонстрирует важность определения уровня 25(OH)D при дифференциальной диагностике различных видов гиперпаратиреоза и нарушений фосфорно-кальциевого обмена.

Список литературы

1. Клинические рекомендации. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Российская ассоциация эндокринологов, 2015.
URL: http://www.endocrincentr.ru/images/material-images/Rek_Vit%20D_2015.pdf. (дата обращения: 27.03.2016).
2. Melmed S. et al. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. 2011.
3. Looker A.C., Dawson-Hughes B., Calvo M.S., Gunter E.W. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III // Bone. 2002. Vol. 30. P. 771-777.
4. Matsuoka L.Y., Wortsman J., Chen T.C., Holick M.F. Compensation for the interracial variance in the cutaneous synthesis of vitamin D // J. Lab. Clin. Med. 1995. Vol. 126. P. 452-457.
5. Harris S.S., Soteriades E., Coolidge J.A., Mudgal S. et al. Vitamin D insufficiency and hyperparathyroidism in a low income, multiracial, elderly population // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. P. 4125-4130.
6. Brazier W.F., McPhee A.J., Mimouni F., Specker B.L. et al. Serial ultraviolet B exposure and serum 25 hydroxyvitamin D response in young adult American blacks and whites: no racial differences // J. Am. Coll. Nutr. 1988. Vol. 7. P. 111-118.
7. Dastani Z., Li R., Richards B. Genetic regulation of vitamin D levels // Calcif. Tissue Int. 2013. Vol. 92, N 2. P. 106-117. doi: 10.1007/s00223-012-9660-z.
8. Barry E.L., Rees J.R., Peacock J.L. et al. Genetic variants in CYP2R1, CYP24A1, and VDR modify the efficacy of vitamin D3 supplementation for increasing serum 25-hydroxyvitamin D levels in a randomized controlled trial // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99, N 10. P. E2133-E2137. doi: 10.1210/jc.2014-1389.
9. Levine M.A., Dang A., Ding C., Fischer P.R. et al. Tropical rickets in Nigeria: Mutation of the CYP2R1 gene encoding vitamin D 25-hydroxylase as a cause of vitamin D dependent rickets // Bone. 2007. Vol. 40. P. S60-S61.
10. Casella S.J., Reiner B.J., Chen T.C., Holick M.F. et al. A possible genetic defect in 25-hydroxylation as a cause of rickets // J. Pediatr. 1994. Vol. 124. P. 929-932.
11. Cheng J.B., Levine M.A., Bell N.H., Mangelsdorf D.J. et al. Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase // PNAS. 2004. Vol. 101, N 20. P. 7711-7715.
12. Al Mutair A.N., Nasrat G.H., Russell D.W. Mutation of the CYP2R1 vitamin D 25hydroxylase in a Saudi Arabian family with severe vitamin D deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97, N 10. P. E2022-E2025.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА ФОНЕ АКТИВНОГО ТЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Н.Г. Мокрышева, Л.Я. Рожинская, Н.С. Кузнецов, Е.М. Шифман, Р.М. Есаян, Н.Е. Кан, Е.Н. Дудинская, О.Н. Ткачева, Н.А. Таллер

Введение

До середины 1970-х гг. ПГПТ рассматривали как одно из редких нарушений фосфорно-кальциевого обмена, сопровождающихся специфическими симптомами: поражением почек (с развитием нефролитиаза) и костей (с возникновением гиперпаратиреоидной остеодистрофии). К настоящему времени, после введения методики определения уровня кальция в крови в стандартное биохимическое исследование, его истинная распространенность значительно превосходит предполагаемую ранее, занимая третье место среди патологий эндокринной системы. Это обусловлено более ранним выявлением малосимптомных форм заболевания, имеющих стертую симптоматику и не сопровождающихся высокой гиперкальциемией. Ранее у 50% больных наблюдали генерализованную фиброзно-кистозную остеоди-строфию, выявляемую в последние годы значимо реже. На данный момент на фоне ПГПТ наиболее распространен диффузный остеопороз, а бурые (гигантоклеточные) опухоли, которые локализуются в трубчатых и плоских костях, обнаруживают только у 4-5% пациентов с ПГПТ. Висцеральные нарушения на фоне ПГПТ: нефролитиаз, нефрокальциноз, поражение слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта, патология сердечно-сосудистой системы - являются следствием патологического действия гиперкальциемии, служащей основным биохимическим маркером заболевания. Гиперкальциемия приводит к развитию многочисленных неспецифических симптомов, таких как проявления системного характера (общая и мышечная слабость, дегидратация), нарушения функций почек (полиурия, полидипсия, изостенурия, снижение клубочковой фильтрации), расстройства функции желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, анорексия, запор), нарушения функции сердечно-сосудистой системы (гипертензия, нарушение ритма и проводимости), нарушения деятельности ЦНС (снижение концентрации внимания, депрессия, психозы). Обнаружение вышеописанных симптомов часто вводит в заблуждение специалистов других специальностей и способствует формированию неправильного диагностического поиска и концепции ведения таких пациентов.

Одним из таких примеров служит сочетание ПГПТ и беременности, ведение которой в условиях гиперкальциемии может привести к тяжелым нарушениям как со стороны матери, так и со стороны плода. Частота диагностики ПГПТ в популяции женщин детородного возраста, по различным оценкам, составляет примерно восемь новых случаев на 100 000 населения в год. Распространенность у беременных, по разным данным, составляет от 0,15 до 1,4%. Крайне редкими и уникальными, но заслуживающими наибольшего внимания являются случаи ведения беременности и родов на фоне поздно диагностированного манифестного ПГПТ.

Пациентка И., 28 лет. Первые неспецифические симптомы заболевания и боли в костях отмечались с 2006 г.

Из анамнеза известно, что во время первой беременности возникло нарушение походки, усилились костные боли, беспокоила выраженная мышечная слабость, костные разрастания в области верхней челюсти слева, расцененные как онкологическое образование. Беременность разрешилась срочными родами, масса плода при рождении - 3300 г. Со слов больной, новорожденный был клинически здоров, судорог в послеродовом периоде не наблюдалось. Уровень кальция не определялся.

В послеродовом периоде в онкологическом центре по месту жительства пациентке проведено хирургическое удаление образования верхней челюсти, гистологическое заключение

неизвестно. В 2007 г. повторно обследовалась по месту жительства по поводу множественных костных разрастаний и возникновения многочисленных малотравматичных переломов пальцев рук, ребер, костей таза. Состояние было расценено как системное заболевание скелета, фиброзная дисплазия. Показатели фосфорно-кальциевого обмена не контролировались, од-

нако получала терапию препаратами кальция, что привело к ухудшению состояния. К 2010 г. наблюдалось уменьшение массы тела пациентки на 30 кг, развитие полиурии, полидипсии.

Вторая беременность наступила самопроизвольно в 2010 г. В I и II триместре беременности возникала угроза прерывания. В III триместре на фоне угрозы преждевременных родов появились отеки нижних конечностей, боли в суставах. В анализах крови - тяжелая гиперкальциемия (общий кальций - 3,53 ммоль/л), гипофосфатемия (фосфор - 0,58 ммоль/л), общий белок - 63,1 г/л, повышение уровня ПТГ до 1515,0 пг/мл (норма - 15-65 пг/мл). В связи с высоким риском перинатальной, тяжелой экстрагенитальной патологии, развитием преэклампсии средней степени направлена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ. На 37-й неделе родоразрешена путем кесарева сечения. Родился живой доношенный мальчик массой 2917 г, длиной 51 см, оценка по системе Апгар - 8/9.

На 9-й день после операции пациентка И. госпитализирована в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».

При поступлении пациентка предъявляла жалобы на общую слабость, боли в костях, суставах, мышечную слабость, нарушение походки, жажду. Общее состояние пациентки расценено как средней тяжести. При осмотре обращали на себя внимание килевидная грудная клетка, деформация ребер, костей таза; искривление оси позвоночника, булавовидные вздутия трубчатых костей, ограничение движения в суставах, хромота по типу утиной походки (рис. 8.7). Рост - 150 см, масса тела - 46 кг, ИМТ - 20 кг/м². Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

При лабораторных исследованиях выявлено: ПТГ - 1515 пг/мл (норма - 15-65 пг/мл), остеокальцин - 300 нг/мл (норма - 11-43 нг/мл), β -cross-laps - 2,46 нг/мл (норма - 0,01-0,69 нг/мл), ЩФ - 2879,9 ЕД/л (норма - 0-270 ЕД/л), кальций ионизированный - 1,57 ммоль/л (норма - 1,03-1,29 ммоль/л), кальций общий - 3,37 ммоль/л (норма - 2,15-2,55) ммоль/л, фосфор - 0,70 ммоль/л (норма - 0,87-1,45 ммоль/л), креатинин - 43 мкмоль/л (норма - 62-106 мкмоль/л), СКФ по пробе Реберга - 130 мл/мин/1,73 м². Наблюдалась выраженная гиперкальциурия (более 10 ммоль/сут).

При дообследовании на рентгенограммах диагностированы типичные признаки гиперпаратиреоидной остеодистрофии - субперио-стальная резорбция пальцев кисти и стоп (рис. 8.8), многочисленные

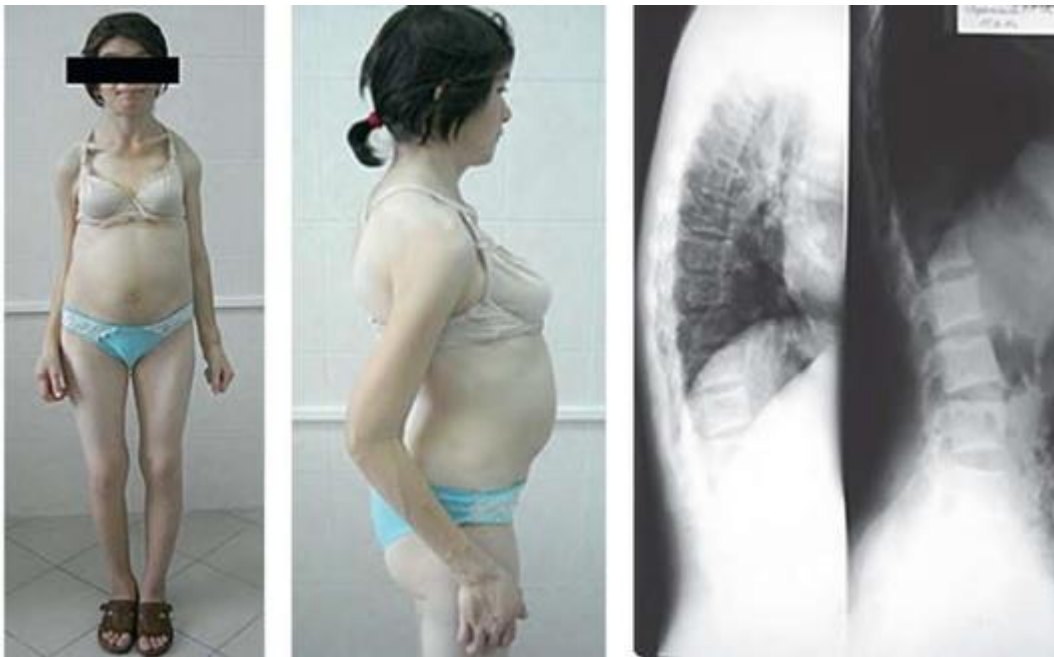


Рис. 8.7. Вид пациентки И.

переломы пальцев; компрессия позвонков Th_{viii}-Th_x, L_{ii}-L_{iv}, начальная компрессия L_v. Определялись нефрокальциноз и микролиты-аз почек. По результатам рентгеноденситометрии скелета определялся выраженный остеопороз в поясничном отделе позвоночника, проксимальном отделе бедренной кости с преимущественным, характерным для ПГПТ поражением дистального отдела предплечья: Z-критерий L_{ii}-L_{iv} - - 3,1 SD, в проксимальном отделе бедренной кости Z-критерий - 3,9 SD, Radius 33% Z - 7,4 SD.

По данным УЗИ в местах типичного расположения ОЩЖ патологические объемные образования не визуализировались. По данным радионуклидного исследования ОЩЖ с ^{99m}Tc-МИБИ в переднем средостении определялся гиперинтенсивный очаг аккумуляции радиофармпрепарата. Кроме того, определялись участки аномального накопления в черепе: по верхнелатеральному краю левой орбиты, нижнелатеральному краю правой орбиты, то есть в области кистозных изменений костей черепа, что является характерным для тяжелой гиперпаратиреоидной остеодистрофии. По результатам КТ с контрастированием Оптипреем-350 позади рукоятки грудины, в ложе вилочковой железы визуализирована паратиреома размерами 8,1x22,5x33,1 мм (рис. 8.9).

В связи с выраженной гиперкальциемией и в рамках подготовки к хирургическому лечению проводилась инфузионная терапия изото-



Рис. 8.8. Рентгенологическое изображение деформации дистальных отделов трубчатых костей, субпериостальная резорбция и акроостеолиз фаланг пальцев кисти

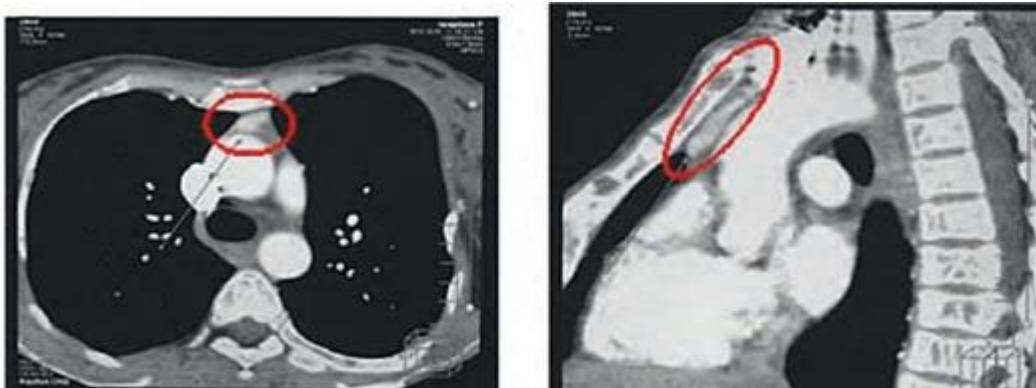


Рис. 8.9. Изображение эктопированной паратиромы (указана стрелкой) на компьютерных томограммах после введения контрастного вещества

ническим раствором натрия хлорида, антибактериальная терапия для купирования инфекции мочевыводящих путей с положительным эффектом.

26.10.2010 проведено торакоскопическое удаление эктопированного образования ОЩЖ, располагающегося вблизи дуги аорты, размерами 4,5×2,0×3,0 см, в капсуле. На разрезе образование представлено тканью дольчатого строения, с участками белесоватого, коричневого и темно-багрового цвета. По результатам гистологического исследования диагностированы аденома ОЩЖ из главных светлых клеток, фрагмент ткани тимуса. Базальный уровень ПТГ - 1262 пг/мл, через 15 мин после удаления аденомы ОЩЖ - 102,2 пг/мл, что расценено как радикально выполненное хирургическое лечение.

Послеоперационный период протекал без осложнений, рана зажила первичным натяжением.

Через 3 дня после операции, несмотря на терапию препаратами кальция (2000 мг/сут) и активными метаболитами витамина D (2 мкг/сут), развились признаки послеоперационной гипокальциемии вследствие синдрома «голодных костей»: кальций ионизированный - 0,98 ммоль/л (норма - 1,03-1,29 ммоль/л), кальций общий - 2,0 ммоль/л (норма - 2,15-2,55 ммоль/л). Купирование гипокальциемии достигнуто парентеральным введением препаратов кальция: кальция глюконата 80 мл на 150 мл 0,9% раствора натрия хлорида ежедневно, приема активного метаболита витамина D (альфакальцидола) в дозе 3 мкг/сут. Выписана из стационара с рекомендациями по приему препаратов кальция 2000 мг и витамина D 3 мкг/сут с регулярным контролем показателей фосфорно-кальциевого обмена.

Через 3 мес после операции по месту жительства в результате падения с высоты своего роста больная получила малотравматичный перелом левой бедренной кости в области средней трети. В течение 60 сут находилась на скелетном вытяжении, после чего 22.03.2011 была наложена тазобедренная гипсовая повязка.

Повторная госпитализация в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» для динамического обследования - через 6 мес после операции. Отмечалось значительное улучшение самочувствия, отсутствие болей, увеличение массы тела на 10 кг за 6 мес, уменьшение общей и мышечной слабости, регресс имевшихся костных разрастаний.

Показатели при лабораторных и инструментальных исследованиях на фоне терапии препаратами кальция и активными метаболитами витамина D: ПТГ - 23,7 пг/мл (норма - 15-65 пг/мл), остеокальцин - 171,0 нг/мл (норма - 11-43 нг/мл), β -cross-laps - 1,19 нг/мл (норма - 0,01-0,69 нг/мл), 25(OH)D - 67,2 нг/мл (норма - 15-80 нг/мл), ЩФ - 543,9 ЕД/л (норма - 0-270 ЕД/л), кальций ионизированный - 1,14 ммоль/л (норма - 1,03-1,29 ммоль/л), кальций общий - 2,50 ммоль/л (норма - 2,15-2,55 ммоль/л), креатинин - 63 мкмоль/л (норма - 62-106 мкмоль/л). По данным рентгеноденситометрии скелета

сохранялся остеопороз в области лучевой кости: Radius 33% Z - - 4,1 SD

с выраженной положительной динамикой +125%. В проксимальном отделе бедренной кости (Z - - 1,5 SD) также отмечена положительная динамика. Несмотря на значимое повышение МПК во всех отделах скелета, у пациентки сохранялся высокий риск переломов, обусловленный фиброзно-кистозной гиперпаратиреоидной остеодистрофией. Проведена коррекция терапии: 2 мкг альфакальцидола и 1500 мг кальция.

Отдельно стоит остановиться на состоянии младенца. В раннем нео-натальном периоде на фоне послеродовой гипокальциемии его состоя-

ние резко ухудшилось, характеризовалось развитием неврологической симптоматики: синдромом гипервозбудимости, тремором конечностей, мышечной гипотонией, высокими сухожильными рефлексам с расширенной зоной. При УЗИ головного мозга патологии не выявлено. По результатам исследования: кальций общий - 1,4 ммоль/л (норма - 1,90-2,60 ммоль/л), фосфор - 3,84 ммоль/л (норма - 1,3-2,6 ммоль/л). На фоне проводимого лечения препаратами кальция и магния состояние младенца стабилизировалось, и он был выписан.

На 16-й день жизни на фоне нормальной температуры тела при кормлении стали возникать частые судороги. В тяжелом состоянии ребенок госпитализирован в детскую клиническую больницу № 9 г. Москвы. При поступлении наблюдался повышенный судорожный статус: частое моргание век обоих глаз, рефлекс орального автоматизма, голова повернута влево, парез взора вверх и вправо. На фоне гипертонуса сгибателей конечностей появились клонические судороги рук (левой-правой), позже - ног (левой-правой). Кисти плотно сжаты в кулаки. Тахипноэ, тахикардия. Выраженная мраморность кожного покрова, цианоз периоральный и периорбитальный, акроцианоз. Продолжительность приступа - 1 мин. Повторение судорог - через 10-15 мин. Вне приступа кожа бледно-розовая, с легким периоральным и периорби-тальным цианозом, акроцианозом, мелкопластинчатым шелушением. Дыхание и сердечная деятельность удовлетворительные. В неврологическом статусе - двигательная расторможенность, тенденция к запрокидыванию головы назад, периодически альтернирующее сходящееся косоглазие. Сухожильная гиперрефлексия с расширением зон. Рефлексы новорожденного живые. Очаговой и менингеальной симптоматики нет.

По данным нейросонографии выявлены эхокардиографические признаки ишемии головного мозга. В биохимическом анализе крови при поступлении кальций общий - 1,29 ммоль/л, кальций ионизированный - 0,7 ммоль/л. Судороги были расценены как следствие неонатальной гипокальциемии, развившейся в результате подавления развития и

функциональной активности ОЩЖ на фоне ПГПТ у матери. Проводилась терапия внутривенными препаратами кальция и магния с достижением нормокальциемии: общий кальций - 2,34 ммоль/л (норма - 2,1- 2,55 ммоль/л), ионизированный кальций - 1,2 ммоль/л (норма - 1,03- 1,29 ммоль/л). Судороги более не возникали. Состояние ребенка улучшилось в виде повышения аппетита, редких срыгиваний, набора массы тела (+1,2 кг), исчезла неврологическая симптоматика. Тем не менее сохранились сухожильная гиперрефлексия, более выраженная слева, гипертонус сгибателей ног и рук. Ребенок выписан из стационара на 33-й день жизни.

Заключение

ПГПТ у беременных является состоянием, ассоциированным с крайне высокой частотой как самопроизвольных прерываний беременности, так и высокой младенческой смертностью. Без лечения в 20-30% случаев это состояние может привести к гибели плода или новорожденного. Основная проблема при ПГПТ во время беременности - внутриутробная гиперкальциемия, обусловленная прохождением ионов кальция через плаценту от матери к плоду. Стойкая материнская гиперкальциемия подавляет развитие ОЩЖ плода, кроме того, вероятно, сама может оказывать токсическое действие. Этим может быть обусловлена высокая вероятность остановки развития беременности и аборт, но механизмы развития этих осложнений до сих пор остаются неизвестными.

Таким образом, состояние детей, рожденных от матерей, страдающих ПГПТ, особенно его тяжелой формой, требует тщательного длительного наблюдения и коррекции для предотвращения развития синдрома гипокальциемии на фоне гиперпаратиреоза.

Список литературы

1. Genant H.K., Hick L.L., Lanzl L.H., Rossmann K. et al. Primary hyperparathyroidism: a comprehensive study of clinical, biochemical, and radiographic manifestations // Radiology. 1973. Vol. 109. P. 513-524.
2. Heath H., Hodson S.F., Kennedy M.A. Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity, and potential economic impact in a community // N. Engl. J. Med. 1980. Vol. 302. P. 189-193.
3. Kelly T.R. Primary hyperparathyroidism during pregnancy // Surgery. 1991. Vol. 110. P. 1028-1034.
4. Schnatz P.F., Curry S.L. Primary hyperparathyroidism in pregnancy: evidence-based management // Obstet. Gynecol. Surv. 2002. Vol. 57, N 6. P. 365-376.
5. Delmonico F.L., Neer R.M., Cosimi A.B. Hyperparathyroidism during pregnancy // Am. J. Surg. 1976. Vol. 131, N 3. P. 328-337.

ОШИБОЧНЫЙ ДИАГНОЗ ГИГАНТОКЛЕТОЧНОЙ ОПУХОЛИ КОСТИ У ПАЦИЕНТА С ГИПЕРПАРАТИРЕОИДНОЙ ОСТЕОДИСТРОФИЕЙ

С.С. Мирная, И.Н. Волощук, Н.Г. Мокрышева, Л.Я. Рожинская

Одним из наиболее частых поражений костной системы при ПГПТ является генерализованный фиброзно-кистозный остеит. Однако в настоящее время при ПГПТ чаще всего фиксируют диффузное поражение костной ткани, которое бывает трудно отличить от возрастного или постменопаузального остеопороза. Считается, что более частое выявление

остеопороза связано с более ранней диагностикой поражения костей, когда процессы, характерные для фиброзно-кистозного остита, сформировались еще не полностью.

В большинстве случаев у больных ПГПТ происходят изменения в костях позвоночника, характеризующиеся различной степенью остеопороза - от незначительной минеральной плотности позвонков до характерного «рыбьего» позвонка, иногда с переломами тел позвонков. В длинных трубчатых костях и костях черепа при рентгенографии обнаруживаются кисты и просветления, как при гигантоклеточных опухолях. Кисты также находят в костях запястья, ребрах, костях таза. Просветления на рентгенограммах имеют сетчатую структуру и характерный вид пчелиных сот. Обнаруженные вышеуказанные образования нередко ошибочно принимают за остеокластобластомы и проводят радикальное и инвалиди-зирующее оперативное лечение.

Представляем клинический случай ПГПТ тяжелого течения с несвоевременной диагностикой и ошибочной трактовкой изменений в костях, повлекшей неоправданную резекцию локтевого сустава.

Больной С., 27 лет, в 2004 г. обратился к врачу по поводу травмы правого локтевого сустава, предъявлял жалобы на мышечную слабость, умеренные боли в костях. При проведенном обследовании обнаружена трещина в костях, формирующих сустав, а также выявлена мелкоклеточная деструкция с фрагментацией коркового слоя костей, что было расценено как остеоластобластома. Пациент госпитализирован в отделение хирургии и прооперирован: проведена резекция правого локтевого сустава с установкой эндопротеза. При гистологическом исследовании по месту жительства был поставлен диагноз остеобластобластомы.

С января 2006 г. стали беспокоить боли в стопах с дальнейшим прогрессирующим и распространением в проксимальном направлении. Проводилось лечение нестероидными противовоспалительными препаратами с непродолжительным положительным эффектом. Отмечались изменение походки по типу утиной, килевидная деформация грудной клетки. При обследовании рентгенографически выявлен диффузный остеопороз, при УЗИ почек визуализировались конкременты в правой почке. Был заподозрен ПГПТ. Больной поступил в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в ноябре 2006 г. с жалобами на боли в костях, мышечную слабость, боли в суставах. Уровень ПТГ в крови - 3148 пг/мл (норма - 15-65 пг/мл). В биохимическом анализе крови отмечались гиперкальциемия, гипофосфатемия, повышение уровня креатинина и активности ЩФ. В анализе суточной моче отмечалась гиперкальциурия. По данным денситометрии выявлен выраженный

распространенный остеопороз. На рентгенограммах костей таза определяются кистовидные просветления на фоне диффузного остеопороза, субпериостальная резорбция в медиальных отделах шеек бедренных костей. При эзофагогастродуоденоскопии выявлены признаки катарального эзофагита, очагового гастрита, эрозивного бульбита.

По данным УЗИ щитовидной железы и ОЩЖ и МСКТ грудной клетки выявлена аденома левой нижней ОЩЖ размерами 2,6x2,3x2,3 см. При УЗИ почек отмечались эхографические признаки мочекаменной болезни, удвоение левой почки.

При гистологическом исследовании архивных гистологических препаратов костей, удаленных при операции в 2004 г., выявлены признаки резорбции костных балок многочисленными остеокластами, очаги фиброза, кровоизлияния, что соответствует морфологии паратиреоидной остеодистрофии (рис. 8.10).

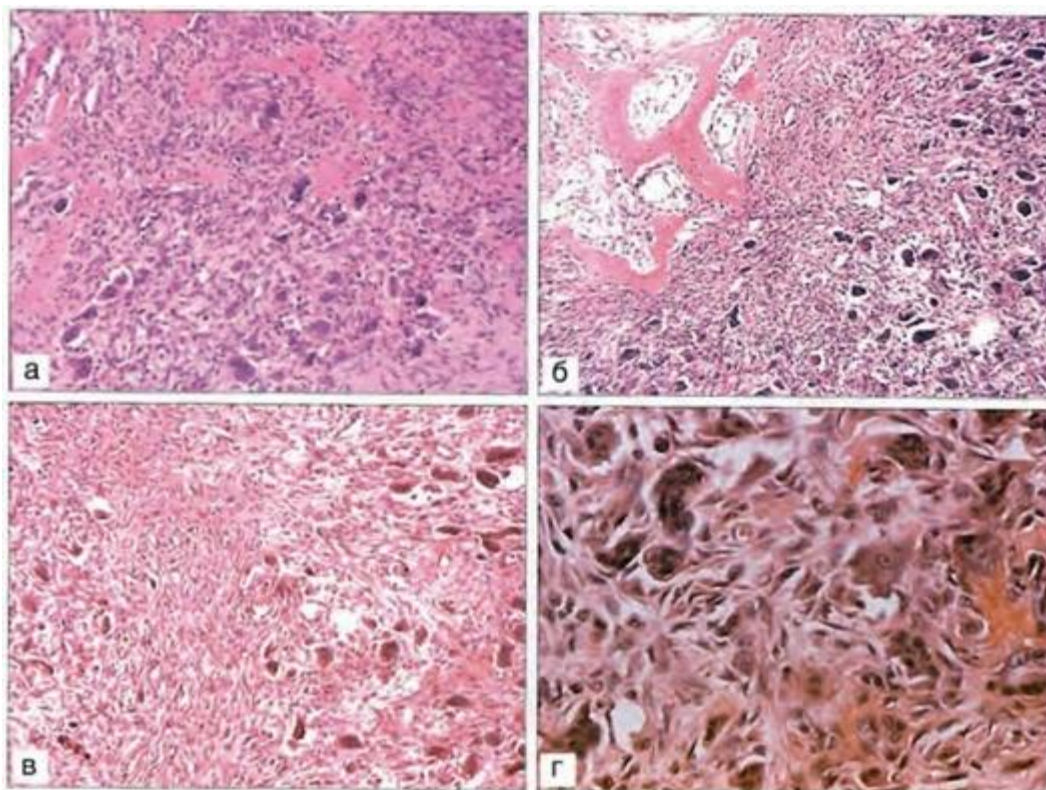


Рис. 8.10. Изменение кости при гиперпаратиреоидной остеодистрофии (окраска гематоксилин-эозином): а, б - резорбция костных балок многочисленными остеокластами, замещение костного мозга фиброзной тканью ($\times 200$); в - поля фиброза ($\times 200$); г - очаги кровоизлияний среди многоядерных клеток ($\times 400$)

Таким образом, было подтверждено наличие у больного ПГПТ кост-но-висцеральной формы, тяжелого течения, с наличием генерализованной тяжелой гиперпаратиреоидной остеодистрофии, нефролитиаза, ХБП III стадии и поражения желудочно-кишечного тракта (катаральный эзофагит, очаговый гастрит, эрозивный бульбит). Больного дополнительно обследовали в целях исключения наличия у него синдромов МЭН и определения объема оперативного вмешательства. Данных о наличии объемного образования гипофиза, щитовидной железы, надпочечников, органов брюшной полости не было получено. Проведено хирургическое лечение - удалена увеличенная левая нижняя ОЩЖ. Гистологическое заключение: аденома паращитовидной железы из главных клеток.

На 7-е сутки после операции уровень ПТГ снизился до 449 пг/мл. В послеоперационном периоде концентрация ионизированного кальция в крови снизилась до 0,85 ммоль/л (норма - 1,03-1,29 ммоль/л), по поводу чего проводилась терапия препаратами кальция и активными метаболитами витамина D.

После проведенного лечения состояние больного улучшилось, уменьшились признаки почечной недостаточности, боли в костях, мышечная слабость. Нормализовался уровень кальция в крови. Через 12 мес после операции ПТГ - 245 пг/мл, уровень общего и ионизированного кальция - в пределах нормальных значений. Пациент отмечал значительное улучшение самочувствия, прибавка массы тела составила более 10 кг. Восстановление костной ткани на фоне больших доз кальция и активных метаболитов витамина D привело к повышению МПК на 52% в поясничном отделе позвоночника, на 96% - в области проксимального отдела бедра, на 79% - в области лучевой кости. Повышение содержания ПТГ в крови было расценено как ВГПТ на фоне имеющейся у пациента сниженной функции почек [СКФ - 57 мл/мин (норма - 90-150 мл/мин)] и синдрома «голодных костей» (гипокальциурия, нормокальциемия). К концу второго года отмечена нормализация ПТГ в результате полного восполнения дефицита кальция.

Таким образом, трактовка изменений в костной ткани без учета кли-нико-лабораторных данных привела к неоправданному оперативному вмешательству и поздней диагностике ПГПТ с развитием нефролитиаза и снижения почечной функции. Дифференциальная диагностика гигантоклеточной опухоли должна проводиться с обязательным учетом клинических и лабораторных данных, в том числе показателей обмена кальция.

Список литературы

1. Attie J.N. Primary hyperparathyroidism // Current Therapy in Endocrinology and Metabolism / ed. C.W. Bardin. St Louis: Mosby, 1997. P. 557-565.
2. Рожинская Л.Я. Заболевания околощитовидных желез // Болезни органов эндокринной системы / под ред. И.И. Дедова, М.И. Балаболкина, Е.И. Маро-вой. М.: Медицина, 2000. С. 397-432.
3. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 1072 с.

ВТОРИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК III-IV СТАДИИ У ПАЦИЕНТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Л.В. Егшатын, Н.Г. Мокрышева

Актуальность

На сегодняшний день наблюдается активный рост заболеваемости СД, особенно СД 2-го типа и ХБП, которые часто сопутствуют друг другу [1-4]. По данным Национального института СД, болезней пищеварительной системы и почек (США) (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease), у пациентов с СД в 12 раз чаще встречается терминальная стадия ХБП, чем среди пациентов без диабета (133 и 11 на 100 000 населения соответственно) [5]. Сочетание ХБП и СД является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются основной причиной смерти в этой группе пациентов [1-4, 6]. На сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность влияют также минерально-костные нарушения при ХБП. Уменьшение количества действующих нефронов вызывает каскад осложнений, включая дефицит витамина D, гиперфосфатемию, изменение чувствительности и функции кальцийчувствительного рецептора и рецептора витамина D ОЩЖ, снижение абсорбции кальция из желудочно-кишечного тракта, увеличение синтеза ПТГ и гипертрофию с гиперплазией клеток ОЩЖ. Минерально-костные нарушения также включают нарушения костного метаболизма, минерализации, объема и эктопическую (патологическую) кальцификацию сосудов и других мягких тканей [7].

Безусловно, на начальных стадиях ХБП основным патогенетическим звеном минерально-костных нарушений является снижение концентрации кальцитриола. По нашим данным, у большинства (84,7%) пациентов на ранних стадиях ХБП (I-III стадии) уровень 25(ОН)D соответствует дефициту или недостаточности витамина D [8]. В связи с этим целесообразно ввести в рекомендации мониторинг уровня

25(ОН)D уже на ранних стадиях ХБП ввиду важности выявления его дефицита как триггера ВГПТ. При прогрессировании ВГПТ и отсутствии положительного эффекта от терапии колекальциферолом необходимо рассмотреть терапию активными метаболитами витамина D. По данным метаанализа, при отсутствии передозировки препаратами витамина D, гиперфосфатемии и гиперкальциемии, которые влияют на жесткость артериальной стенки и сосудистую кальцификацию, кальцитриол не является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [9]. В силу минимального влияния на уровень кальция и фосфора рекомендуется использовать селективный агонист рецепторов витамина D (парикальцитол), который дает плейотропный эффект кальцитриола. Применение парикальцитола ассоциировано также с

ингибированием синтеза ренина (уменьшение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и, как следствие, замедление про-грессирования нефропатии), снижением протеинурии, активности хронического системного воспаления и атеросклероза, что является важным положительным действием, особенно у пациентов с СД.

Клинический случай

В марте 2015 г. обратился на консультацию пациент К., 1958 года рождения, с СД 2-го типа.

На момент обращения пациент жаловался на сухость во рту, жажду, общую слабость, судороги в икроножных мышцах, боли в костях и суставах, повышение АД до 164/93 мм рт.ст.

Из анамнеза известно, что у пациента избыточная масса тела с 1990 г. (32 года). В 2004 г., в возрасте 46 лет, обратился к эндокринологу по месту жительства с жалобами на сухость во рту, частое мочеиспускание. После проведенного обследования диагностирован СД 2-го типа и рекомендована терапия пероральными сахаропонижающими препаратами, которые регулярно принимал в течение 5-6 мес, далее самостоятельно отменил. Рекомендации по диетотерапии не соблюдал, гликемию не контролировал, за медицинской помощью не обращался до ухудшения самочувствия в 2009 г. При обследовании выявлены повышение АД, дислипидемия, уровень гликированного гемоглобина - 8,6%, скорость экскреции альбумина - 173 мг/сут. Со слов пациента, была подобрана комплексная терапия с положительной динамикой (медицинская документация отсутствует). При обследовании в 2013 г.: уровень гликированного гемоглобина - 7,9%, общего холестерина - 8,44 ммоль/л, скорость экскреции альбумина - 92 мг/сут, СКФ - 53 мл/мин/1,73 м². В 2014 г. СКФ - 39 мл/мин/1,73 м².

В 2014 г. появились жалобы на судороги в икроножных мышцах, периодически принимал препараты кальция с положительной динамикой. Впервые уровень кальция крови был исследован в мае 2014 г., выявлена гипокальциемия (общий кальций - 2,01 ммоль/л). После дообследования диагностирован гиперпаратиреоз [иммунореактивный паратиреоидный гормон (иПТГ) - 203 пг/мл], в связи с чем был направлен на консультацию в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».

При обращении проведены лабораторно-инструментальные исследования.

При лабораторном исследовании:

- кальций общий - 1,99 ммоль/л, фосфор - 1,84 ммоль/л, альбумин - 38 г/л, ЩФ - 296 МЕ/л, глюкоза - 8,6 ммоль/л, общий холестерин - 6,38 ммоль/л, ЛПНП - 4,43 ммоль/л, ЛПВП - 0,9 ммоль/л, триглицериды - 2,1 ммоль/л, калий - 4,9 ммоль/л, гликированный гемоглобин - 7,8%;
- скорректированный кальций на альбумин - 2,03 ммоль/л;
- иПТГ - 289 пг/мл, 25(ОН)D - 11,2 нг/мл, ТТГ - 1,9 мЕД/л;
- гемоглобин - 119 г/л;
- СКФ - 28 мл/мин/1,73 м²;
- альбумин/креатинин в утренней порции мочи - 145 мг/г.

ИМТ - 33,2 кг/м².

По результатам двухэнергетической рентгеновской денситометрии (по Т-критерию): снижение МПК в поясничном отделе позвоночника (L₁-L_{IV}) до -2,1 SD, в проксимальном отделе бедренной кости (Total hip) - до -1,9 SD, в шейке бедренной кости (neck) - до -2,0 SD, в лучевой кости (Radius 33%) - до -2,4 SD.

Офтальмолог: диабетическая непролиферативная ретинопатия обоих глаз.

Эхокардиография: фракция выброса - 63%, склероз и кальциноз аортального клапана с формированием его умеренного стеноза. Склероз митрального клапана (створок, кольца), кальциноз хорд митрального клапана. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Глобальная систолическая и диастолическая функции в норме.

Ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий: начальные проявления атеросклеротического поражения сонных артерий в виде утолщения комплекса «интима-медиа» без гемодинамически выраженного стеноза.

Необходимо отметить, что у пациентов с уровнем альбумина в крови менее 40 или более 45 г/л требуется коррекция общего уровня кальция на содержание альбумина. В условиях дефицита альбумина происходит

смещение равновесия в сторону ионизированного кальция, и по общему кальцию можно недооценить функциональную гиперкальциемию, и наоборот. Таких погрешностей можно избежать путем непосредственного определения ионизированного кальция, однако для его определения необходимо специальное оборудование - анализатор с использованием ионоселективных электродов.

У пациентов с ХБП С3а-5D и признаками минерально-костных нарушений и/или факторами риска остеопороза (в данном клиническом случае возраст, наличие СД) в рекомендациях KDIGO от 2017 г. предлагается исследовать МПК при оценке риска переломов для решения вопроса о целесообразности проведения лечения (2Б) [12].

Поставлен клинический диагноз: «Минерально-костные нарушения при ХБП С4 А2 в исходе диабетической нефропатии: ВГПТ, гипо-кальциемия, гиперфосфатемия, дефицит витамина D, сниженная МПК смешанного генеза (ХБП, гиперпаратиреоидная) до -2,4 SD по Т-критерию в лучевой кости, внескелетная кальцификация. СД 2-го типа (цель гликированного гемоглобина - менее 7%). Диабетическая микро-ангиопатия: непролиферативная ретинопатия, нефропатия ХБП С4 А2. Диабетическая макроангиопатия: гемодинамически незначимый атеросклероз брахиоцефальных артерий. Экзогенно-конституциональное ожирение I степени. АГ II степени, высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Дислипидемия IIb».

У пациентов с ХБП стадий 3-5D повышенная ломкость костной ткани обусловлена как снижением минеральной плотности, так и нарушением микроархитектоники костной ткани (в том числе и при нормальной, и при повышенной минеральной плотности). Учитывая эти особенности и патофизиологические различия, использование термина «остеопороз» оправдано только на ранних стадиях ХБП, далее снижение минеральной плотности следует трактовать как минерально-костные нарушения при ХБП со сниженной МПК.

На основании проведенного обследования рекомендованы диетотерапия и медикаментозная терапия, направленные:

- 1) на коррекцию массы тела и статуса питания, исключение легкоусвояемых углеводов, ограничение животного белка до 0,8 г/кг идеальной массы тела в день, ограничение фосфора до 800 мг/сут;
- 2) коррекцию углеводного обмена (аналог инсулина длительного действия и препарат из группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4);
- 3) коррекцию АГ (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента);
- 4) коррекцию дислипидемии (препарат из группы статинов);
- 5) коррекцию гипокальциемии и гиперфосфатемии (препарат кальция с невысоким содержанием элементарного кальция - кальция ацетат);
- 6) коррекцию ВГПТ (коррекцию кальция и фосфора в крови).

Несмотря на дефицит витамина D, наличие гипокальциемии

и ВГПТ [референсные значения иПТГ при ХБП С4, согласно рекомендациям KDOQI (2003), - 70-110 пг/мл], пациенту препараты витамина D временно противопоказаны в связи с риском прогрессирования гиперфосфатемии.

Первым этапом коррекции сниженной МПК является нормализация показателей фосфорно-кальциевого обмена. Высокий уровень ПТГ является причиной повышения процессов костного ремоделирования. При этом снижаются плотность кости, толщина кортикального слоя и нарушается ее структурная интеграция, что частично объясняет потерю МПК уже начиная с ХБП С2. В потере плотности костной ткани дефицит кальцитриола также играет немаловажную роль, поскольку рецепторы витамина D костных клеток нуждаются в активации для оптимального функционирования остеобластов и формирования костной ткани.

В течение первого месяца наблюдения контролировались показатели гликемии и АД по дневнику самоконтроля (была увеличена доза инсулина, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента). Через 1 мес на фоне проводимой терапии отмечались:

- 1) улучшение углеводного и липидного обмена (увеличение дозы статина);
- 2) улучшение показателей нефропатии: альбумин/креатинин в утренней порции мочи - 108 мг/г, СКФ - 34 мл/мин/1,73 м²;
- 3) сохранение ВГПТ на фоне нормализации показателей фосфора и скорректированного на альбумин кальция в крови (иПТГ - 214 пг/мл);
- 4) учитывая наличие дефицита витамина D и ВГПТ, к терапии был подключен колекальциферол по 50 000 МЕ в неделю.

У пациентов с ХБП С3а-5 в рекомендациях KDIGO (2017) предлагается дефицит и недостаточность витамина D корректировать как в общей популяции (2С). У этой когорты пациентов предлагается не использовать регулярно кальцитриол и аналоги витамина D (2С), а их использование оставлять резервным для коррекции гиперпара-тиреоза тяжелого и прогрессивного течения (Not Graded).

Через 3 мес на фоне проводимой терапии:

- при лабораторном исследовании:
 - кальций общий - 2,19 ммоль/л, фосфор - 1,43 ммоль/л, альбумин - 41 г/л, ЩФ - 247 МЕ/л, гликированный гемоглобин - 7,1%, глюкоза - 6,8 ммоль/л, общий холестерин - 5,3 ммоль/л, ЛПНП - 2,7 ммоль/л, ЛПВП - 0,93 ммоль/л, триглицериды - 1,9 ммоль/л, калий - 4,8 ммоль/л;
 - иПТГ - 206 пг/мл, 25(ОН)D - 36,7 нг/мл;
 - гемоглобин - 123 г/л;
 - СКФ - 38 мл/мин/1,73 м²;
 - альбумин/креатинин в утренней порции мочи - 94 мг/г;
- ИМТ - 29,8 кг/м².

Несмотря на улучшение углеводного, липидного обмена, функций почек, нормализацию АД, концентрации витамина D, кальциемии и фосфатемии у пациента сохраняется высокий риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Данный риск обусловлен сочетанием ХБП, СД и ВГПТ. Поскольку наблюдается прогрессирование ВГПТ и отсутствие положительного эффекта от терапии колекальциферолом, необходимо рассмотреть терапию аналогами витамина D.

В силу минимального влияния на уровень кальция и фосфора в крови, а также выраженного эффекта на снижение синтеза ПТГ рекомендуется использовать селективный агонист рецепторов витамина D (пари-кальцитол), который обладает плеiotропным действием кальцитриола. Меньший кальциемический и фосфатемический потенциал парикаль-цитола против кальцитриола проявляется в различии кишечной абсорбции (не активирует рецепторы витамина D в кишечнике).

На основании проведенного обследования рекомендована терапия, направленная:

- 1) на коррекцию массы тела и статуса питания, исключение легкоусвояемых углеводов, ограничение животного белка до 0,8 г/кг идеальной массы тела в день, ограничение фосфора до 800 мг/сут;
- 2) коррекцию углеводного обмена (аналог инсулина длительного действия и препарат из группы ингибиторов дипептидилпеп-тидазы-4);
- 3) коррекцию АГ (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента);
- 4) коррекцию дислипидемии (препарат из группы статинов);
- 5) сохранение нормального статуса витамина D - колекальциферол 10 000 МЕ в неделю;
- 6) коррекцию ВГПТ - парикальцитол по 2 мкг/сут через день.

Учитывая данные эхокардиографии (признаки кальциноза аортального клапана и хорд митрального клапана), в целях неувеличения уровня кальция в крови препарат кальция был отменен.

Преимущество парикальцитола по сравнению с кальцитриолом связано также с еще более высоким кальцитриол-неклассическим потенциалом: ингибированием синтеза ренина, уменьшением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и, как следствие, замедлением прогрессирования нефропатии, снижением протеинурии, а также ингибированием пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток и выраженности атеросклероза.

Титрация дозы парикальцитола осуществлялась ежемесячно в зависимости от показателей кальция, фосфора и иПТГ в крови. К 6-му месяцу наблюдения (3 мес приема парикальцитола) недельная доза парикальцитола составила 15 мкг.

В течение 6 мес комплексного лечения отмечалась положительная динамика:

- 1) нормализация альбумина/креатинина в утренней порции мочи - 27 мг/г;
- 2) улучшение СКФ - 42 мл/мин/1,73 м²;
- 3) нормализация уровня иПТГ - 68 пг/мл (в пределах референсных значений при ХБП С3б), без гиперкальциемии и гиперфосфатемии;
- 4) снижение уровня ЩФ до 203 МЕ/мл;
- 5) снижение уровня гликированного гемоглобина до 6,7%;
- 6) улучшение липидного профиля;
- 7) уровень 25(ОН)D - 34,3 нг/мл.

Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования влияния парикальцитола на выраженность альбуминурии у больных СД 2-го типа (VITAL study) продемонстрировали, что парикаль-цитол может стать эффективным дополнительным нефропротективным препаратом у больных с альбуминурией, в том числе у пациентов,

резистентных к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента. Продemonстрировано достоверное и дозозависимое уменьшение альбуминурии.

Рекомендованы продолжение терапии и динамическое наблюдение.

Через 1 год (апрель 2016) на фоне комплексного подхода:

• при лабораторном исследовании:

- кальций общий - 2,3 ммоль/л, фосфор - 1,5 ммоль/л, альбумин - 44 г/л, ЩФ - 187 МЕ/л, гликированный гемоглобин - 6,7%, общий холестерин - 5,1 ммоль/л, ЛПНП - 2,37 ммоль/л, ЛПВП - 0,97 ммоль/л, триглицериды - 1,5 ммоль/л, калий - 4,6 ммоль/л;

- иПТГ - 57 пг/мл, 25(ОН)D - 29,1 нг/мл;

- гемоглобин - 119 г/л;

- альбумин/креатинин в утренней порции мочи - 13 мг/г;

- СКФ - 45 мл/мин/1,73 м²;

• ИМТ - 28,3 кг/м²;

• по результатам контрольной двухэнергетической рентгеновской денситометрии (по T-критерию) положительная динамика МПК: в L_I-L_{IV} - до +1,3%, в total hip - до +2,0%, в neck - до +1,9%, в radius 33% - до +3,1%;

• у пациента наблюдалась также нормализация АД на фоне диетотерапии, приема препаратов (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, парикальцитола);

• офтальмолог: диабетическая непролиферативная ретинопатия обоих глаз - без отрицательной динамики;

• ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий - уменьшение толщины комплекса «интима-медиа».

Таким образом, через 1 год на фоне комплексной терапии достигнута положительная динамика по всем показателям. В целом динамика и уровень нормализации лабораторных показателей фосфорно-кальциевого обмена зависят от формы гиперплазии клеток ОЩЖ (диффузная, диффузно-узловая или узловая). Ранняя диагностика и коррекция дефицита витамина D, ВГПТ предотвращают формирование узловой гиперплазии ОЩЖ, влияя на отдаленные цели - нарушение костного метаболизма, минерализации, объема и сердечно-сосудистую заболеваемость.

Динамическое наблюдение в 2017 г. не выявило никаких выраженных изменений.

Альбумин/креатинин в утренней порции мочи оставался в пределах нормы - 6-19 мг/г, СКФ - 44-46 мл/мин/1,73 м², гликированный гемоглобин - в пределах индивидуальных целевых значений.

Наблюдались эпизоды гиперкалиемии, в связи с чем доза ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента была уменьшена. Однако показатели АД оставались в целевом диапазоне.

Отсутствие отрицательной динамики со стороны показателей АД при уменьшении суточной дозы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента связано с улучшением метаболического и минерального обмена, восполнением дефицита витамина D, также свой положительный вклад внес селективный аналог витамина D. В исследовании VITAL study продемонстрировано снижение системного АД даже у пациентов на диете с высоким содержанием соли при назначении пари-кальцитола.

Фосфорно-кальциевый обмен: кальций общий - 2,32-2,4 ммоль/л, фосфор - 1,6-1,5 ммоль/л, альбумин - 42 г/л, ЩФ - 195-176 МЕ/л, иПТГ - 54-59 пг/мл, 25(ОН)D - 26,2 нг/мл.

Учитывая нормальный уровень иПТГ [референсные значения иПТГ при ХБП С3, согласно рекомендациям KDOQI (2003), - 35-70 пг/мл], недостаточность витамина D, нормальный уровень кальция в крови, незначительную гиперфосфатемию, а также данные эхокардиографии (кальциноз аортального клапана и хорд митрального клапана), рекомендованы:

- гипофосфатная диета;
- уменьшение недельной дозы парикальцитола с 15 сначала до 12, далее до 9 мкг;
- увеличение недельной дозы коликальциферола до 25 000 МЕ;
- динамическое наблюдение.

По результатам контрольной двухэнергетической рентгеновской денситометрии (по T-критерию): МПК в L_I-L_{IV} - - 1,2 SD, в total hip - - 0,8 SD, в neck - - 1,2 SD, в radius 33% - - 1,6 SD.

На фоне нормализации показателей углеводного и фосфорно-кальциевого обмена за 2 года наблюдения выявлено улучшение костного метаболизма (снижение уровня ЩФ до нормальных значений, улучшение минеральной плотности по данным денситометрии).

Таким образом, данный клинический случай показывает, что уже на преддиализных стадиях ХБП восполнение дефицита витамина D не в состоянии компенсировать ВГПТ и повлиять на его прогрессию. В связи с этим целесообразно ввести в рекомендации мониторинг уровня 25(ОН)D уже на ранних стадиях ХБП ввиду важности выявления его дефицита как триггера ВГПТ.

При прогрессировании ВГПТ препаратом выбора являются активные метаболиты и аналоги витамина D. При выборе предпочтение желательно отдавать препаратам, обладающим меньшим кальциеми-ческим (при отсутствии выраженной гипокальциемии) и фосфатеми-ческим действием и более выраженным действием ингибирования синтеза ПТГ (без супрессии ПТГ!).

Положительный кальцитриол-классический (коррекция минерально-костных нарушений при ХБП) и доказанный кальцитриол-неклассический потенциал (замедление прогрессирования нефропатии, процессов склероза в интерстиции, благоприятное влияние на уровень ренина) делают парикальцитол перспективным нефропротективным препаратом, особенно у пациентов с СД и минерально-костными нарушениями при ХБП.

Список литературы

1. Masanori Abe, Kazuyoshi Okada, Masayoshi Soma. Mineral metabolic abnormalities and mortality in dialysis patients // *Nutrients*. 2013. Vol. 5, N 3. P. 1002-1023. doi: 10.3390/nu5031002.
2. Coresh J., Selvin E., Stevens L.A. et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States // *JAMA*. 2007. Vol. 298, N 17. P. 2038-2047.
3. Wen C.P., Cheng T.Y., Tsai M.K. et al. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462.293 adults in Taiwan // *Lancet*. 2008. Vol. 371, N 9631. P. 2173-2182.
4. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization // *N. Engl. J. Med*. 2004. Vol. 351, N 13. P. 1296-1305.

5. USRDS Annual Data Report 2004. United States Renal Data System National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. URL: // www.usrds.org.
6. Levin A. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis // *Semin. Dial.* 2003. Vol. 16, N 2. P. 101-105.
7. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group // Kidney Int. Suppl.* 2009. Vol. 113. P. 1-130.
8. Аляев Ю.Г., Егшатын Л.В., Рапопорт Л.М., Ларцова Е.В. Гормонально-метаболические нарушения как системный фактор формирования мочевых камней // *Урология.* 2014. № 5. С. 35-39.
9. Elamin M.B., Abu Elnour N.O., Elamin K.B. et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96, N 7. P. 1931-1942.
10. Alborzi P., Patel N.A., Peterson C. et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial // *Hypertension.* 2008. Vol. 52, N 2. P. 249-255.
11. Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease (KDOQI 2003) // *Am. J. Kidney Dis.* 2003. Vol. 42, N 3. P. S12-S143. "
12. Guideline Update: what's changed and why it matters. Executive Summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) // *Kidney Int.* 2017. Vol. 92. P. 26-36.
13. Alem A.M., Sherrard D.J., Gillen D.L., Weiss N.S. et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease // *Kidney Int.* 2000. Vol. 58. P. 396-399.
14. Panda D.K., Miao D., Bolivar I., Li J. et al. Inactivation of the 25-hydroxyvitamin D 1 alpha-hydroxylase and vitamin D receptor demonstrates independent and interdependent effects of calcium and vitamin D on skeletal and mineral homeostasis // *J. Biol. Chem.* 2004. Vol. 279. P. 16 754-16 766.
15. Sprague S.M., Llach F., Amdahl M. et al. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism // *Kidney Int.* 2003. Vol. 63. P. 1483-1490.
16. Zeeuw D., Agarwal R., Amdahl M. et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomized controlled trial. URL: www.thelancet.com. Published online November 4, 2010. doi: 10.1016/S0140-6736 (10) 61032-X.

ВТОРИЧНЫЙ И ТРЕТИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Л.В. Егшатын, Н.Г. Мокрышева, Л.Я. Рожинская

Актуальность

ХБП на сегодняшний день рассматривается как общемедицинская, а не только нефрологическая проблема. Заместительная почечная терапия диализом и трансплантация почки считаются взаимно дополняющими методами лечения терминальной стадии ХБП. При ХБП уменьшение количества действующих нефронов вызывает каскад осложнений, включая дефицит витамина D, гиперфосфатемию, изменение функции кальцийчувствительного рецептора ОЩЖ, снижение абсорбции кальция из желудочно-кишечного тракта, увеличение синтеза ПТГ и гипертрофию с гиперплазией клеток ОЩЖ. Гиперплазия включает клеточную трансформацию ОЩЖ с агрессивным ростом и ограничением экспрессии рецепторов к витамину D и кальцийчувствительных рецепторов.

У большинства пациентов при своевременном начале терапии ВГПТ удается контролировать диетическими ограничениями по содержанию фосфора и фармакотерапией (фосфатснижающие препараты, пероральные или парентеральные препараты витамина D, кальцими-метики). Однако, несмотря на достигнутые успехи в консервативном лечении и наличие четко разработанных критериев его назначения и мониторинга, остается когорта пациентов, резистентных к указанной терапии. У этих пациентов, даже после успешной трансплантации почки, не происходит нормализации минерально-костных нарушений и наблюдается персистенция гиперпаратиреоза с развитием третичного гиперпаратиреоза с гиперкальциемией и гипофосфатемией. Как было продемонстрировано в крупном обсервационном ретроспективном исследовании, после успешной трансплантации почки в течение первого года у 18% пациентов (у 108 из 607) был диагностирован повышенный уровень ПТГ, а у 8% (47) - гиперпаратиреоз сочетался с гиперкальциемией. Эффективным методом лечения резистентного к медикаментозной терапии вторичного и третичного гиперпаратиреоза является паратиреоидэктомия.

Клинический случай

В 2009 г. обратился на консультацию пациент М., 1966 года рождения, с ХБП V стадии, находящийся на заместительной почечной терапии (программном гемодиализе).

На момент обращения пациент жаловался на мышечную слабость, боли в костях и суставах, скованность всего тела при движении, кожный зуд.

Из анамнеза известно, что в 1976 г. диагностирована периодическая болезнь, в 1988 г. - амилоидоз почек (по данным биопсии). В 2006 г. была диагностирована V стадия ХБП и начата заместительная почечная терапия программным гемодиализом.

Вышеперечисленные жалобы стали беспокоить с 2008 г., при обследовании диагностированы минеральные и костные нарушения при ХБП, ВГПТ с уровнем иПТГ 634 пг/мл. С этого времени нерегулярно получал активные метаболиты витамина D (альфакальцидол по 4 мкг в неделю).

В 2008 г. была проведена аллотрансплантация трупной почки с острым отторжением.

С 2009 г. наблюдалась тенденция к повышению уровня фосфорно-кальциевого произведения.

При обращении проведены лабораторно-инструментальные исследования.

При УЗИ ОЩЖ выявлены признаки гиперплазии четырех ОЩЖ: правой верхней (объем - 1,08 мм³), правой нижней (объем - 0,04 мм³), левой верхней (объем - 0,3 мм³), левой нижней (диаметр - 0,6 см).

При рентгенограмме кистей - признаки обызвествления стенок сосудов III степени и активной резорбции ногтевых фаланг.

При денситометрии (по Z-критерию): снижение МПК в поясничном отделе позвоночника (L₁-L₄) до -1,1 SD, в проксимальном отделе бедренной кости (total hip) - до -2,2 SD, в шейке бедренной кости (neck) - до -2,0 SD, в лучевой кости (radius 33%) - до -4,0 SD.

При лабораторном исследовании: кальций общий - 2,53 ммоль/л, фосфор - 2,1 ммоль/л, альбумин - 42 г/л, фосфорно-кальциевое произведение - 5,31 ммоль²/л², иПТГ - 816,1 пг/мл, ЩФ - 496 МЕ/л, остеокальцин - более 300 нг/мл, СТх - 3,1 нг/мл, 25(ОН)D - 7,9 нг/мл, ТТГ - 2,1 мЕД/л, гемоглобин - 90-105 г/л (на фоне терапии эритропо-этином).

Поставлен клинический диагноз: «Минерально-костные нарушения при ХБП V стадии в исходе амилоидоза почек (программный гемодиализ с 2006 г., состояние после трансплантации почки и острого отторжения трансплантата от 2008 г.): ВГПТ с гиперплазией

четырёх ОЩЖ, гиперфосфатемия, дефицит витамина D, сниженная МПК смешанного генеза (ХБП, гиперпаратиреоидная) до $-4,0$ SD по Z-кри-терию в лучевой кости, субпериостальная резорбция концевых фаланг кистей, внескелетная кальцификация».

Необходимо отметить, что у пациентов с ХБП 3-5D стадии повышенная ломкость костной ткани обусловлена как снижением минеральной плотности, так и нарушением микроархитектоники кости (в том числе и при нормальной, и при повышенной минеральной плотности). Учитывая эти особенности и патофизиологические различия, использование термина «остеопороз» оправдано только на ранних стадиях ХБП, далее снижение минеральной плотности следует трактовать как минерально-костные нарушения при ХБП со сниженной минеральной плотностью костной ткани.

На основании обследования была рекомендована терапия, направленная:

- 1) на коррекцию ВГПТ - цинакалцет*⁹ по 30 мг/сут;
- 2) уменьшение гиперфосфатемии - строгая гипофосфатная диета (до 800 мг/сут) и удлинение процедуры программного гемодиализа;
- 3) поддержание уровня кальциемии в целевом диапазоне KDOQI (2,13-2,37 ммоль/л) - уменьшение концентрации кальция в диализном растворе до 1,25 ммоль/л.

Ежемесячно контролировали уровень иПТГ, сывороточного кальция, альбумина и фосфора. За период наблюдения:

- доза цинакалцета *⁹ была титрирована до 60 мг/сут;
- после нормализации уровня фосфора к терапии был подключен колекальциферол по 50 000 МЕ в неделю для коррекции дефицита витамина D;
- только после коррекции дефицита витамина D (уровень - 36 нг/мл) и при условии нормокальциемии, нормофосфатемии, также уровне иПТГ выше целевого диапазона по KDOQI (2003) (более 300 пг/мл), в целях коррекции ВГПТ к терапии был добавлен альфакальцидол по 1 мкг 3 раза в неделю.

В течение 6 мес комплексного лечения отмечалась положительная динамика:

- клинически: уменьшение жалоб, исчезновение кожного зуда;
- лабораторно: уменьшение уровня иПТГ на 60,2%, фосфорно-кальциевого произведения - на 22,03% исходных показателей. Уменьшение маркеров костеобразования (ЩФ, остеокальцин) и костной резорбции (СТх), компенсация дефицита витамина D;
- инструментально:
 - при рентгенограмме кистей - уменьшение выраженности обызвествления стенок сосудов до II степени, уменьшение признаков резорбции ногтевых фаланг;
 - при денситометрии (по Z-критерию) - значительная положительная динамика: в L_I-L_{IV} - до +5,4%, в Total hip - до +6,4%, в neck - до +4,9%, в Radius 33% - до +9,3%;
 - при УЗИ ОЩЖ выявлен регресс гиперплазии трех (!) ОЩЖ, но увеличение в объеме правой верхней ОЩЖ до 1,89 мм³ (+75%).

Таким образом, достигнута положительная динамика на фоне комплексной терапии. В целом динамика и уровень снижения лабораторных показателей зависят от формы гиперплазии клеток ОЩЖ (диффузная, диффузно-узловая или узловая). При формировании узловой гиперплазии появляется некая резистентность к медикаментозной терапии. По нашим и литературным данным известно, что препараты витамина D и цинакалцет*⁹ снижают активность и подавляют пролиферацию клеток ОЩЖ, уменьшая гиперплазию и объем желез

при отсутствии узловой трансформации. По данным литературы, на узловую гиперплазию указывают такие суррогатные критерии, как максимальный размер (более 1 см в диаметре) или объем железы (более 0,5 см³) по данным УЗИ.

Данный клинический случай показывает, что ОЩЖ, которые исходно имели объем менее 1 мм³, подверглись регрессу и при контрольном исследовании не выявлялись, а железа с объемом более 1 мм³, наоборот, увеличилась.

27.05.2010 проведена аллотрансплантация трупной почки. Функция трансплантата была первичной, индукционная иммуносупрессивная терапия включала введение базиликсимаба в дозе 40 мг, базисная - ингибитор кальцинейрина (такролимус в начальной дозе 0,13-0,18 мг/кг в сутки, далее под контролем концентрации препарата в плазме), препарат группы микофенолатов (1,0-1,5 г/сут), пред-низолон (30 мг/сут с последующим снижением дозы до поддерживающей - 5-10 мг/сут).

После нормализации фосфорно-кальциевого обмена на фоне консервативной терапии связь с пациентом была потеряна. Повторно обратился уже после трансплантации почки в августе 2010 г. Со слов, цинакалцет^{*9} был отменен сразу после трансплантации, из препаратов, влияющих на фосфорно-кальциевый обмен, получал альфакальцидол по 4 мкг в неделю.

При лабораторном исследовании (11.08.2010): креатинин - 69 мкмоль/л (СКФ - 98 мл/мин/1,73 м²), кальций общий - 3,4 ммоль/л, альбумин - 39 г/л, фосфор - 0,98 ммоль/л, иПТГ - 815 пг/мл, ЩФ - 416 МЕ/мл, 25(ОН)D - 22,7 нг/мл.

При УЗИ ОЩЖ визуализировалась только правая верхняя ОЩЖ, которая увеличилась в объеме до 2,1 мм³.

Поставлен клинический диагноз: «Минерально-костные нарушения при ХБП Т1 в исходе амилоидоза почек (программный гемодиализ с 2006 по 2010 г., состояние после трансплантации почки и острого отторжения трансплантата от 2008 г., состояние после трансплантаций почки от 27.05.2010 г., функция удовлетворительная): третичный персистирующий гиперпаратиреоз с гиперплазией правой верхней ОЩЖ, гиперкальциемия, недостаточность витамина D, остеопороз смешанного генеза (ХБП, гиперпаратиреоидный, стероидный) с потерей МПК до -3,4 SD по Z-критерию в лучевой кости».

Как было сказано выше, успешная трансплантация почки не всегда приводит к нормализации минерально-костных нарушений. У части реципиентов наблюдаются персистенция гиперпаратиреоза или развитие третичного гиперпаратиреоза с гиперкальциемией и гипофосфатемией, частой причиной которого является формирование узловой гиперплазии ОЩЖ. И, безусловно, учитывая объем правой верхней ОЩЖ, необходимо было проведение паратиреоидэктомии с ее удалением до трансплантации почки. До настоящего времени нет четких рекомендаций по ведению пациентов с третичным гиперпаратиреозом после трансплантации почки, однако, как при любом гиперпаратиреозе, показанием к активной терапевтической тактике является стойкая гиперкальциемия.

Были рекомендованы:

- 1) максимальное ограничение продуктов, являющихся источниками кальция;
- 2) правильный питьевой режим;
- 3) отмена альфакальцидола;
- 4) цинакалцет⁴ по 60 мг/сут с титрацией дозы.

На фоне терапии:

- цинакалцетом^{*9} по 60 мг: ПТГ - 576 пг/мл, кальций - 2,9 ммоль/л;
- цинакалцетом^{*9} по 120 мг: ПТГ - 403 пг/мл, кальций - 2,68 ммоль/л;

- цинакалцетом*⁹ по 180 мг: ПТГ-298 пг/мл, кальций - 2,54 ммоль/л;
- цинакалцетом*⁹ по 210 мг: ПТГ-313 пг/мл, кальций - 2,51 ммоль/л;
- цинакалцетом*⁹ по 240 мг: ПТГ-282,4 пг/мл, кальций-2,56 ммоль/л.

Необходимо отметить, что при сохранной функции трансплантата

целевой уровень ПТГ соответствует норме в общей популяции. Главной целью лечения цинакалцетом⁴ является достижение нормализации показателей фосфорно-кальциевого обмена. Снижение концентрации ПТГ коррелирует с концентрацией цинакалцета*⁹. Однако из-за

формирования узловой гиперплазии клеток ОЦЖ и снижения количества и чувствительности кальцийчувствительных рецепторов и рецепторов витамина D ОЦЖ становится резистентной к медикаментозной терапии. При резистентности ОЦЖ паратиреоидэктомия является методом выбора.

11.10.2010 проведена паратиреоидэктомия с удалением правой верхней ОЦЖ.

Для оценки радикальности хирургического вмешательства проводится мониторинг уровня иПТГ во время операции. Данная процедура обычно проводится при лечении ПГПТ, однако, учитывая сходство первичного и третичного гиперпаратиреоза, возможно его использование и при гиперпаратиреозе после трансплантации почки.

После удаления гиперплазированной ОЦЖ (если других гиперплазированных ОЦЖ у пациента нет) уровень иПТГ в крови начинает быстро снижаться.

Если через 10-15 мин после удаления уровень иПТГ снизился в 2 раза или более (по сравнению с максимальным уровнем, зарегистрированным до операции), вероятность наличия у пациента второй гиперфункционирующей ОЦЖ является крайне низкой. Получив данные о быстром снижении уровня иПТГ в крови, хирург может закончить операцию и не проводить ревизию всех ОЦЖ.

Через 15 мин после паратиреоидэктомии было зафиксировано более чем 50% снижение уровня иПТГ, что говорит об адекватной резекции ОЦЖ.

При гистологическом исследовании ОЦЖ - узловая гиперплазия главных клеток.

После паратиреоидэктомии происходит активное восстановление костной ткани с развитием синдрома «голодных костей», при котором наблюдаются повышение уровня ЩФ относительно исходного уровня и выраженная гипокальциемия. Развитие гипокальциемии бывает особенно выраженным у пациентов с тяжелой ренальной гиперпаратиреоидной остеодистрофией.

У пациента послеоперационный период протекал с явлениями выраженной гипокальциемии (клинически и лабораторно), в связи с чем получал большие дозы препаратов кальция карбоната (4 г/сут) и активные метаболиты витамина D (3 мкг/сут) с постепенным уменьшением дозы до полной отмены (в марте 2011 г.) под контролем уровня кальция, иПТГ и ЩФ в крови.

В литературе обсуждается функциональное состояние почечного трансплантата у реципиентов после паратиреоидэктомии. По некото-

рым данным, наблюдается увеличение уровня сывороточного креатинина, по другим - хирургическое вмешательство не влияет на увеличение уровня креатинина и ухудшение функции.

У данного пациента функция трансплантата была стабильной и удовлетворительной, выраженных сдвигов в уровне креатинина выявлено не было.

При лабораторном исследовании (06.04.2011): креатинин - 71 мкмоль/л, кальций общий - 2,21 ммоль/л, альбумин - 43 г/л, фосфор - 1,1 ммоль/л, ЩФ - 131 МЕ/мл, иПТГ - 34 пг/мл, 25(ОН)D - 27,3 нг/мл.

При денситометрии (по Z-критерию) снижение МПК в L₁-L_{IV} - до -1,0 SD, в Total hip - до -2,2 SD, в neck - до -2,0 SD, в Radius 33% - до -3,2 SD.

Поставлен клинический диагноз: «Минерально-костные нарушения при ХБП T1 в исходе амилоидоза почек (программный гемодиализ 2006-2010 гг., состояние после трансплантации почки и острого отторжения трансплантата от 2008 г., состояние после трансплантации почки от 27.05.2010, функция удовлетворительная): состояние после удаления правой верхней ОЦЖ по поводу персистирующего третичного гиперпаратиреоза, недостаточность витамина D, остеопороз смешанного генеза (ХБП, гиперпаратиреоидный, стероидный) с потерей МПК до -3,2 SD по Z-критерию в лучевой кости».

Согласно клиническим рекомендациям по минерально-костным нарушениям при ХБП, при сохранной функции трансплантата желательно начать лечение остеопороза в течение первых 12 мес после трансплантации почки. Терапию осуществляют, как в общей популяции, в зависимости от стадии ХБП.

Следовательно, были начаты коррекция недостаточности витамина D и антиостеопоротическая терапия (таблетированный препарат из группы бисфосфонатов - алендронат). За период наблюдения показатели фосфорно-кальциевого обмена (по показателям крови и суточной мочи), функция трансплантата были в пределах нормы.

При денситометрии в 2012, 2013, 2014 гг. наблюдалась положительная динамика. По данным денситометрии 2014 г., отсутствовало снижение МПК в поясничной области позвоночника, шейке и проксимальном отделе бедренной кости; снижение МПК было только в лучевой кости на уровне начальной остеопении. В связи с этим было принято решение устроить «лекарственные каникулы» с оценкой МПК через 1 год.

Пациент получал только [колекальциферол](#) по 10 000 МЕ в неделю. При обращении в июле 2016 г. выявлено повышение уровня иПТГ

до 71 пг/мл, недостаточность витамина D (21,4 нг/мл) при нормальных значениях кальция, фосфора крови и мочи, сывороточный креатинин - 98 мкмоль/л.

При денситометрии (по Z-критерию) снижения МПК в L₁-L_{IV} не выявлено, в Total hip - до -1,8 SD, в neck - до -1,7 SD, в Radius 33% - до -1,6 SD.

На основании обследования рекомендованы терапия препаратами витамина D (неактивная и активная формы) и динамическое наблюдение за показателями минерально-костного обмена.

Заключение

Вышеописанный клинический случай наглядно демонстрирует сложность ведения пациентов с различными формами гиперпаратиреоза на фоне ХБП. При наличии ВГПТ на диализной стадии комплексная терапия препаратами витамина D и кальцимитетиками показала значительную положительную динамику с нормализацией показателей фосфорно-кальциевого обмена, улучшением течения гиперпаратиреоидной почечной остеодистрофии с восстановлением МПК и уменьшением маркеров костного метаболизма, также был выявлен регресс гиперплазии/гипертрофии клеток трех ОЦЖ. Однако при узловой гиперплазии клеток ОЦЖ даже успешно проведенная трансплантация почки не приводит к нормализации фосфорно-кальциевого обмена и наблюдается персистенция гиперпаратиреоза.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.

Список литературы

1. Masanori Abe, Kazuyoshi Okada, Masayoshi Soma. Mineral metabolic abnormalities and mortality in dialysis patients // *Nutrients*. 2013. Vol. 5, N 3. P. 1002-1023. doi: 10.3390/nu5031002.
2. Goodman W.G., Quarles L.D. Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: lessons from molecular genetics // *Kidney Int*. 2008. Vol. 74, N 3. P. 276-288. doi: 10.1038/sj.ki.5002287.
3. Chertow G.M., Dillon M., Burke S.K., Steg M. et al. A randomized trial of sevelamer hydrochloride (RenaGel) with and without supplemental calcium. Strategies for the control of hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in hemodialysis patients // *Clin. Nephrol*. 1999. Vol. 51, N 1. P. 18-26.
4. Chertow G.M., Lu Z.J., Xu X., Knight T.G. et al. Self-reported symptoms in patients on hemodialysis with moderate to severe secondary hyperparathyroidism receiving combined therapy with cinacalcet and low-dose vitamin D sterols // *Hemodial. Int*. 2012. Vol. 16, N2. P. 188-197. doi: 10.1111/j.1542-4758.2011.00642.x.
5. Block G.A., Martin K.J., de Francisco A.L., Turner S.A. et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis // *N. Engl. J. Med*. 2004. Vol. 350, N 15. P. 1516-1525. doi: 10.1056/NEJMoa031633.
6. Bleskestad I.H., Bergrem H., Leivestad T. Goransson L. Intact parathyroid hormone levels in renal transplant patients with normal transplant function // *Clin. Transplant*. 2011. Vol. 25. P. E566-E570. doi: 10.1111/j.1399-0012.2011.01515.x.
7. Егшатын Л.В., Рожинская Л.Я., Кузнецов Н.С., Ким И.В. и др. Лечение вторичного гиперпаратиреоза, рефрактерного к альфакальцидолу, у пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом // *Эндокринная хир*. 2012. № 2. С. 27-41. doi: 10.14341/2306-3513-2012-2-27-41.
8. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of CKD-MBD (KDIGO) // *Kidney Int*. 2009. Vol. 76, N 113. P. 1-130.
9. Komaba H., Nakanishi S., Fujimori A., Tanaka M. et al. Cinacalcet effectively reduces parathyroid hormone secretion and gland volume regardless of pretreatment gland size in patients with secondary hyperparathyroidism // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2010. Vol. 5, N 12. P. 2305-2314. doi: 10.2215/CJN.02110310.
10. Егшатын Л.В. Эффективность терапевтического и хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом: дис. ... канд. мед. наук. М., 2012.
11. Douthwaite S.A., Young J.E., Pasternak J.D., Yoo J. Surgical management of primary hyperparathyroidism // *J. Clin. Densitom*. 2013. Vol. 16, N 1. P. 48-53.
12. Lambert L.A., Shapiro S.E., Lee J.E., Perrier N.D. et al. Surgical treatment of hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 // *Arch. Surg*. 2005. Vol. 140. P. 374-382.
13. Lee P.P., Schiffmann L., Offermann G. Effects of parathyroidectomy on renal allograft survival // *Kidney Blood Press. Res*. 2004. Vol. 27. P. 191-196.
14. Schlosser K., Rothmund M., Maschuw K. Graf-dependent renal hyperparathyroidism despite successful kidney transplantation // *World J. Surg*. 2008. Vol. 32. P. 557-565.

15. Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney. Disease (KDOQI 2003) // Am. J. Kidney Dis. 2003. Vol. 42, N 3. P. S12-S143."

КАЛЬЦИФИЦИРУЮЩАЯ УРЕМИЧЕСКАЯ АРТЕРИОЛОПАТИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Л.В. Егшатын

У пациентов с ХБП одним из проявлений внескелетной кальцификации является кальцифицирующая уремическая артериолопатия (КУА). КУА характеризуется появлением мучительно болезненных зон ишемического некроза в результате системной кальцификации кожных артериол, которые чаще развиваются в местах с избыточно развитой ПЖК, таких как живот, ягодицы и бедро.

До настоящего времени механизмы развития КУА активно обсуждаются. При тяжелом течении ВГПТ, назначении больших доз кальций-содержащих фосфатбиндеров, активных метаболитов или аналогов витамина D главная роль в возникновении и прогрессировании внескелетной кальцификации принадлежит гиперкальциемии и гипер-фосфатемии. Однако связать развитие КУА только с ВГПТ неправильно, так как у большинства пациентов с тяжелым течением ВГПТ нет признаков некроза кожи, и наоборот, у многих пациентов с КУА нет ВГПТ, что указывает на важную роль дополнительных факторов, участвующих в патогенезе кальцификации. Активно изучаются ключевые белки, стимулирующие или ингибирующие (фетуин-А и матричный Gla-протеин) кальцификацию сосудов; остеобластоподобные клетки, стимулирующие внескелетную кальцификацию; и т.д.

Дифференциальную диагностику КУА необходимо проводить с ате-росклеротическим поражением; холестериновой эмболией или тромбоэмболией, эндартериитами, некрозом, вызванным варфарином, глюко-кортикоидами, препаратами железа, васкулитами, целлюлитом, нефрогенным системным фиброзом и т.д. При КУА отсутствуют другие характерные для васкулитов симптомы, и в отличие от атеросклеротического поражения нет ослабления или исчезновения пульсации на артериях нижних конечностей.

В диагностике наиболее информативным методом является биопсия кожи, однако ее специфичность и чувствительность не определены, отсутствуют четкие гистологические критерии для постановки диагноза. Биопсия имеет ограниченное применение, учитывая риск изъязвления мест разреза. Кроме биопсии, для постановки диагноза можно использовать данные рентгенограмм, КТ с высокой разрешающей способностью.

В лечении КУА важным является мультиинтервенционный подход:

- хирургическая обработка ран и обезболивание;
- предотвращение травматизации тканей, включая подкожные инъекции;
- терапия кислородом;
- прекращение приема препаратов, которые могут ухудшить течение КУА, - варфарина (при отсутствии противопоказаний к отмене), глюкокортикоидов и препаратов железа;
- увеличение длительности сеанса и частоты проведения гемодиализа;
- при гиперкальциемии - использование диализного раствора с содержанием кальция не более 1,25 ммоль/л;
- терапия натрия тиосульфатом (растворяет соли кальция, включенные в ткань);
- медикаментозная коррекция нарушений фосфорно-кальциевого обмена (при гиперкальциемии и гиперфосфатемии отмена/уменьшение доз препаратов кальция и витамина

D, использование фос-фатбиндеров, не содержащих кальция; при наличии ВГПТ без гипокальциемии - назначение кальцимитетиков);

- паратиреоидэктомия при тяжелом течении ВГПТ и неэффективности медикаментозной терапии, хотя ее преимущество не доказано;
- возможна терапия бисфосфонатами.

В декабре 2013 г. обратилась на консультацию пациентка Г., 64 года, с ХБП V стадии, находящаяся на заместительной почечной терапии (программном гемодиализе).

На момент обращения пациентка жаловалась на мышечную слабость, боли в костях и суставах, кожный зуд, наличие кожных уплотнений, изъязвление кожи и ПЖК в области нижней трети латеральной и задней поверхности левой голени.

В 1995 г. диагностирован хронический гломерулонефрит (смешанный вариант), в 2006 г. перенесла Q-позитивный распространенный передний инфаркт миокарда, а с 2010 г. выявлена пароксизмальная форма фибрилляций предсердий, наблюдается у кардиолога.

В 2010 г. была диагностирована V стадия ХБП и с 11.06.2010 начата заместительная почечная терапия программным гемодиализом.

Минеральные и костные нарушения при ХБП - ВГПТ с гиперкальциемией и гиперфосфатемией (без приема препаратов витамина D и кальция), диагностирован в 2008 г.

На фоне выраженной декомпенсации фосфорно-кальциевого обмена (иПТГ - 2529-2158 пг/мл, общий кальций - 2,69-2,73 ммоль/л, фосфор - 2,42-2,46 ммоль/л, фосфорно-кальциевое произведение - 6,49-6,5 ммоль/л²) в июне 2013 г. появилось изъязвление кожи и ПЖК в области нижней 2/3 латеральной поверхности левой голени. Диагностирована КУА (рис. 8.11).

В связи с тяжелым проявлением внескелетной кальцификации в июле 2013 г. впервые пациентке был рекомендован препарат из группы кальцимитетиков - цинакалцет*⁹ по 30 мг/сут. На фоне приема цинакалцета*⁹ наблюдалась положительная клиническая динамика - уменьшение выраженности кожного зуда, подкожных уплотнений (кальцификатов), болей в суставах и лабораторная динамика - нормализация уровня общего кальция с тенденцией к гипокальциемии. К терапии был добавлен препарат кальция (эквивалентно элементарному кальцию - 1000 мг/сут), увеличена концентрация кальция в диализном растворе до 1,75 ммоль/л. На этом фоне уровень ПТГ -



Рис. 8.11. Кальцифицирующая уремическая артериолопатия нижней трети латеральной поверхности левой голени



Рис. 8.12. Кальцифицирующая уремическая артериолопатия нижней трети задней поверхности левой голени

1042,5-944,5 пг/мл, общего кальция - 2,46-2,3 ммоль/л, фосфора - 1,91-2,3 ммоль/л, фосфорно-кальциевого произведения - 4,694,9 ммоль/л². Пациентка периодически наблюдается у ангиохирурга, проводится обработка раны.

В декабре 2013 г. КУА была выявлена в области нижней трети задней поверхности левой голени (рис. 8.12).

Проведены лабораторно-инструментальные исследования:

- эхокардиография - выявлены дилатация полостей сердца с выраженным нарушением сократимости миокарда левого желудочка, нарушение сократимости миокарда правого желудочка, недостаточность митрального клапана на фоне выраженного кальциноза, недостаточность трикуспидального клапана, легочная гипертензия, кальциноз аортального клапана с регургитацией, атеросклероз аорты;
- УЗИ щитовидной железы и ОЩЖ - диагностирован многоузловой зоб, признаки гиперплазии правой нижней, левой нижней и верхней ОЩЖ;
- рентгенограмма стоп - выявлено обызвествление стенок сосудов IV степени;
- денситометрия (по Т-критерию) - отсутствовало снижение МПК в поясничном отделе позвоночника (L_1-L_{IV} - - 0,4 SD) и в проксимальном отделе бедренной кости (Total hip - - 0,6 SD); в шейке бедренной кости (neck) была диагностирована остеопения со снижением минеральной плотности до -1,2 SD;
- лабораторное исследование: кальций общий - 2,43 ммоль/л, фосфор - 2,19 ммоль/л, альбумин - 41 г/л, фосфорно-кальциевое произведение - 5,32 ммоль/л², общий холестерин - 3,2 ммоль/л, иПТГ - 2586 пг/мл, ТТГ - 1,38 мЕД/л, гемоглобин - 85-100 г/л (на фоне терапии эритропоэтином).

Поставлен клинический диагноз: «Минерально-костные нарушения при ХБП V стадии в исходе хронического гломерулонефрита (программный гемодиализ с 11.06.2010): ВГПТ тяжелого течения с гиперплазией трех ОЩЖ, гиперфосфатемия, кальцификация мягких тканей, КУА нижней трети левой голени. Многоузловой эутиреоидный зоб I степени. АГ. Ишемическая болезнь сердца. Перенесенный Q-позитивный распространенный передний инфаркт миокарда от 07.03.2006, стадия рубцевания. Снижение глобальной сократимости левого желудочка. Стенокардия напряжения II функционального класса. Хроническая сердечная недостаточность 2А, III функционального класса. Нефрогенная анемия, медикаментозная субкомпенсация».

Учитывая тяжесть течения ВГПТ, наличие трех гиперплазированных ОЩЖ, КУА, рекомендовано проведение тотальной паратиреоидэктомии, однако кардиолог по соматическому (кардиальному) статусу считал проведение операции противопоказанным. В связи с этим пациентке рекомендованы наблюдение у ангиохирурга с обработкой ран и консервативная терапия, которая была направлена:

- 1) на коррекцию ВГПТ - цинакалцет*⁹ по 30 мг/сут;
- 2) уменьшение гиперфосфатемии - строгая гипофосфатная диета (до 1000 мг/сут), севеламера гидрохлорид*⁹ по 800 мг 3 раза в сутки, удлинение процедуры программного гемодиализа;
- 3) поддержание уровня кальциемии в целевом диапазоне KDOQI (2,13-2,37 ммоль/л) - отмена препаратов кальция, уменьшение концентрации кальция в диализном растворе до 1,25 ммоль/л;
- 4) уменьшение выраженности признаков внескелетной кальцификации:
 - фитоменадион по 0,01 г 3 раза в сутки, поскольку вызванная приемом варфарина недостаточность витамина К приводит к инактивации матриксного Gla-протеина - основного ингибитора кальцификации сосудистой стенки;
 - натрия тиосульфат 30% по 8 ампул 3 раза в неделю в течение последнего часа сеанса программного гемодиализа.

При повторной консультации в марте 2014 г. выяснилось, что пациенткой были соблюдены все рекомендации, кроме приема фитоменадиона, лечение препаратом натрия тиосульфатом проводилось в течение 1 мес.



Рис. 8.13. Динамика кальцифицирующей уремической артериолопатии нижней 2/3 латеральной и задней поверхности левой голени через 3 мес комплексной терапии

При гормонально-биохимическом анализе крови (14.03.2014): альбумин - 45 г/л, кальций общий - 2,14 ммоль/л, фосфор - 2,13 ммоль/л, фосфорно-кальциевое произведение - 4,55 ммоль/л², общий холестерин - 3,5 ммоль/л, иПТГ - 2086 пг/мл.

Несмотря на наличие гиперфосфатемии и высокий уровень иПТГ, за 3 мес комплексного подхода и терапии отмечалась значительная объективная положительная динамика - уменьшение выраженности признаков КУА (рис. 8.13).

После повторной консультации, несмотря на высокий уровень иПТГ, доза цинакальцета*⁹ не была увеличена из-за низконормального уровня скорректированного на альбумин кальция в крови. Учитывая сохраняющуюся выраженную гиперфосфатемию, было рекомендовано увеличение суточной дозы севеламера гидрохлорида*⁹ до 6 капсул в сутки, а также короткий курс (однократно в течение 1 мес) приема препаратов, содержащих гель гидроксида алюминия и гидроксида магния. В настоящее время фосфатбиндеры, содержащие алюминий, можно назначать в виде коротких курсов для коррекции уровня фосфора в крови, не опасаясь алюминиевой интоксикации. Также были рекомендованы продолжение терапии натрия тиосульфатом и программный гемодиализ по схеме.



Рис. 8.14. Динамика кальцифицирующей уремической артериолопатии нижней 2/3 латеральной и задней поверхности левой голени через 6 мес комплексной терапии

Еще через 3 мес (июнь 2014) констатировано заживление раны нижней 2/3 латеральной и уменьшение раны задней поверхности левой голени (рис. 8.14).

В связи с этим рекомендовано продолжение терапии по назначенной схеме до полного заживления раны задней поверхности левой голени.

Полное заживление ран было констатировано в ноябре 2014 г.

Таким образом, за 11 мес мультиинтервенционного подхода к проблеме зафиксировано полное исчезновение признаков КУА.

После заживления ран пациентка за консультацией не обращалась.

Повторно обратилась в июле 2016 г. с жалобами на множественные изъязвления кожи и ПЖК в области правой голени. Со слов, после заживления ран в 2014 г. только весной 2016 г. начали появляться «пятна» на обеих ногах, а в мае образовалась первая рана на голени правой ноги, а в июле с высокой скоростью еще два небольших «пятна» начали перерастать в раны.

С 2014 по 2016 г. соблюдала гипофосфатную диету, принимала ци-накалцет*⁹ по 30 мг/сут, севеламера гидрохлорид*⁹ по 800 мг 2 капсулы однократно в сутки. До октября 2015 г. использовала диализный раствор с концентрацией кальция 1,25 ммоль/л, однако по техническим причинам с октября 2015 г. по март 2016 г. - 1,5 ммоль/л, с апреля 2016 г. по настоящее время - 1,25 ммоль/л.

Гормонально-биохимический анализ крови (2016):

- фосфор: март - 2,66, май - 2,31, июнь - 2,15, июль - 2,16 ммоль/л;
- кальций общий: март - 2,56, май - 2,44, июнь - 2,39, июль - 2,51 ммоль/л;
- фосфорно-кальциевое произведение: март - 6,8, май - 5,63, июнь - 5,13, июль - 5,42 ммоль/л²;
- ПТГ: март - 3241,2, июль - более 3482 пг/мл.

Необходимо отметить, что ведение пациентов с КУА является сложной клинической задачей. Важны как своевременная диагностика, так и правильное ведение пациентов с нарушениями фосфорно-кальциевого обмена для предотвращения рецидива. У данной больной показатели лабораторного анализа указывают на неадекватность медикаментозной терапии в период ремиссии КУА, что и стало результатом рецидива:

- неправильные прием и доза фосфатбиндера;
- маленькая доза цинакалцета*⁹;
- увеличение концентрации кальция в диализном растворе с октября 2015 г. по апрель 2016 г.;
- отсутствие препарата натрия тиосульфата при первых признаках КУА.

Учитывая вышесказанное, рекомендованы наблюдение у ангиохи-рурга с обработкой ран, соблюдение строгой гипофосфатной диеты и консервативная терапия:

- 1) цинакалцет*⁹ по 60 мг/сут;
- 2) севеламера гидрохлорид⁴ в дозе 800 мг по 2 капсулы 3 раза в сутки во время еды;
- 3) натрия тиосульфат 30% (3 г/10 мл) - 8 ампул препарата внутривенно медленно (в течение 30-60 мин) 3 раза в неделю в течение последнего часа сеанса гемодиализа;
- 4) концентрация кальция в диализном растворе - 1,25 ммоль/л. На фоне измененной терапии выявлены уменьшение уровня фосфора, а также гипокальциемия.

Гормонально-биохимический анализ крови:

- фосфор: август - 1,67, сентябрь - 1,39 ммоль/л;
- кальций общий: август - 1,93, сентябрь - 1,84 ммоль/л;
- фосфорно-кальциевое произведение: март-август - 3,22, сентябрь - 2,55 ммоль/л².

Несмотря на наличие гипокальциемии, доза цинакалцета*⁹ не была уменьшена. Поскольку литературные данные указывают на устойчи-

вую тенденцию к меньшему развитию кальциноза сосудов и клапанов сердца при сочетании цинакалцета*⁹ с маленькими дозами препаратов витамина D, к терапии был добавлен препарат из аналогов витамина D - альфакальцидол по 0,5 мкг через 1 день.

На фоне коррекции терапии выявлены незначительное уменьшение выраженности признаков внескелетной кальцификации, нормализация уровня кальция в крови без выраженной гиперфосфатемии (октябрь 2016 г.): кальций общий - 2,21 ммоль/л, фосфор - 1,66 ммоль/л, фосфорно-кальциевое произведение - 3,7 ммоль/л², ПТГ - 3238,8 пг/мл.

Рекомендовано продолжить терапию под контролем показателей фосфорно-кальциевого обмена до полного заживления ран.

Заключение

Вышеописанный клинический случай наглядно демонстрирует тяжесть течения ВГПТ при отсутствии своевременной диагностики и коррекции нарушений фосфорно-кальциевого обмена. Неотложной целью терапии является устранение гиперкальциемии и гиперфосфатемии. Однако данной пациентке после диагностики КУА по месту жительства в целях профилактики гипокальциемии на фоне приема каль-цимиметика были рекомендованы препараты кальция и увеличена концентрация кальция в диализном растворе. При наличии выраженной гиперфосфатемии эти меры привели к усилению внескелетной кальцификации и увеличению риска развития других некротических поражений кожи.

При обращении к нам объем КУА, выраженность ВГПТ, невозможность проведения паратиреоидэктомии по кардиальному статусу делали прогноз достаточно серьезным. Несмотря на широкий современный арсенал лекарственных средств (кальцимиметики, неабсорбирующие кальций и не содержащие алюминий фосфатбиндеры), лечение ВГПТ тяжелого течения, особенно при наличии КУА, представляет собой сложную клиническую задачу. На основании данных зарубежной литературы, несмотря на небольшое количество исследований, к терапии был подключен препарат, растворяющий соли кальция, включенные

в ткань, - натрия тиосульфат. На фоне многокомпонентной терапии и комплексного подхода к проблеме был получен положительный эффект. Однако в период ремиссии КУА неправильное ведение по месту жительства и наличие гиперкальциемии и гиперфосфатемии стали причиной рецидива.

Список литературы

1. Peter W., Edward J. et al. Calciphylaxis (calcific uremic arteriopathy). Literature review // UpToDate. 2013. Vol. 7, N 2. P. 2-6.
2. Janigan D.T., Hirsch D.J., Klassen G.A. et al. Calcified subcutaneous arterioles with infarcts of the subcutis and skin («calciphylaxis») in chronic renal failure // Am. J. Kidney Dis. 2000. Vol. 35. P. 588.
3. El-Abbadi M., Giachelli C.M. Mechanisms of vascular calcification // Adv. Chronic Kidney Dis. 2007. Vol. 14. P. 54-66.
4. Hayashi M., Takamatsu I., Kanno Y. et al. A case-control study of calciphylaxis in Japanese end-stage renal disease patients // Nephrol. Dial. Transplant. 2012. Vol. 27. P. 1580.
5. Giachelli C.M., Speer M.Y., Li X. et al. Regulation of vascular calcification: roles of phosphate and osteopontin // Circ. Res. 2005. Vol. 96. P. 717-722.
6. Fischer A.H., Morris D.J. Pathogenesis of calciphylaxis: study of three cases with literature review // Hum. Pathol. 1995. Vol. 26. P. 1055.
7. Fine A., Zacharias J. Calciphylaxis is usually non-ulcerating: risk factors, outcome and therapy // Kidney Int. 2002. Vol. 61. P. 2210.
8. Arch-Ferrer J.E., Beenken S.W., Rue L.W. et al. Therapy for calciphylaxis: an outcome analysis // Surgery. 2003. Vol. 134. P. 941.
9. Giroto J.A., Harmon J.W., Ratner L.E. et al. Parathyroidectomy promotes wound healing and prolongs survival in patients with calciphylaxis from secondary hyperparathyroidism // Surgery. 2001. Vol. 130. P. 645.
10. Baldwin C., Farah M., Leung M. et al. Multi-intervention management of calciphylaxis: a report of 7 cases // Am. J. Kidney Dis. 2011. Vol. 58. P. 988.
11. Block G.A. Prevalence and clinical consequences of elevated Ca x P product in hemodialysis patients // Clin. Nephrol. 2000. Vol. 54. P. 318.
12. Brandenburg V.M., Kramann R., Specht P. et al. Calciphylaxis in CKD and beyond // Nephrol. Dial. Transplant. 2012. Vol. 27. P. 1314-1318.
13. Torregrosa J., Duran C., Barros X. et al. Successful treatment of calcific uraemic arteriopathy with bisphosphonates // Nefrologia. 2012. Vol. 32. P. 329-334.
14. Nigwekar S.U., Brunelli S.M., Meade D. et al. Sodium thiosulfate therapy for calcific uremic arteriopathy // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2013. Vol. 8. P. 1162.
15. Raggi P., Chertow G., Torres U. et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis // Nephrol. Dial. Transplant. 2011. Vol. 26, N 4. P. 1327-1339.
16. Robinson M.R., Augustine J.J., Korman N.J. Cinacalcet for the treatment of calciphylaxis // Arch. Dermatol. 2007. Vol. 143. P. 152.

17. Егшатын Л.В., Рожинская Л.Я. Кальцифицирующая уремиическая артерио-лопатия (кальцифилаксия): обзор литературы и собственное наблюдение // Нефрология и гемодиализ. 2015. Т. 17, № 4. С. 478-485.

Парсабив (Этелкальцетид)

Парсабив (Этелкальцетид) - кальцимиметик нового поколения, позволяющий перевести контроль над заболеванием на принципиально новый уровень за счет превосходящей эффективности и лучшей приверженности к лечению у пациентов на гемодиализе [1].

Парсабив (Этелкальцетид) - первый и единственный каль-цимиметик для внутривенного введения. Одновременно снижает все лабораторные показатели ВГПТ. Прямое в/в введение, индивидуальный подбор дозы, гибкая схема коррекции дозы позволяют легко корректировать лечение. Парсабив позволяет значительно большему количеству пациентов достичь целевых значений лабораторных показателей ПТГ. 75% пациентов, получавших Парсабив, достигли снижения среднего уровня ПТГ более чем на 30% [1, 2].

Парсабив превосходит препарат цинакальцет в снижении уровня ПТГ. В прямом сравнительном исследовании снижение уровня иПТГ на >30% или >50% в группе, получавшей Парсабив, было достигнуто у большего количества пациентов, чем в группе, получавшей цинакальцет [1, 3].

Лечение препаратом Парсабив в начальной дозе 5 мг можно безопасно начинать после 7-дневного периода отмены цина-кальцета [1].

1. Parsabiv (etelcalcetide) summary of product characteristics, Amgen.
2. Block GA, Bushinsky DA, Cunningham J, et al. Effect of etel-calcetide vs placebo on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: two randomized clinical trials. JAMA. 2017; 317: 146-155.
3. Block GA, Bushinsky DA, Cheng S, et al. Effect of etelcalcetide vs cinacalcet on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: a randomized clinical trial. JAMA. 2017; 317: 156-164.

RU-P-416-0118-060086

На правах рекламы

НАРУШЕНИЕ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТА С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Н.Г. Мокрышева, А.Ю. Токмакова, И.А. Воронкова, Л.Я. Рожинская, А.И. Бухман, Н.С. Кузнецов, А.В. Ильин

ПГПТ характеризуется различными специфическими и неспецифическими нарушениями, обусловленными патологическим действием повышенного уровня ПТГ и гиперкальциемии. Поражение почек встречается в 30-40% случаев и может проявляться нарушением фильтрационной и концентрационной функций почек с формированием нефролитиаза, нефрокальциноза, возникновением в ряде случаев полиурии и полидипсии. Как показывают некоторые исследования, у пациентов с ПГПТ нередко наблюдается нарушение пуринового обмена.

В последние годы увеличилось выявление мягких форм ПГПТ и обсуждается возможность их консервативного ведения, поэтому важно своевременно диагностировать метаболические нарушения (как сопутствующие первичные, так и вторичные на фоне ПГПТ), способные привести к развитию серьезных осложнений.

Как известно, основной причиной возникновения подагры служит гиперурикемия. Выделяют несколько патогенетических типов гиперурикемии. Первичная гиперурикемия - наиболее частая причина первичной подагры. Это конституциональный диспуринизм, то есть семейно-генетическая аномалия пуринового обмена, детерминированная несколькими генами. Причиной первичной гиперурикемии служит увеличение синтеза эндогенных пуринов - так называемый метаболический тип гиперурикемии, характеризующийся высокой урикозурией и повышенным клиренсом мочевой кислоты (наиболее частая форма). Вторичная гиперурикемия - нарушение выведения мочевой кислоты почками (почечный тип гиперурикемии), обусловленное низким клиренсом мочевой кислоты. Одной из причин вторичной гиперурикемии является ПГПТ.

Механизм вторичных нарушений пуринового обмена на фоне ПГПТ заключается в снижении чувствительности почечных канальцев к антидиуретическому гормону, в снижении СКФ, которая вследствие недостаточной перфузии капиллярной сети вызывает сокращение канальцевой секреции урата. Еще больший вклад в гиперурикемию вносит дисфункция постсекреторной реабсорбции урата. По данным ряда авторов, гиперурикемия у пациентов с ПГПТ коррелирует со степенью гиперкальциемии, но не со степенью повышения ПТГ. Прямое действие ПГПТ на уровень уратов подтверждается достоверным снижением уровня мочевой кислоты уже через неделю после парааденомэктомии. Также не исключена

значимая роль повышения уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в развитии гиперурикемии при ПГПТ. М. Yoneda и соавт., изучая группу пациентов с идиопатическим гипопаратиреозом, обратили внимание, что после четырехчасовой инфузии кальция сывороточный уровень мочевой кислоты и ее экскреция не изменились, однако лечение активными метаболитами витамина D в целях нормализации уровня кальция вызвало значительное увеличение содержания мочевой кислоты в сыворотке крови.

Клинически нарушение пуринового обмена может приводить к формированию пяти основных проявлений, возникающих изолированно или в комбинации, повышению концентрации солей мочевой кислоты, возникновению подагрических узлов, отложению монокристаллов уратмогидрата, заболеванию почек с вовлечением интерстициальной ткани и кровеносных сосудов, мочекишечного нефролитиаза. Вероятность развития клинической симптоматики прямо пропорциональна уровню мочевой кислоты в плазме. Истинная подагра развивается только у 5% пациентов с гиперурикемией. Риск развития симптомов подагры резко возрастает при достижении уровня мочевой кислоты 540 мкмоль/л и связан с провоцирующими факторами (такими как переохлаждение, травмы, стресс, инфекционные заболевания и т.д.).

Наиболее яркие проявления подагры при ПГПТ в большинстве случаев обусловлены сочетанным первичным и вторичным нарушением пуринового обмена. В то же время гранулематозное воспаление в подагрических тофусах увеличивает гиперкальциемию, вызванную повышенной секрецией ПТГ, вследствие увеличения аденозинтрифосфатнезависимой экстраренальной продукции кальцитриола из кальцидиола в результате активации моноклональных клеток в пределах гранулемы, что приводит к усилению всасывания кальция из кишечника и в меньшей степени опосредованно увеличивает резорбцию костной ткани. Это, в свою очередь, может увеличивать риск развития псевдоподагры, усиливая артропатию.

Причиной формирования псевдоподагры является отложение пирофосфата кальция в суставах на фоне длительной гиперкальциемии. При этом в большинстве случаев поражаются коленные суставы. Риск развития псевдоподагры наиболее высок в старших возрастных группах. Так, Т. Yashiro и соавт. обследовали 132 пациента с ПГПТ, хондрокальциноз был найден у восьми пациентов (6,1%), каждому из которых было более 50 лет. Основным диагностическим критерием псевдоподагры являются определение кристаллов кальция пирофосфатдигидрата (со слабоположительным двойным лучепреломлением) в синовиальной жидкости и обнаружение хондрокальциноза на рентгенограмме

сустава. Кристаллы образуются в хрящевой ткани и выделяются в полость сустава, где фагоцитируются нейтрофилами и вызывают воспалительную реакцию, приводя в 25% случаев к острому приступу псевдоподагры. Клинически пациентов беспокоят повышение температуры тела, артралгия, гиперемия и отек в области сустава. Послеоперационные приступы возникают обычно на 2-й день после паратиреоидэктомии и связаны с резкой послеоперационной гипокальциемией на фоне развития синдрома «голодных костей».

Все это важно учитывать у пациентов при сочетании ППТ и первичной подагры и проводить своевременную профилактику тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде.

Длительно текущий и плохо контролируемый СД вносит свой вклад в развитие костных нарушений. В литературе описано повышение уровня ПТГ у лиц с нарушением углеводного обмена, особенно с СД 1-го типа, и установлена положительная корреляция между выраженностью гиперпаратиреоза и степенью компенсации углеводного обмена. Сообщается и о функциональном гиперпаратиреозе в этой группе больных, который может быть связан с гипомagneмией, развивающейся вследствие уменьшения реабсорбции магния в почках.

Рассмотренный ниже клинический случай является наглядной иллюстрацией тяжести осложнений длительных сочетанных метаболических нарушений, сложности диагностики и лечения и необходимости своевременного их выявления.

Пациент Д., 70 лет, житель г. Москвы, обратился в отделение диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с жалобами на изъязвления на стопах, причиняющие боль при ходьбе, на плотное образование диаметром 7 см на левом локтевом суставе, на боли в области тофусов стоп.

При активном расспросе больного выяснилось, что в 1990 г. он впервые заметил припухлость первого плюснефалангового сустава стопы и боли в этой области. За медицинской помощью не обращался. За период до 2008 г. отметил несколько приступов резкой боли, сопровождавшейся отеком и гиперемией сустава и повышением температуры тела до 38 °С. Приступы проходили самостоятельно в течение 2 нед. В 2007 г. появились узелки на пятках диаметром до 1 см, плотной консистенции, на которых в 2008 г. возникли изъязвления. Диагностирована подагра, начато лечение нимесулидом без видимого эффекта и контроля.

В 2003 г. была впервые зафиксирована гипергликемия, диагностирован СД 2-го типа и назначена пероральная сахаропонижающая тера-

пия препаратами сульфонилмочевины. Контроль гликемии нерегулярный, компенсации углеводного обмена достигнуто не было. Раневые дефекты на плантарных поверхностях стоп развились в течение 1 года до обращения в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Пациент обращался за помощью к эндокринологу и хирургу по месту жительства. Проводилось местное лечение мазевыми повязками, затем было предложено оперативное вмешательство (со слов пациента, резекция краевой зоны пяточных костей). Последнее послужило поводом для обращения больного в отделение терапевтических и хирургических методов лечения диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».

В 2003 г. - оперативное лечение низкодифференцированного рака предстательной железы (Т₃N₀M₀) с последующей лучевой (два курса) и химиотерапией (пять курсов в 2005 г.).

В ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» при выполнении планового биохимического анализа крови впервые зафиксировано повышение уровня кальция, в связи с чем было рекомендовано дообследование. При обследовании: ПТГ - 710 пг/мл, при УЗИ ОЩЖ - эхографические признаки аденомы правой нижней ОЩЖ, что было подтверждено при скинтиграфии с технетрилом. При осмотре: рост - 180 см, масса тела - 96 кг, ИМТ - 29,6 кг/м². Состояние средней тяжести. Грудная клетка - ки-фотическая. Снижение роста на 8 см исходного. Частота дыхательных движений - 16 в минуту. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Патологической

пульсации сосудов нет. Область сердца визуальна не изменена. Границы относительной сердечной тупости - в пределах нормы. Тоны сердца приглушены. АД - 140/100 мм рт.ст. Пульс - 68 в минуту, неритмичный, умеренного напряжения и наполнения. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Дизурических явлений нет. Область почек визуальна не изменена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Щитовидная железа при пальпации не увеличена, мягкоэластической консистенции. Глазные симптомы отрицательны. *Status localis*: в пяточной области правой и левой стопы имеются множественные тофусы с язвенными дефектами округлой формы, с неровными краями. Кожа вокруг язвенных дефектов гиперемирована, умеренно отечна, холодная на ощупь. Отделяемое из язвенных дефектов - белесоватая масса. В области плюснефалангового сустава правой и левой кисти тофусы диаметром до 1 см. Множественные мелкие тофусы межфаланговых суставов указательных пальцев рук. Над левым локтевым суставом - объемное образование костной плотности, диаметром около 7 см.

При лабораторных и инструментальных исследованиях: ПТГ выше нормы более чем в 12 раз - 789,6 пг/мл (норма - 15-65 пг/мл). Гипер-

кальциемия: кальций общий - до 3,07 ммоль/л (норма - 2,15-2,55 ммоль/л), кальций ионизированный - до 1,34 ммоль/л (норма - 1,03-1,29 ммоль/л). Уровень фосфора - в пределах референсных значений (1,30 ммоль/л при норме 0,87-1,45 ммоль/л). Выраженное повышение показателей костного метаболизма: β -cross-laps (С-концевой телопептид коллагена 1-го типа) - 1,54 нг/мл (норма - 0,01-0,70 нг/мл), остеокальцин - 144,2 нг/мл (норма - 11-43 нг/мл). Снижение содержания 25(ОН)D до 8,7 нг/мл (норма - 15-80 нг/мл). Гиперурикемия - до 860,9 мкмоль/л (норма - 202-420 мкмоль/л), гликемия натощак - 5,0 ммоль/л (норма - 3,3-6,4 ммоль/л), однако гликированный гемоглобин - 9,1%. Креатинин - 259 мкмоль/л (норма - 62-106 мкмоль/л), СКФ по MDRD - 21 мл/мин/1,73 м², микроальбуминурия - 0,62 г/сут (норма - 0,03-0,14 г/сут), ТТГ - 3,12 мЕД/л (норма - 0,25-3,50 мЕД/л), свободный Т₄ - 15,4 пмоль/л (норма - 9-20 пмоль/л).

При повторном УЗИ щитовидной железы и ОЩЖ выявлены аденома правой нижней ОЩЖ размерами 1,9×1,6×1,0 см и фокальные изменения в обеих долях щитовидной железы.

При УЗИ почек нефролитиаза выявлено не было, однако имелись эхографические признаки диффузных изменений паренхимы обеих почек, синусовых кист левой почки. На рентгенограммах выявлен признак гиперпаратиреоидной остеоидистрофии - выраженный остеопороз позвоночника с компрессией многих грудных позвонков (Th_{IX}-Th_{XI}, Th_{VI}, Th_V). Также наблюдался остеолитический дефект головки V плюсневой кости стопы с захватом участка медиального угла основания базальной фаланги I пальца. Пятнистый остеопороз акромиального конца ключицы. Кистовидная перестройка костей предплюсневых головок II, III плюсневых костей справа, II плюсневой кости слева с деформацией обоих лучезапястных суставов, резорбция апикса шиловидного отростка локтевой кости, суставных поверхностей первого межфалангового сустава. Артроз мелких суставов. Дегенеративно-деструктивные изменения обоих тазобедренных суставов. По результатам рентгеноденситометрии скелета данных о тяжелых костных нарушениях не получено: начальная остеопения в области лучевой кости (Radius total - до -1,8 SD по T-критерию), в поясничном отделе позвоночника уровень T-критерия - +3,3 SD, что объясняется множественной компрессией позвонков, МПК проксимальных отделов бедренной кости - в пределах нормы.

На рентгенограммах костей скелета в разных областях выявлены тофусы, характерные для подагры. На рентгенограмме левого локтевого

сустава в мягких тканях выявляются участки обызвествления округлой формы (*bursitis calcarea*).

При эзофагогастродуоденоскопии выявлены хронический эрозивный гастрит (вероятно, смешанного генеза), гастропатия на фоне длительного приема нестероидных противовоспалительных препаратов. По результатам колоноскопии - хронический комбинированный геморрой, подострая стадия. При ЭКГ и эхокардиографии наблюдалось мерцание предсердий, переходящее в трепетание, признаки электро-литно-метаболических нарушений, выраженная гипертрофия левого желудочка, кальцификация сосудов. При ультразвуковом дуплексном сканировании диагностированы атеросклероз артерий нижних конечностей, стеноз 50% обеих подколенных артерий, стеноз до 50% тиббио-перонеального ствола с обеих сторон, стеноз 80% левой передней большеберцовой артерии в нижней трети. Оклюзия левой медиальной планарной артерии, стеноз 60% левой подколенной артерии. Транску-танная оксиметрия правой нижней конечности - 3 мм рт.ст., левой - 9 мм рт.ст.

Таким образом, на основании проведенного обследования у пациента были выявлены: ПГПТ, костно-висцеральная форма (гиперпара-тиреоидная остеодистрофия с множественными компрессионными переломами тел позвонков, с поражением почек, эрозивный гастрит), аденома правой нижней ОЩЖ, СД 2-го типа, тяжелого течения, ише-мическая болезнь сердца, стенокардия напряжения II функционального класса, с большой вероятностью постинфарктный кардиосклероз, постоянная форма фибрилляции предсердий, гипертоническая болезнь III степени, гипертоническое сердце, недостаточность кровообращения III степени (по NYHA), подагра, нефропатия на стадии хронической почечной недостаточности смешанного генеза (диабетическая нефропатия с минимальной протеинурией, подагрическая и гиперпа-ратиреоидная), БП IV стадии. Ст. предстательной железы, состояние после оперативного лечения (2003), двух курсов лучевой терапии и пяти курсов химиотерапии (2005), хронический эрозивный гастрит, гастро-патия на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов, хронический геморрой, подострая стадия.

Пациенту было рекомендовано хирургическое лечение - удаление аденомы правой нижней ОЩЖ. С учетом ряда сопутствующих заболеваний и в плане предоперационной подготовки пациент был переведен на инсулинотерапию. Принимая во внимание хроническую почечную недостаточность, назначены: аллопуринол по 100 мг/сут в целях снижения уровня мочевой кислоты как средство, уменьшающее синтез пури-

нов; средства, направленные на стабилизацию сердечно-сосудистой деятельности (атенолол по 125 мг/сут, кардипин по 80 мг/сут, ренитек по 10 мг/сут, липримар по 20 мг/сут), желудочно-кишечного тракта (нексиум по схеме, Де-Нол по 360 мг/сут, детралекс по схеме, свечи с метилурацилом). В связи с наличием у пациента язвенных дефектов стоп был проведен курс лечения на базе отделения диабетической стопы.

В ночь перед операцией произошла острая задержка мочи. Учитывая наличие в анамнезе двукратного хирургического вмешательства по поводу рака предстательной железы, после удаления аденомы нижней правой ОЩЖ диаметром 2,5 см пациенту выполнено наложение эпи-цистостомы.

Через 15 мин после удаления аденомы ОЩЖ ПТГ снизился с 789,0 до 83,5 пг/мл (норма - 15-65 пг/мл), что при наличии хронической почечной недостаточности было расценено как признак радикальности проведенной операции. Через сутки после операции сохранялась гиперкальциемия: общий кальций - до 2,79 ммоль/л (норма - 2,15-2,55 ммоль/л), ионизированный кальций - до 1,31 ммоль/л (норма - 1,03-1,29 ммоль/л), фосфор - 1,00 ммоль/л (норма - 0,87-1,45 ммоль/л), креатинин - 219 мкмоль/л (норма - 62-106 мкмоль/л), СКФ (MDRD) - 26 мл/мин/1,73 м². Клинических признаков гипокальциемии не наблюдалось, симптом Хвостека отрицательный. Послеоперационный период протекал без осложнений. Скобки были сняты на 3-и сутки.

Через неделю после операции развилась выраженная гипокальцие-мия - уровень ионизированного кальция снизился до 0,89 ммоль/л. С учетом имеющегося снижения СКФ

была назначена заместительная терапия препаратами активных метаболитов витамина D в дозе 1 мкг/сут и кальция в дозе 3000 мг/сут. К моменту выписки у пациента сохранялась легкая гипокальциемия [кальций общий - 2,12 ммоль/л (норма - 2,15-2,55 ммоль/л), кальций ионизированный - 1,00 ммоль/л (норма - 1,03-1,29 ммоль/л)], вносящая, наряду с сохранявшейся почечной недостаточностью, определенный вклад в поддержание легкого ВГПТ [152,4 пг/мл (норма - 15-65 пг/мл)]. В связи с этим было рекомендовано продолжить терапию препаратами кальция и активными метаболитами витамина D. На фоне приема аллопуринола и снижения кальциемии уровень мочевой кислоты снизился почти в 2 раза [с 802,9 до 444,1 мкмоль/л (норма - 202-420 мкмоль/л)]. Проведение комплексной терапии привело к улучшению состояния почек [СКФ (MDRD) - 38 мл/мин/1,73 м², креатинин - 158

(норма - 62-106 мкмоль/л)] и стоп пациента. После курса лечения в отделении диабетической стопы (ежедневные перевязки с мирами-стином, удаление кристаллов мочевой кислоты и кальция с раневой поверхности) уменьшились боли и отечность, произошло рубцевание язвенных дефектов, пациенту была подобрана ортопедическая обувь.

Уровень гликемии на фоне терапии составлял 6,5-10,7 ммоль/л. Принимая во внимание сопутствующие заболевания, было решено оставить пациента на инсулинотерапии в режиме многократных инъекций.

На 8-е сутки после операции поднялась температура тела до 39 °С, появились боль в правом лучезапястном суставе, отечность, гиперемия, ограничение движения. Поскольку данное состояние сопровождалось повышением уровня мочевой кислоты, оно было расценено как приступ подагрического артрита, спровоцированного оперативным вмешательством или стрессом, хотя нельзя исключить сочетанный генез приступа и возможность проявления псевдоподагрического артрита, вызванного резким снижением уровня кальция. Проведено лечение колхицином в дозе 3 мг/сут, учитывая наличие у пациента хронической почечной недостаточности, нестероидным противовоспалительным препаратом (вольтареном), трамалом по 50 мг внутримышечно для купирования болевого синдрома, с хорошим эффектом.

Контроль за состоянием через 8 мес продемонстрировал значительное улучшение: кожный покров приобрел светло-розовый цвет, пациент отмечал прилив сил, уменьшение мышечной и общей слабости, отсутствие болевого синдрома и, как следствие, повышение активности, уверенности при ходьбе. На фоне приема препаратов активных метаболитов витамина D [альфакальцидола (Альфа Д3-Тева*) по 2,5 мкг/сут] и кальция [кальция карбоната + колекальциферола (Кальций-Дз Никомед*) по 2 таблетки 3 раза в сутки] сохранялись умеренная гипокальциемия [кальций ионизированный - 0,99 ммоль/л (норма - 1,03-1,29 ммоль/л)] и гипокальциурия [1,08 ммоль/сут (норма - 2,5-8,0 ммоль/сут)], уровень общего кальция нормализовался [2,43 ммоль/л (норма - 2,15-2,55 ммоль/л)].

Отмечалась выраженная положительная динамика в состоянии костей, в которых на фоне нормализации показателей костного метаболизма за 8 мес выявлено увеличение МПК в проксимальном отделе бедренной кости (neck) и в поясничном отделе позвоночника (L_{II}-L_{IV}) на 11%, в дистальном отделе лучевой кости (Radius total) - на 12%.

К сожалению, наметившаяся в раннем послеоперационном периоде положительная динамика в состоянии почек была нивелирована,

и СКФ почти вернулась на дооперационный уровень (MDRD) - 24 мл/мин/1,73 м² [уровень креатинина - 235 мкмоль/л (норма - 62-106 мкмоль/л)], что соответствует ХБП IV стадии. На этом фоне наблюдалось легкое вторичное повышение уровня ПТГ-до 117,4 пг/мл (норма - 15-65 пг/мл).

Отсутствие положительной динамики СКФ, необходимость в постоянной заместительной терапии препаратами активных метаболитов витамина D для профилактики тяжелой

послеоперационной гипокальциемии не позволяли рекомендовать пациенту адекватные дозы антиподагрической терапии. На фоне минимально эффективной дозы алло-пуринола - 100 мг/сут (максимальная при тяжелой степени и наличии тофусов - 400-600 мг/сут) новых клинических проявлений подагры не наблюдалось, но уровень мочевой кислоты не нормализовался [523,8 мкмоль/л (норма - 202-420 мкмоль/л)].

Таким образом, в данном случае длительное сочетанное течение гиперпаратиреоза и подагры обусловило яркую клиническую картину и привело к усугублению симптомов обоих заболеваний. Несомненно, определенный вклад в статус пациента внесло и нарушение углеводного обмена, что можно наблюдать достаточно часто у пациентов с подагрой. При этом следует помнить о возможности усугубления нарушения пуринового обмена при переводе пациентов на инсулинотерапию, так как экзогенный инсулин снижает почечную экскрецию урата, при этом увеличивая его почечную реабсорбцию.

Список литературы

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Пронин В.С. и др. Клиника и диагностика эндокринных нарушений. М., 2005. С. 99-111.
2. Некачалов В.В. Патология костей и суставов: руководство. СПб.: Сотис, 2000. 288 с.
3. Geelhoed G.W., Kelly T.R. Pseudogout as a clue and complication in primary hyperparathyroidism // *Surgery*. 1989. Vol. 106, N 6. P. 1036-1042.
4. Hisatome I., Ishimura M., Sasaki N. et al. Renal handling of urate in two patients with hyperuricemia and primary hyperparathyroidism // *Intern. Med.* 1992. Vol. 31, N 6. P. 807-811.
5. Choi H.K., Mount D.B., Reginato A.M. Pathogenesis of gout // *Ann. Intern. Med.* 2005. Vol. 143, N 7. P. 499-516.
6. Sachdeva A., Goeckeritz B.E., Oliver A.M. Symptomatic hypercalcemia in a patient with chronic tophaceous gout: a case report // *Cases J.* 2008. Vol. 1. P. 72.
7. Haddada J.F., Bergb B., Farahc S.A.R., Tibblina S. Hyperuricemia and hypertension in primary hyperparathyroidism // *Med. Princ. Pract.* 1992/1993. Vol. 3. P. 118-122.
8. Jones A.C., Chuck A.J., Arie E.A. et al. Diseases associated with calcium pyrophosphate deposition disease // *Semin. Arthritis Rheum.* 1992. Vol. 22, N 3. P. 188-202.
9. Ljunghall S., Akerstrom G. Urate metabolism in primary hyperparathyroidism // *Urol. Intern.* 1982. Vol. 37, N 2. P. 73-78.
10. Peppersack T., Jabbour N., Fuss M. et al. Hyperuricemia and renal handling of urate in primary hyperparathyroidism // *Nephron.* 1989. Vol. 53, N 4. P. 349-352.
11. Scott J.T., Dixon A.ST.J., Bywaters E.G.L. Association of hyperuricaemia and gout with hyperparathyroidism // *Br. Med. J.* 1964. Vol. 1. P. 1070-1073.
12. Sitges-Serra A. Comments on a series of 38 cases of primary hyperparathyroidism // *Med. Clin. (Barc.)* 1981. Vol. 76, N 9. P. 381-387.
13. Yamamoto S., Hiraishi K., Nakamura S., Ghazizadeh M. Serum and urinary uric acid in primary hyperparathyroidism // *Br. J. Urol.* 1987. Vol. 59, N 5. P. 386-389.
14. Yashiro T., Hara H., Ito K. et al. Pseudogout associated with primary hyperparathyroidism: management in the immediate postoperative period for prevention of acute pseudogout attack // *Endocrinol. Jpn.* 1988. Vol. 35, N 4. P. 617-624.
15. Yashiro T., Okamoto T., Tanaka R. et al. Prevalence of chondrocalcinosis in patients with primary hyperparathyroidism in Japan // *Endocrinol. Jpn.* 1991. Vol. 38, N 5. P. 457-64.

16. Yoneda M., Takatsuki K., Tomita A. Parathyroid function and uric acid metabolism // Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi. 1983. Vol. 59, N 11. P.1738-1751.

17. Ziegler R. Diabetes mellitus and bone metabolism // Horm. Metab. Res. 1992. Vol. 26. P. 90-94.

МУТАЦИИ В ГЕНЕ *CDC73* У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ (ОПИСАНИЕ ДВУХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ)

Е.О. Мамедова, Н.Г. Мокрышева, Е.А. Пигарова, Е.Г. Пржиялковская, И.А. Воронкова, Е.В. Васильев, В.М. Петров, В.А. Горбунова, Л.Я. Рожинская, Ж.Е. Белая, А.Н. Тюльпаков

Ниже представлены два клинических примера, иллюстрирующих развитие ПГПТ в рамках синдрома гиперпаратиреоза с опухолью челюсти у молодых пациентов.

Пациентка А. Первые признаки ПГПТ появились в 24 года, когда во время беременности возникли боли в коленных суставах, рвота, полидипсия, снижение массы тела. В возрасте 26 лет в связи с усилением болей в правом коленном суставе пациентка была направлена в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», где по данным МРТ правого коленного сустава выявлены очаги деструкции в эпиметафизе бедренной кости, надколеннике, признаки патологического перелома правой бедренной кости. При рентгенографии органов грудной клетки заподозрены мета-

стазы в левой лопатке и левой плечевой кости. При инструментальном исследовании органов брюшной полости, малого таза, желудочно-кишечного тракта онкопатологии выявлено не было. Тогда же впервые исследован уровень ПТГ, и отмечалось его повышение до 1035 пг/мл (норма - 15-65 пг/мл).

Для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики ведения пациентка была направлена в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». При обследовании было выявлено значительное повышение в крови уровня общего кальция - 3,36 ммоль/л (норма - 2,15-2,55 ммоль/л), ионизированного кальция - 1,56 ммоль/л (норма - 1,03-1,29 ммоль/л), ПТГ - 558,8 пг/мл (норма - 15-65 пг/мл), остеокальцина - 229,9 нг/мл (норма - 11-43 нг/мл), С-концевого телопептида коллагена 1-го типа (β -cross-laps) - 1,83 нг/мл (норма - 0,01-0,69 нг/мл), ЩФ - 663 ЕД/л (норма - 10-150 ЕД/л), снижение уровня фосфора - 0,57 ммоль/л (норма - 0,74-1,52 ммоль/л), повышение суточной экскреции кальция с мочой - 9,42 ммоль/сут (норма - 2,5-8,0 ммоль/сут). Таким образом, был верифицирован диагноз ПГПТ. При УЗИ ОЩЖ у нижнего полюса правой доли щитовидной железы и ниже было обнаружено образование размерами 3,3x2,3x1,8 см, с четкими контурами, пониженной эхогенности - образование правой нижней ОЩЖ. При МСКТ органов грудной клетки патологических образований в легких и средостении выявлено не было, в грудине - картина гиперпаратире-оидной остеодистрофии. При УЗИ почек в обеих почках определялись множественные микролиты с четкой акустической тенью, справа - диаметром до 0,6 см, слева - диаметром до 0,5 см. По денситометрии отмечалось снижение МПК до -3,0 SD по Z-критерию в шейке бедра, -3,2 SD - в общем показателе бедра, -1,9 SD - в поясничных позвонках L₁-L_{IV}, -3,9 SD - в средней трети лучевой кости. Учитывая наличие абсолютных показаний к хирургическому лечению у молодой пациентки с костно-висцеральной формой ПГПТ, было проведено удаление образования правой нижней ОЩЖ. Наблюдалось интраоперационное снижение уровня ПТГ с 873,5 до 107,3 пг/мл (через 15 мин после удаления образования) с нормализацией уровня общего кальция (2,44 ммоль/л) и ионизированного кальция (1,23 ммоль/л). Через 2 дня после операции нормализовался уровень ПТГ (25,03 пг/мл) с сохранением нормокальциемии на фоне приема препаратов кальция и витамина D (общий кальций - 2,24 ммоль/л, ионизированный кальций - 1,16 ммоль/л). По результатам гистологического заключения - новообразование ОЩЖ из главных клеток солидно-трабекулярного

строения с двумя типами клеток - с оптически более и менее плотной цитоплазмой, с наличием опухолевых эмболов в просвете сосуда капсулы образования, что позволило рассмотреть данное образование как рак ОЩЖ. Сосудистая инвазия была подтверждена иммуногистохимическим исследованием с антителами к CD31 (маркер эндотелия сосудов). Экспрессия ПТГ была интенсивной диффузной в участках с оптически плотной цитоплазмой и очаговой - в фокусе с оптически менее плотной цитоплазмой. Индекс пролиферации Ki-67 был гетерогенен, с максимальным значением 5% (рис. 8.15). Пациентке был рекомендован прием препаратов кальция и активных метаболитов витамина D, на фоне чего через месяц после операции отмечался низконормальный уровень общего кальция (2,11 ммоль/л) при повышенном уровне ПТГ (180,1 пг/мл), что было расценено как развитие ВГПТ на фоне синдрома «голодных костей», и было рекомендовано увеличение доз указанных препаратов. Кроме того, пациентка отмечала значительное улучшение общего самочувствия и исчезновение болей в ногах. Через 11 мес после операции сохранялась ремиссия ПГПТ [общий кальций - 2,27 ммоль/л, ионизированный кальций - 1,1 ммоль/л, ПТГ - 65 пг/мл на фоне приема препаратов кальция (1000 мг/сут по элементарному кальцию) и 1 мкг альфакальцидола].

Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного параллельного секвенирования (*Next-Generation Sequencing* - NGS) было проведено спустя 1 год после операции и была выявлена гетерозиготная нонсенс-мутация в экзоне 3 гена *CDC73*: с.271C>T (p.R91X), приводящая к преждевременной остановке трансляции и синтезу укороченного белка-супрессора опухолевого роста парафибромина.

Пациентка II. В возрасте 20 лет пациентка была прооперирована по месту жительства по поводу узлового зоба, однако при гистологическом исследовании полученного материала ткани щитовидной железы обнаружено не было [определялись фрагменты, представленные преимущественно фиброзной тканью и комплексами клеток, не экспрессировавшими при иммуногистохимии ТГ, ТТФ-1 (*Thyroid Transcription Factor-1*) и кальцитонин, но обладавшие интенсивной экспрессией ПТГ, в результате чего материал был исходно расценен как аденома ОЩЖ]. В возрасте 26 лет был выявлен полип эндометрия, и при подготовке к оперативному лечению на рентгенограмме легких было обнаружено объемное образование в нижней доле правого легкого. Пациентка обследована в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», где при МСКТ органов грудной клетки в нижней доле правого легкого в S9 и S10 вы-

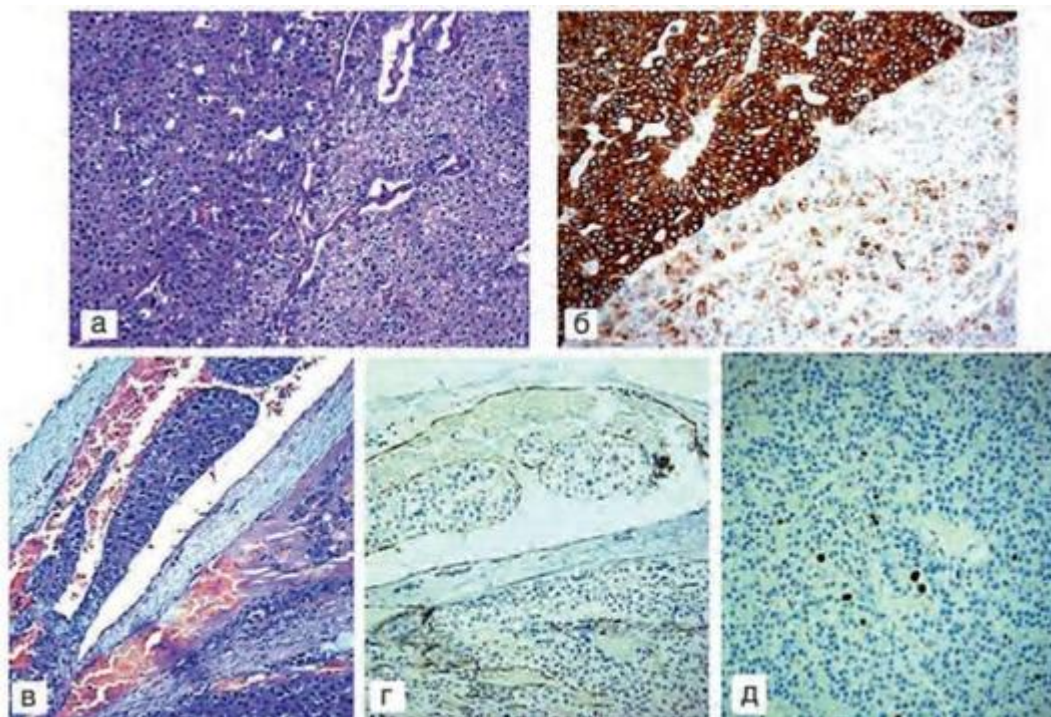


Рис. 8.15. Морфологическое строение и иммунофенотип рака околощитовидной железы пациентки А.: а - 2 типа главных клеток новообразования околощитовидной железы (окраска гематоксилин-эозином, $\times 200$); б - экспрессия паратгормона двумя типами клеток (иммуногистохимия, $\times 400$); в - сосудистая инвазия (окраска гематоксилин-эозином, $\times 400$); г - сосудистая инвазия - экспрессия CD31 клетками эндотелия (иммуногистохимия, $\times 400$); д - экспрессия маркера пролиферации Ki-67 (иммуногистохимия, $\times 400$)

явлены два округлых образования с ровными, четкими контурами размерами до $2,9 \times 2,8$ и $2,2 \times 2,0$ см, а также мелкие аналогичные узлы: справа в S2 - до 0,6 см, слева в S8 - до 0,8 см в диаметре. Обращали на себя внимание множественные литические изменения в шейных и грудных позвонках, ребрах, грудице, лопатках, которые после радио-нуклидного исследования костной системы были расценены как ги-перпаратиреоидная остеодистрофия. Выполнена трансторакальная пункция опухолевого узла в правом легком с иммуноцитохимическим исследованием материала, выявившим гиперплазию эпителия. Диагностика гиперпаратиреоидной остеодистрофии по сцинтиграфии скелета послужила основанием для дообследования в целях подтверждения ПГПТ, по результатам которого было обнаружено выраженное повышение уровня ПТГ - 2440 пг/мл (норма - 15-65 пг/мл), общего кальция - 4,19 ммоль/л (норма - 2,15-2,55 ммоль/л), ЩФ - 1721 ЕД/л

(норма - 10-150 ЕД/л), креатинина - 100 мкмоль/л (СКФ по MDRD - 62 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$). Для топической диагностики гиперфунк-ционирующей ткани ОЩЖ были проведены УЗИ шеи и сцинтиграфия с технецием [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] сестамиби, однако данных о наличии объемного образования получено не было. При денситометрии выявлено снижение МПК в области средней трети лучевой кости (-5,1 SD по Z-кри-терию), в шейке бедренной кости (-2,9 SD), поясничном отделе позвоночника (L_I-L_{IV} - - 2,1 SD). В возрасте 27 лет при падении на лед

произошел перелом мыщелка плечевой кости справа. При УЗИ почек - признаки микролитов обеих почек. В целях предупреждения развития гиперкальциемического криза была выполнена инфузия золедроновой кислоты в дозе 4 мг, на фоне чего отмечалось снижение уровня общего кальция до 2,8 ммоль/л.

Пациентка была консультирована амбулаторно в отделении нейро-эндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Принимая во внимание наличие клинически выраженного ПГПТ с высокой гиперкальциемией, признаками фиброзного остейта в костях,

миопатией, инсипидарным синдромом без визуализации источника продукции ПТГ, а также в связи с наличием опухоли легкого и подозрением на эктопическую продукцию ПТГ пациентке было рекомендовано хирургическое лечение с последующим иммуногистохимическим подтверждением секреции ПТГ опухолью легкого. В ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» была выполнена торакоскопическая резекция нижней доли правого легкого. В послеоперационном периоде отмечалась выраженная гипокальциемия (общий кальций - 1,9 ммоль/л), потребовавшая инфузии раствора кальция глюконата.

После операции пациентка находилась на стационарном обследовании в отделении нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», где проводился подбор лекарственной терапии по поводу выраженной гипокальциемии [общий кальций - 1,92 ммоль/л, ионизированный кальций - 1 ммоль/л, снижение экскреции кальция в суточной моче - 0,8 ммоль/сут (норма - 2,5-8,0 ммоль/сут)]. Отмечалось повышение ПТГ - 156 пг/мл (норма - 15-65 пг/мл), что было расценено как возможная ремиссия ПГПТ и развитие ВГПТ на фоне гипокальциемии вследствие синдрома «голодных костей». В ходе госпитализации была подобрана доза препаратов кальция и колекальциферола (3500 мг/сут по элементарному кальцию + 2800 МЕ колекальциферола в сутки) и активных метаболитов витамина D (альфакальцидол по 3,5 мкг/сут), на фоне чего отмечалась нормализация уровня кальция в крови. Гистологические препараты

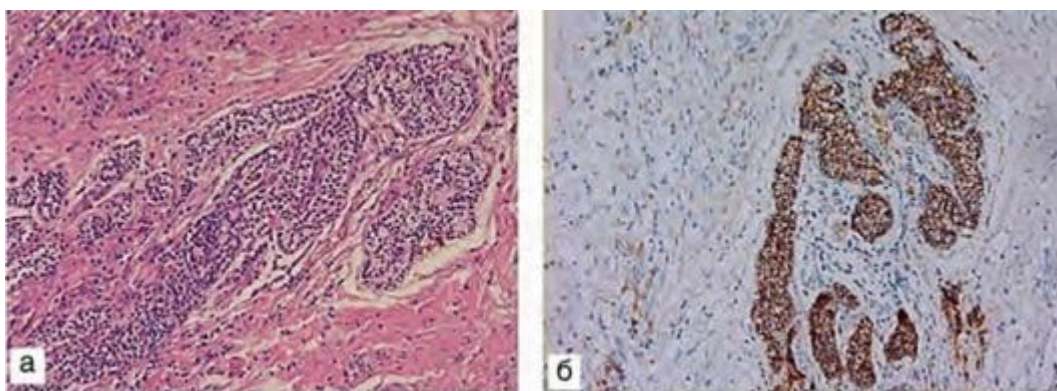


Рис. 8.16. Первичная опухоль (рак околощитовидной железы) пациентки П.: а - фрагмент опухолевой ткани из главных хромофобных и базофильных клеток, заключенных в мощную фиброзную строму (окраска гематоксилин-эозином, $\times 200$); б - интенсивная диффузная экспрессия паратгормона клетками опухоли околощитовидной железы (иммуногистохимия, $\times 200$)

были консультированы в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с проведением иммуногистохимического исследования: в препаратах щитовидной железы (после первой операции в 20 лет) - небольшие фокусы новообразования ОЩЖ из главных базофильных и хромофобных клеток (интенсивно экспрессирующие ПТГ при иммуногистохимическом исследовании), заключенные в массивную фиброзную строму с наличием опухолевого эмбола в просвете единичного сосуда, что позволило классифицировать данное новообразование как рак ОЩЖ (рис. 8.16); в препаратах в ткани легкого - метастаз рака ОЩЖ (при иммуногистохимическом исследовании отмечалась интенсивная диффузная экспрессия ПТГ при отсутствии реакции с антителами к TTF-1, индекс пролиферации Ki-67 был вариабелен с максимальным значением 19%) (рис. 8.17). Таким образом, было подтверждено, что рецидив ПГПТ развился вследствие метастазирования рака ОЩЖ в легкие.

Через 5 мес после удаления нижней доли правого легкого пациентка была повторно госпитализирована в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» для динамического наблюдения. При этом отмечалось повышение уровня общего кальция в крови до 2,74 ммоль/л и ПТГ до 67,5 пг/мл при снижении уровня кальция в суточной моче до 0,85 ммоль/сут, что потребовало снижения дозы альфакальцидола до 1,5 мкг/сут и дозы препаратов кальция до 2000 мг/сут (по элементарному кальцию). В условиях

ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» была проведена диффузионная МРТ органов грудной клетки, показавшая картину мелкоочагового метастатического

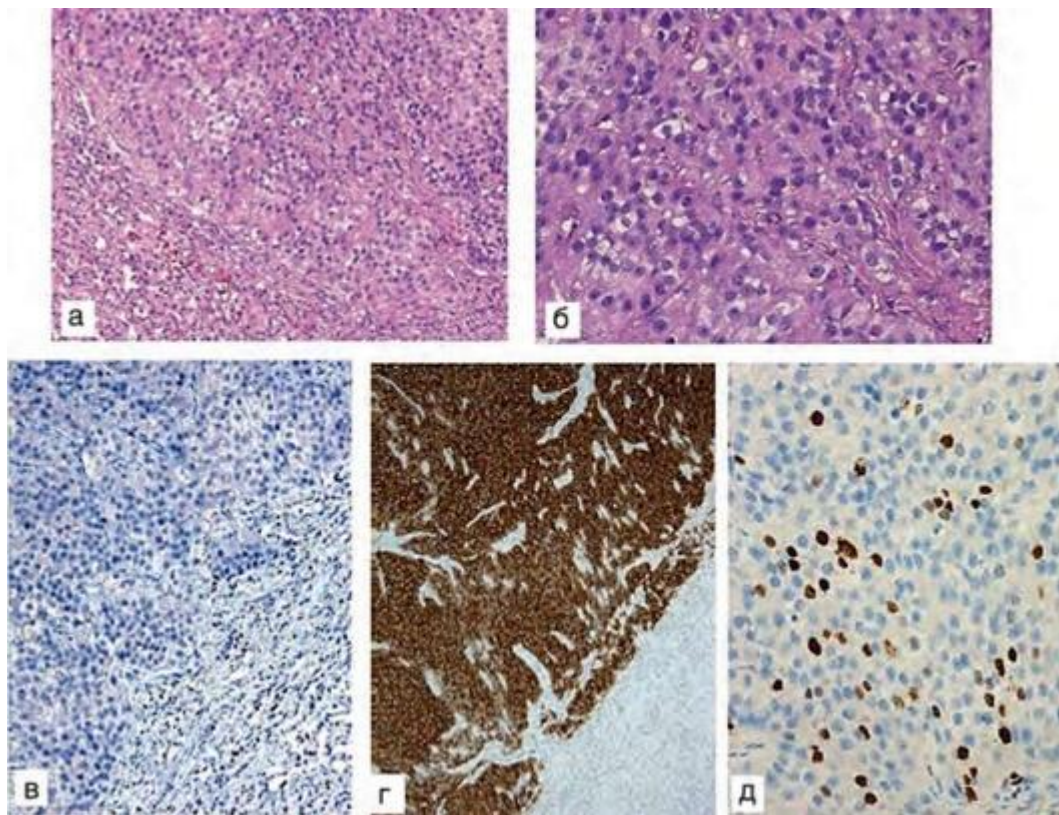


Рис. 8.17. Метастаз рака околощитовидной железы в легком пациентки П.: а - ткань метастаза солидно-трабекулярного строения из главных клеток с преобладанием базофильных (окраска гематоксилин-эозином, $\times 100$); б - метастаз рака околощитовидной железы имел высокую митотическую активность, в том числе и атипические митозы (окраска гематоксилин-эозином, $\times 400$); в - отсутствие экспрессии клетками метастаза рака околощитовидной железы ТТФ-1 при положительном внутреннем контроле (иммуногистохимия, $\times 200$); г - диффузная интенсивная экспрессия паратгор-мона тканью рака околощитовидной железы (иммуногистохимия, $\times 200$); д - индекс пролиферации Ki-67 - 19% (иммуногистохимия, $\times 200$)

поражения паренхимы легких (множество мелких очаговых образований диаметром от 0,2 до 0,5 см), расцененную как метастазы рака ОЩЖ в легкие. Совместно с онкологами ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» по жизненным показаниям была инициирована таргетная терапия мультикиназным ингибитором сорафенибом в дозе 400 мг 2 раза в сутки (off-label на основании описания успешного применения этого препарата при раке ОЩЖ). Спустя 3 мес приема сорафениба по данным МРТ отмечено уменьшение размеров очаговых образований в легких, что может свидетельствовать об эффективности сорафениба.

При молекулярно-генетическом исследовании методом NGS спустя 6 мес после операции была выявлена гетерозиготная нонсенс-мутация в экзоне 6 гена *CDC73*: с.496C>T (p.Q166X), также приводящая к преждевременной остановке трансляции и синтезу укороченного белка-супрессора опухолевого роста парафибромина.

Обсуждение

Ген *CDC73* (cell division cycle protein 73 homolog), расположенный на длинном плече хромосомы 1 (1q31.2), был впервые идентифицирован в 2002 г. Было установлено, что ген содержит 17 экзонов и кодирует белок парафибромин, состоящий из 531 аминокислотного остатка. Внутриклеточные функции парафибромина еще предстоит выяснить. Вероятно, в комплексе с другими белками парафибромин участвует в активации транскрипции (является

транскрипционным фактором). Выявление потери гетерозиготности (loss of heterozygosity) в локусе 1q31.2 в опухолях ОЩЖ у пациентов с терминальными мутациями в гене *CDC73* указывает на биаллельную инактивацию гена в опухоли и соответствует предположительной функции парафибромина как су-прессора опухолевого роста. К настоящему времени описано более 110 мутаций (из них 2/3 - герминальные и 1/3 - соматические) в гене *CDC73*. Около половины мутаций обнаружены в экзоне 1, остальные - в экзонах 2 и 7. В экзонах 3-6, 8 и 14 также обнаруживаются мутации, но в целом мутации ближе к 3'-концу кДНК встречаются гораздо реже. Мутации могут передаваться по наследству или возникать *de novo*.

Герминальные мутации в гене *CDC73* могут приводить к развитию синдрома гиперпаратиреоза с опухолью челюсти (*Hyperparathyroidism jaw tumour syndrome* - НРТ-ЈТ), наследуемому по аутосомно-доминант-ному типу, семейному изолированному гиперпаратиреозу (*Familial Isolated Hyperparathyroidism* - FИП) или выявляться у пациентов с клинически спорадическим раком ОЩЖ. ПГПТ является первым проявлением синдрома НРТ-ЈТ в 95% случаев, при этом ПГПТ чаще возникает в юношеском или раннем молодом возрасте. При этом в 10-15% случаев при синдроме НРТ-ЈТ развивается рак ОЩЖ, что значительно превосходит его частоту среди лиц со спорадическим ПГПТ (менее 1%). Примечательно, что среди клинически спорадических случаев рака ОЩЖ герминальные мутации в гене *CDC73* встречаются в среднем в 30% случаев.

ПГПТ в рамках НРТ-ЈТ имеет более агрессивное течение по сравнению с другими наследственными формами ПГПТ, чаще развивается тяжелая гиперкальциемия с гиперкальциемическими кризами, которые

могут быть первым клиническим проявлением. К другим компонентам синдрома НРТ-ЈТ относятся оссифицирующие фибромы нижней и/или верхней челюсти, доброкачественные (гамартомы) и злокачественные опухоли почек, в том числе опухоль Вильмса, поликистоз почек, доброкачественные (аденофибромы, лейомиомы) и злокачественные (аденосаркомы) опухоли матки. Поражения челюсти (осси-фицирующие фибромы) гистологически отличаются от классических костных изменений, возникающих при ПГПТ (бурые опухоли).

Методом выбора в лечении ПГПТ является хирургический. Хотя при НРТ-ЈТ все ОЩЖ подвержены риску развития новообразований, при ревизии во время операции можно обнаружить солитарное новообразование ОЩЖ, а не мультиглангулярное поражение. В случае если ПГПТ обусловлен солитарной аденомой ОЩЖ, возможно удаление только одной железы с опухолью. При мультиглангулярном поражении проводится субтотальная или тотальная паратиреоидэктомия с ауто-трансплантацией ткани ОЩЖ в предплечье. При наличии рака ОЩЖ методом выбора является резекция единым блоком первичной опухоли. При синдроме НРТ-ЈТ рекомендуется регулярный скрининг пациентов на наличие образований ОЩЖ, почек, матки и верхней/нижней челюсти у носителей мутации, а также проведение молекулярно-гене-тического исследования у родственников первой линии родства.

У описываемых пациенток опухоли верхней и нижней челюсти клинически себя не обнаруживали. Тем не менее ряд данных указывает в пользу именно НРТ-ЈТ, а не FИП у этих пациенток. При тщательном сборе семейного анамнеза пациентки А. установлено, что у ее матери более 40 лет назад был диагностирован поликистоз почек, и в настоящее время она находится на программном гемодиализе. У пациентки П. был выявлен полип эндометрия, что также может быть проявлением синдрома НРТ-ЈТ. Учитывая, что рак ОЩЖ при НРТ-ЈТ встречается гораздо чаще, чем в популяции больных с ПГПТ в целом, настороженность в отношении указанного синдрома у лиц с раком ОЩЖ представляется целесообразной. Также следует отметить сложность постановки диагноза рака ОЩЖ при отсутствии отдаленных метастазов, необходимость применения иммуногистохимического исследования.

Одна из выявленных нонсенс-мутаций в гене *CDC73* (с.271C>T р. R91X) была ранее описана в 2012 г. у 16-летнего юноши с нефролитиазом, уровнем ПТГ 859 пг/мл, гиперкальциемическим кризом и соли-тарной аденомой ОЩЖ. Мутация у пациентки П. (с.496C>T р.Q166X) описывается впервые. Обе мутации приводят к образованию стоп-

кодонов и, соответственно, преждевременной остановке трансляции и синтезу укороченного белка с неизбежно нарушенной функцией су-прессора опухолевого роста.

Учитывая, что мутации в гене *CDC73* у обеих пациенток были выявлены после паратиреоидэктомии, в дальнейшем планируются регулярное динамическое наблюдение за ними в целях исключения других компонентов синдрома НРТ-ЖТ с исследованием показателей фосфор-но-кальциевого обмена 1 раз в 6-12 мес, проведением УЗИ почек, органов малого таза ежегодно, ортопантограммы челюстей приблизительно 1 раз в 5 лет, а также обследование родственников первой линии родства.

Заключение

У молодых пациентов с тяжелым, агрессивно протекающим ПГПТ вследствие рака ОЩЖ возможно выявление герминальных мутаций в гене *CDC73*, что требует в дальнейшем регулярного пожизненного скрининга для ранней диагностики и лечения других компонентов синдрома НРТ-ЖТ, рецидива ПГПТ, и исключения риска развития заболевания у родственников первой линии родства. Однако необходимость включения молекулярно-генетических исследований в рутинный алгоритм обследования всех молодых пациентов с агрессивно протекающим ПГПТ требует дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Перетокина Е.В., Ростомян Л.Г. и др. Анализ основных эпидемиологических характеристик первичного гиперпаратиреоза в России (по данным регистра) // Пробл. эндокринологии. 2012. Т. 58, № 5. С. 16-20.
2. Pashtan I., Grogan R.H., Kaplan S.P., Devon K. et al. Primary hyperparathyroidism in adolescents: the same but different // *Pediatr. Surg. Int.* 2013. Vol. 29. P. 275-279.
3. Miller B.S., Dimick J., Wainess R., Burney R.E. Age and sex-related incidence of surgically treated primary hyperparathyroidism // *World J. Surg.* 2008. Vol. 32. P. 795-799.
4. Рожинская Л.Я., Ростомян Л.Г., Мокрышева Н.Г., Мирная С.С. и др. Эпидемиологические аспекты первичного гиперпаратиреоза в России // *Остеопороз и остеопатии.* 2010. № 3. С. 3-18.
5. Hendy G.N., Cole D.E. Genetic defects associated with familial and sporadic hyperparathyroidism // *Front. Horm. Res.* 2013. Vol. 41. P. 149-165.
6. Giusti F., Cavalli L., Cavalli T., Brandi M.L. Hereditary hyperparathyroidism syndromes // *J. Clin. Densitom.* 2013. Vol. 16, N 1. P. 69-74.
7. Busaidy N.L., Cabanillas M.E., Dadu R., Jimenez C. et al. Metastatic parathyroid carcinoma and hypercalcemia responds to treatment with sorafenib // 16th International Congress of Endocrinology ENDO 2014 - Endocrine Society 96th Annual Meeting and Expo; June 21-24, 2014. Chicago, 2014. URL: <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/endo-meetings.2014.tb.2.sun-0279>.
8. Carpten J.D., Robbins C.M., Villablanca A., Forsberg L. et al. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome // *Nat. Genet.* 2002. Vol. 32, N 4. P. 676-680.
9. Rozenblatt-Rosen O., Hughes C.M., Nannepaga S.J., Shanmugam K.S. et al. The parafibromin tumor suppressor protein is part of a human Paf1 complex // *Mol. Cell. Biol.* 2005. Vol. 25, N 2. P. 612-620.

10. Newey P.G., Bowl M.R., Cranston T., Thakker R.V. Cell division cycle protein 73 homolog (CDC73) mutations in the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome (HPT-JT) and parathyroid tumors // Hum. Mutat. 2010. Vol. 31. P. 295-307.
11. Jackson M.A., Rich T.A., Hu M.I., Perrier N. et al. (eds). Gene Reviews [Internet]. Seattle, WA: University of Washington, Seattle, 1993-2015.
URL: [http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3789/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3789/).
12. Shattuk T.M., Valimaki S., Obara T., Gaz R.D. et al. Somatic and germ-line pathogenic variants of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 349. P. 1722-1729.
13. Starker L.F., Akerstrom T., Long W.D., Delgado-Verdugo A. et al. Frequent germ-line mutations of the MEN1, CASR, and HRPT2/CDC73 genes in young patients with clinically nonfamilial primary hyperparathyroidism // Horm. Cancer. 2012. Vol. 3, N 1-2. P. 44-51.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФОРМ РАХИТА

К.С. Куликова, А.А. Колодкина, Е.В. Васильев, В.М. Петров, А.Н. Тюльпаков

Витамин D-зависимый рахит

ВДЗР (Vitamin D-dependent rickets) - это гетерогенная группа обменных заболеваний, обусловленных нарушением синтеза биологически активной формы витамина D (кальцитриола) или резистентностью тканей-мишеней к кальцитриолу. Манифестация ВДЗР отмечается с первых месяцев жизни и характеризуется мышечной гипотонией, рахитическими деформациями скелета, прогрессирующей задержкой физического развития, в ряде случаев судорожным синдромом на фоне выраженной гипокальциемии. Биохимическими и гормональными маркерами заболевания являются снижение уровня кальция, фосфора, повышение уровня ЩФ и ПТГ.

Различают несколько типов данного варианта рахита: витамин D-зависимый рахит 1А и 1В типа [ВДЗР 1А и 1В; Vitamin D-dependent

rickets type 1A (VDDR1A), MIM 264700; Vitamin D-dependent rickets type 1B (VDDR 1B), MIM 600081] и витамин D-зависимый рахит 2А и 2В типа [ВДЗР 2А и 2В; Vitamin D-dependent rickets type 2A (VDDR 2A), MIM 277440; Vitamin D-dependent rickets type 2B (VDDR 2B), MIM 600785].

ВДЗР 1-го типа обусловлен нарушением этапов гидроксилирования витамина D (колекальциферола) в почках (ВДЗР 1А) или печени (ВДЗР 1В), что приводит к снижению синтеза гормонально-активной формы витамина D-кальцитриола (1,25(OH)₂D). Развитие ВДЗР 1А является следствием недостаточности 1α-гидроксилазы (P450c1α) в почечных канальцах в результате мутаций гена CYP27B1 (MIM 609506), ВДЗР 1В - недостаточности 25-гидроксилазы в печени в результате дефектов гена CYP2R1 (MIM 608713).

Как известно, действие кальцитриола осуществляется через рецепторы к витамину D на тканях-мишенях (MIM 601769), дефекты гена витамин D-чувствительных рецепторов являются причиной развития витамин D-зависимого рахита 2А типа.

Нарушение синтеза кальцитриола или резистентность к нему тканей-мишеней приводят к нарушению всасывания кальция и фосфора из кишечника и реабсорбции кальция в почках. Характерной особенностью ВДЗР 1А является практически неопределяемый уровень 1,25(OH)₂D в крови, тогда как при ВДЗР 2А уровень 1,25(OH)₂D значительно повышен.

Пациент Г.В., мальчик, 1 год 5 мес. Рожден на сроке 39 нед с нормальными росто-весовыми показателями (52 см, 3358 г). С 5-го месяца жизни появились приступы бронхообструкций, которые повторялись до 5-7 раз в сутки, без положительного эффекта от введения ингаляционных глюкокортикоидов. Психомоторное развитие ребенка в первом полугодии

жизни соответствовало возрасту, но с 7 мес появился выраженный регресс моторных навыков: перестал сидеть, переворачиваться. При тактильном контакте отмечался постоянный плач, что было обусловлено болевым синдромом в костях. Клинически имелись умеренные рахитические деформации грудной клетки, верхних и нижних конечностей.



Рис. 8.18. Пациент Г.В., 1 год 5 мес



Рис. 8.19. Рентгенограмма костей верхних конечностей



Рис. 8.20. Рентгенограмма костей нижних конечностей

Физическое развитие значительно замедлилось, усугублялись деформации скелета. В возрасте 1 года 3 мес выпали два передних зуба.

Мальчик был обследован в возрасте 1 года 5 мес в связи с выраженным отставанием в росте (72 см; -3,4 SD), рахитическими деформациями скелета и тяжелой мышечной гипотонией (рис. 8.18).

При лабораторном исследовании в крови были выявлены гипокальциемия, гипофосфатемия, резко повышенный уровень ЩФ и ПТГ (табл. 8.4). По результатам рентгенологического исследования костей верхних и нижних конечностей определялись характерные рахитические изменения костной ткани: разрежение структуры и бахромчатость метафизов, O-образная деформация костей голени (рис. 8.19, 8.20).

Дифференциальная диагностика проводилась между различными формами витамин D-зависимого рахита в результате дефекта генов *CYP27B1* или витамин D-чувствительных рецепторов (ген рецептора витамина D, MIM 601769). У пациента были выявлены две гетерозиготные мутации: с. 240delT p.F80LfsX79 (делеция тимина в позиции 240, приводящая к замене фенилаланина лейцином в позиции 80, сдвигу рамки и образованию преждевременного стоп-кодона) и с.928A>G p.N310D (транзиция аденин-гуанина в позиции 928, приводящая к замене аспа-

рагина аспаратом в позиции 310) в гене *CYP27B1*. Выявленные мутации ранее описаны не были. Мутации аннотированы как патогенные по предикторам базы данных ANNOVAR. На основании проведенного обследования пациенту был установлен диагноз ВДЗР-1А. Полученный результат позволил провести коррекцию лечения с включением в терапию альфакальцидола и препаратов кальция, на фоне которой отмечалось улучшение состояния ребенка: увеличилась двигательная активность, спустя 6 мес мальчик начал ходить, прорезались зубы, приступы бронхообструкций не повторялись. При динамическом наблюдении показатели фосфорно-кальциевого обмена нормализовались (см. табл. 8.4).

Таблица 8.4

Лабораторные показатели пациентов Г.В. и Л.Е.

Показатель (норма)	Пациент Г.В.	Пациент Л.Е.
Пол	Мужской	Женский
SDS роста	-3,4	-4,09
SDS ИМТ	0,36	0,36
Ca ²⁺ , ммоль/л (норма - 1,031,29 ммоль/л)	0,61	0,96
Кальций общий, ммоль/л (норма - 2,15-2,55 ммоль/л)	1,44	1,9
Фосфор, ммоль/л (норма - 1,45-1,87 ммоль/л)	1,2	0,75
ЩФ, ЕД/л (норма - 180-720 ЕД/л)	11761	2772
ПТГ, пг/мл (норма - 15-65 пг/мл)	209,8	970,6
<i>На фоне лечения альфакальцидолом и кальцитриолом</i>		
Ca ²⁺ , ммоль/л (норма - 1,031,29 ммоль/л)	1,17	1,13
Фосфор, ммоль/л (норма - 1,451,87 ммоль/л)	1,71	1,54
ЩФ, ЕД/л (норма - 180-720 ЕД/л)	223	379
ПТГ, пг/мл (норма - 15-65 пг/мл)	38	45
Мутация	c.240delT p.F80fsX79/ c.928A>G p.N310D в гене <i>CYP27B1</i>	c.180C>A p.C60X/ c.847G>A p.D283N в гене витамин D-чувствительных рецепторов

Пациент Л.Е., девочка, 2 года 7 мес. Из анамнеза известно, что девочка рождена на сроке 39 нед с нормальными росто-весовыми показателями (53 см, 3450 г). Родители ребенка здоровы, брак неродственный. При рождении у девочки отмечались умеренная О-образная деформация нижних конечностей и мышечная гипотония, алопеция отсутствовала. Первые зубы прорезались в 4 мес. С 7 мес появилось снижение темпов роста, в 1 год рост ребенка составлял 70 см (-1,57 SD). В возрасте 1 года появились и быстро прогрессировали рахитические деформации грудной клетки (рахитические «четки» на ребрах) и костей предплечий (рахитические «браслетки»), с момента начала самостоятельной ходьбы (в возрасте 1 года 2 мес) деформации ног усугублялись, походка была переваливающейся, ребенок предъявлял жалобы на быструю утомляемость и боль в ногах. К возрасту 2 лет девочка не могла самостоятельно передвигаться, также появились нарушения акта дыхания, что было обусловлено выраженной мышечной гипотонией и тяжелыми деформациями грудной клетки. Терапия препаратами фосфора и кальцитриолом (в дозе 0,25 мкг/сут) была неэффективна.

В тяжелом состоянии ребенок был доставлен в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Учитывая ранний возраст манифестации рахита, по данным обследования наличие гипокальциемии, гипофосфатемии, повышения активности ЩФ и резко повышенного уровня ПТГ в крови, а также тяжелой деминерализации зон метафизов трубчатых костей (ребер, лучевых костей, бедренных и большеберцовых костей) был заподозрен витамин D-зависимый рахит. По результатам молекулярно-генетического исследования у пациентки были обнаружены две гетерозиготные мутации в гене витамин D-чувствительных рецепторов: p.C60X в 3-м экзоне (приводящая к образованию преждевременного стоп-кодона) и p.D283N в 7-м экзоне (приводящая к замене аспараги-новой кислоты аспарагином в позиции 283).

Таким образом, ребенку на основании полученных результатов был установлен диагноз «витамин D-зависимый рахит 2А типа», назначена терапия кальцитриолом (3-6 мкг/сут) и препаратами кальция (167 мг/кг в сутки). На фоне лечения спустя 8 мес удалось достичь клинической компенсации заболевания: ребенок начал самостоятельно ходить, улучшилась динамика роста, нарушения дыхания полностью купировались, выраженность деформаций скелета значительно уменьшилась; нормализация лабораторных показателей была зафиксирована через 16 мес (см. табл. 8.4).

Гипофосфатемический рахит

Гипофосфатемический рахит, или витамин D-резистентный рахит, - гетерогенная группа наследственных заболеваний, характеризующихся развитием рахитических изменений костной ткани вследствие повышенного выведения фосфора из организма.

Известно, что фосфор совместно с кальцием принимает участие в минерализации костной ткани, обуславливая прочность костей. Кроме того, фосфор необходим для синтеза молекул аденозинтрифосфата, построения мембран клеток организма. При гипофосфатемическом рахите организм ежедневно теряет фосфор в связи с нарушением его обратного всасывания в почках, что и приводит к развитию картины рахита.

На настоящее время известно, что развитие наследственных форм гипофосфатемического рахита обусловлено дефектами в различных генах, наиболее часто у пациентов выявляются мутации в гене PHEX. Ген PHEX локализован на X-хромосоме и принимает участие в регуляции реабсорбции фосфора в почках (Phosphate regulating gene with Homology to Endopeptidases located on the X chromosome, MIM 300550). По данным зарубежных исследований, распространенность X-сцепленного доминантного гипофосфатемического рахита [X-linked hypophosphatemia (XLH), MIM 307800] в результате дефектов гена PHEX составляет 1 на 20 000 новорожденных. Другие формы гипофосфатемического рахита (аутосомно-доминантный; аутосомно-рецессивный; X-сцепленный рецессивный) встречаются редко, и распространенность их неизвестна.

Пациент Е. наблюдается в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с возраста 5 лет.

Девочка была рождена от нормально протекавшей беременности, в срок, с нормальными показателями массы тела и роста (50 см, 3100 г, оценка состояния при рождении по шкале Апгар - 8-9 баллов). На первом году жизни у ребенка имелась диффузная мышечная гипотония. Деформаций скелета у родителей и близких родственников пациента не было.

В возрасте 1 года 5 мес девочка начала самостоятельно ходить, однако походка была по типу утиной. К 2 годам сформировалась варусная деформация ног, которая в последующем прогрессировала. При обследовании по месту жительства было выявлено повышение активности ЩФ до 1950 ЕД/л (норма - 186-352 ЕД/л), уровень кальция и фосфора в крови не исследовался. По данным рентгенологического исследования были выявлены расширение и неоднородность зон метафизов обеих локтевых костей. Ребенку был поставлен диагноз «алиментарный

рахит» и назначен витамин D₃. На фоне проводимой терапии деформации ног прогрессировали, с 3 лет отмечилась задержка роста. Ребенок находился под наблюдением педиатра, ортопеда и генетика с диагнозом «алиментарный рахит. Хондродисплазия (?)».

С 3,5 лет у ребенка появился частый кариес, в 3,8 года выпало два молочных зуба по причине прикорневых абсцессов. При длительной ходьбе девочка предъявляла жалобы на боль в ногах, ребенок не мог длительно ходить и бегать, предпочитая малоподвижные игры.

В связи с отсутствием положительного результата на фоне терапии препаратами витамина D₃ и усугублением рахитических деформаций скелета пациентка была госпитализирована в

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в возрасте 5 лет. При осмотре: рост - 90,7 см (-4,38 SD), масса тела - 14 кг (+1,5 SD), скорость роста составила 2,47 см в год (-3,88 SD). Обращали на себя внимание выраженная О-образная деформация нижних конечностей (расстояние между медиальными мышелками бедренных костей - 19 см), диспропорциональное телосложение за счет укорочения нижнего сегмента, рахитические «браслетки» в области запястий, долихоцефалическая форма черепа и сколиоз

(рис. 8.21).

По результатам проведенного обследования были выявлены гипо-фосфатемия (фосфор в сыворотке - 0,67 ммоль/л), гиперфосфатурия (TRP - 71%, TmP/GFR - 0,47 ммоль/л), ВГПТ (ПТГ - 83 пг/мл), нормокальциемия (кальций общий - 2,53 ммоль/л, кальций ионизированный - 1,17 ммоль/л). По данным рентгенографии определялся характерный признак рахита - размытость зон метафизов локтевых и лучевых костей с бокаловидными вдавлениями. Аналогичная рентгенологическая картина была выявлена при исследовании костей нижних конечностей.

По совокупности полученных результатов, а также анамнеза заболевания ребенку был поставлен диагноз «гипофосфатемический рахит». Молекулярно-генетическое исследование выявило наличие мутации с.58С>Т р.Р20Х гена *PHEX*, на основании чего окончательный диагноз звучал как Х-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит.

Ребенку была назначена терапия препаратом фосфорного буфера (стартовая доза - из расчета 40 мг/кг в сутки по элементарному фосфору) в сочетании с альфакальцидолом (стартовая доза - 0,5 мкг/сут).

Дискутабельным остается вопрос об оперативной коррекции деформации ног при гипофосфатемическом рахите, а именно о возрасте и виде вмешательства.



Рис. 8.21. Пациентка Е., 5 лет



Рис. 8.22. Рентгенограмма костей нижних конечностей, временный эпифизиодез

Известно, что проведение корригирующих остеотомий в раннем детском возрасте на открытых зонах роста имеет до 100% риск рецидива деформаций. Однако, учитывая выраженную деформацию ног у данной пациентки, совместно с детскими травматологами-ортопедами было принято решение о проведении временного эпифизиодеза 8-об-разными пластинами на зоны роста костей нижних конечностей (рис. 8.22). Данный способ коррекции является менее травматичным, применим на открытых зонах роста и рекомендован по результатам большинства зарубежных исследований.

На фоне терапии препаратами фосфора и альфакальцидола у пациентки увеличилась физическая активность, скорость роста составляла в среднем 5,3 см в год, что соответствовало возрастной норме. Спустя 8 мес от временного эпифизиодеза наблюдалась умеренно выраженная положительная динамика - деформации ног незначительно уменьшились, однако окончательный вывод об эффективности проводимой терапии можно будет сделать через 5-7 лет.

Глава 9. НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ

9.1. ПРЕДИСЛОВИЕ

Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова

Центральный несахарный диабет (ЦНД) является тяжелым метаболическим заболеванием, при котором из-за недостатка синтеза или секреции вазопрессина происходит потеря воды с выведением больших объемов разбавленной мочи. Причиной служит целый ряд заболеваний, нарушающих функциональную целостность гипоталамо-нейрогипофизарной системы.

У многих пациентов ЦНД вызван деструкцией или дегенерацией нейронов супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса. Известно, что причинами этих поражений могут быть местные воспалительные и аутоиммунные заболевания, сосудистые заболевания, гистиоцитоз Лангерганса, саркоидоз, герминома, краниофарингиома, опухоли гипофиза, травмы гипофизарной области в результате операции или несчастного случая, метастазы и нарушения развития срединных отделов головного мозга. В редких случаях причиной заболевания выступают генетические дефекты в гене *AVP* (изолированный ЦНД) или генах *WFS1* и *CISD2* (при ЦНД в рамках синдрома Вольфрама).

Заболеваемость ЦНД составляет 1 на 25 000 населения, и менее 5% случаев заболевания связано с наследственными формами.

Клиническое обследование и особенности дебюта заболевания могут дать важные ключи к постановке окончательного диагноза. Основными симптомами ЦНД являются постоянная полиурия и полидипсия. Чаще у детей младшего возраста может иметь место сильное обезвоживание, сопровождающееся рвотой, запором, повышением температуры тела, раздражительностью, нарушениями сна, никтурией/энурезом, задержкой роста и развития.

В плане первого этапа диагностики важна регистрация объемов или сбор суточной мочи для подтверждения полиурии, а также проведение целого ряда базовых исследований, включающих электролиты (натрий, калий, кальций, глюкозу) и осмоляльность плазмы, мочи, оценку функций почек. Очень важно проведение функциональных тестов (пробы с сухоядением и пробы с десмопрессином) в качестве исследования второго этапа.

Проба с сухоядением заключается в исследовании реакции организма на ограничение жидкости. У здорового человека должно наблюдаться концентрирование мочи при сохранении параметров крови в диапазоне нормальных. Развитие же дегидратации организма на фоне продолжающейся потери воды с мочой свидетельствует о наличии несахарного диабета. Диагностика ЦНД основана на демонстрации гиперосмоляльности плазмы (более 300 мОсм/кг) при одновременной гипоосмоляльности мочи (менее 300 мОсм/кг).

Проба с десмопрессином очень важна для определения центрального или нефрогенного генеза несахарного диабета. Предпочтительно сразу после пробы с сухоядением пациенту дать [десмопрессин](#) в таблетках в дозе 0,1 мг под язык до полного рассасывания или 10 мкг десмо-прессина интраназально, после чего в анализах мочи через 2 и 4 ч оценить прирост осмоляльности по сравнению с исходным уровнем. Прирост более 50% свидетельствует о наличии центрального варианта несахарного диабета.

Как только диагноз ЦНД установлен, в качестве третьего этапа исследования в обязательном порядке проводится визуализация гипоталамо-гипофизарной области с помощью МРТ. Патогномичным для ЦНД является отсутствие гиперинтенсивного сигнала от задней доли гипофиза на сагиттальных T₁-взвешенных изображениях без контрастирования. МРТ выявляет опухоли и инфильтративные образования области гипофиза и гипоталамуса, но в ряде случаев на ранних этапах развития опухоли или инфильтративного процесса не выявляется каких-либо патологических изменений, кроме исчезновения сигнала от задней доли гипофиза, что

обуславливает необходимость динамического МРТ-исследования в первые годы после дебюта ЦНД.

Препаратом выбора для лечения несахарного диабета является дес-мопрессин, синтетический аналог эндогенного гормона вазопресси-на, обладающий в 2000-3000 раз меньшей вазопрессорной активностью. Десмопрессин можно применять внутрь, интраназально или парентерально. При интраназальном или пероральном приеме максимальная концентрация в плазме крови достигается через 40-60 мин,

а клинический эффект наступает через 0,5-2 ч. Длительность действия колеблется от 6 до 24 ч и зависит от индивидуальной чувствительности к препарату и пути применения. Существует широкий разброс индивидуальных доз, необходимых для контроля диуреза. Ежедневные дозы пероральных препаратов колеблются от 100 до 1600 мкг в два, три, четыре приема, лиофилизированных подъязычных таблеток - от 60 до 720 мкг, а интраназальных форм - порядка 10-40 мкг. Как показывает клиническая практика, наиболее удобная форма десмопрессина - лиофилизированные подъязычные таблетки, что обусловлено быстрым началом действия препарата при всасывании со слизистой оболочки подъязычной области, стабильностью действия препарата вне зависимости от приема пищи и состояния слизистой оболочки носа (острая респираторная вирусная инфекция, аллергический ринит и др.), а также возможностью коррекции дозы путем деления таблетки. Начинать терапию следует с минимальной дозировки и увеличивать дозу по мере необходимости. При необходимости смены препарата подбора дозы заново не требуется, достаточно воспользоваться перерасчетом суточной дозировки, используя следующую формулу: 10 мкг десмопрессина интраназально - 100 мкг та-блетированного десмопрессина внутрь - 60 мг десмопрессина в виде лиофилизированных таблеток для подъязычного приема. В 80% случаев коррекции дозы не требуется. Повышение дозы препарата относительно подобранной требуется редко и может отмечаться в случаях повышения объема съеденной пищи, что обусловлено, по-видимому, большим поступлением электролитов. Снижение потребности в дес-мопрессине возможно в жаркую погоду, при повышенном потоотделении, что обусловлено значимой потерей натрия с потом, а также при декомпенсации надпочечниковой недостаточности, когда дефицит глюкокортикоидов вызывает нарушение выведения свободной жидкости. Во время беременности доза десмопрессина практически не меняется, но из-за повышения частоты мочеиспускания, обусловленного действием прогестерона в I триместре и давлением матки на мочевой пузырь в III триместре, внимание при оценке компенсации ЦНД должно быть обращено на ощущение жажды, а не на учащение мочеиспусканий.

Доза и препарат десмопрессина могут быть подобраны только в соответствии с индивидуальными особенностями всасывания и чувствительности к препарату. При этом правильно подобранная доза позволяет пациентам вернуться к полностью нормальной жизни.

9.2. БЛОК КЛИНИЧЕСКИХ ПРИМЕРОВ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВЫСОКОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ДЕСМОПРЕССИНУ У ПАЦИЕНТКИ С ЦЕНТРАЛЬНЫМ НЕСАХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

При развитии ЦНД повреждение нейрогипофиза, как указывалось ранее, может заключаться в механическом разрушении его структур, например, при объемных образованиях гипоталамо-гипофизарной области, нейрохирургических оперативных вмешательствах или черепно-мозговой травме, и представляет собой наиболее частую причину ЦНД. Воспалительно-инфильтративные изменения в структурах нейрогипофиза, такие как саркоидоз, гистиоцитоз Лангерганса, лимфоцитарный инфундибуло-нейрогипофизит, изолированный аутоиммунный ЦНД, встречаются в сумме немного реже, хотя ввиду трудностей диагностики и дифференциальной диагностики этих заболеваний, в особенности выделения

аутоиммунных форм поражения гипоталамо-гипофизарной области, эти процессы могут иметь большую распространенность, чем считается в настоящее время.

Появление МРТ расширило возможности диагностики причин ЦНД. Тем не менее у 30-50% пациентов этиологию заболевания выявить не удается. Большей частью это характерно для пациентов с дебютом ЦНД до начала использования МРТ головного мозга, поскольку МРТ-проявления воспалительных и аутоиммунных заболеваний гипофиза, как правило, со временем исчезают бесследно или оставляют после себя гипотрофические изменения гипофиза различной степени (частично пустое турецкое седло или пустое турецкое седло).

Основными проявлениями ЦНД являются выраженная жажда и полиурия (от 3 до 30 л/сут), которые резко нарушают самочувствие пациентов. ЦНД - это практически всегда хроническое заболевание, за исключением случаев его возникновения после оперативного вмешательства на головном мозге или черепно-мозговой травмы, когда ремиссия заболевания возможна в 60-75% случаев. Именно поэтому очень важно назначение эффективной терапии, которая позволила бы пациенту вернуться к нормальному образу жизни.

Ниже представлен клинический случай пациентки с длительным анамнезом ЦНД без выявленной причины заболевания, с высокой чувствительностью к препарату десмопрессина в виде интраназального дозированного спрея.

Пациентка И., 48 лет, обратилась в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с жалобами на выраженную сухость во рту, жажду, избыточное отделение светлой мочи (до 12 л в сутки), повышение АД максимально

до 180/150 мм рт.ст. с адаптацией к 140-130/110 мм рт.ст., сердцебиение и избыточную массу тела.

Анамнез жизни был примечателен перенесенными больной в младенческом возрасте стафилококковым сепсисом, холецистэктомией в возрасте 40 лет, а также наличием большого числа хронических сопутствующих заболеваний алиментарно-метаболического (хронический панкреатит, хронический гастродуоденит, жировой гепатоз, дислипидемия IIa, гиперурикемия) и воспалительно-аллергического (хронический тонзиллит, хронический вазомоторный ринит, правосторонний полипозный этмоидит, крапивница, конъюнктивит и отек Квинке на различные лекарственные препараты) характера, артроза коленных суставов с варусной деформацией. Наследственность не отягощена. Гинекологический анамнез: менструации с 15 лет, цикл нерегулярный, с тенденцией к удлинению до 35-47 дней; была одна беременность в возрасте 35 лет, которая закончилась выкидышем на раннем сроке; с 45 лет менструации отсутствуют. Данные объективного обследования: рост - 161 см, масса тела - 100 кг, ИМТ - 38,6 кг/м². Гиперстенического телосложения. ПЖК развита избыточно, распределена равномерно. Стрий и гиперпигментаций не выявлено. Перкуссия и пальпация внутренних органов - без патологии. Варусная деформация коленных суставов. Из анамнеза известно, что заболевание началось резко в возрасте 4,5 года, когда появились жажда и полиурия, началась непропорциональная росту прибавка массы тела. ЦНД диагностирован в возрасте 7 лет на основании постоянно низкой плотности мочи (1000-1001 г/л) в анализе мочи по Зимницкому и исключения СД. Был назначен Адиурекрин*^х с выраженным положительным эффектом, через несколько лет переведена на терапию адиуретином (точные дозы препаратов не помнит). МРТ головного мозга проведена впервые в возрасте 36 лет и выявлена картина частично пустого турецкого седла с наличием функциональных нарушений нейрогипофиза (отсутствием типичного гиперинтенсивного сигнала от задней доли гипофиза на T₁-взвешенных изображениях). В возрасте 41 года переведена на лечение таблетированным препаратом десмопрессина по 0,2 мг 2 раза в сутки, препарат принимала регулярно, но не всегда соблюдала рекомендации относительно его приема натощак из-за частого дробного питания для предупреждения обострения имеющихся хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта. В связи с этим нередко отмечала вариабельность действия препарата на

проявления ЦНД. Обратилась в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» для обследования и подбора адекват-

ной терапии ЦНД. При обследовании в отделении по результатам гормонального анализа (ТТГ, свободный Т₄, ИФР-1, кортизол, ПРЛ, ЛГ, ФСГ) данных о нарушении секреции гормонов передней доли гипофиза не получено, повышенными уровнями ЛГ и ФСГ подтверждена естественная менопауза. Проведен оральный глюкозотолерантный тест с определением уровня глюкозы и инсулина - выявлена выраженная инсулинорезистентность (индекс НОМА - 3,8) без нарушения утилизации глюкозы. Пациентке в целях снижения массы тела рекомендованы гипокалорийная диета и регулярные физические нагрузки (ходьба в быстром темпе не менее 30-40 мин в сутки, плавание 2 раза в неделю), а также назначен метформин в дозе 850 мг 2 раза в сутки. В целях компенсации водно-электролитного обмена таблетированный десмо-прессин заменен спреем назальным дозированным в дозе 10 мкг (1 доза) с определением длительности действия первой дозы препарата, которая составила 24 ч. В дальнейшем пациентка продолжила лечение препаратом в той же дозировке - 10 мкг/сут. Было отмечено, что действие препарата начиналось через 5-15 мин после его применения, а продолжительность действия составляла 24-25.

Обсуждение

Дебют несахарного диабета нередко развивается остро, иногда больные могут даже точно указать день появления симптомов. К сожалению, диагностика заболевания очень часто запаздывает на несколько лет. ЦНД без лечения может приводить к таким осложнениям, как расширение мочевыводящих путей, гидронефроз, что обуславливает необходимость выведения больших объемов мочи и в дальнейшем приводит к повышенному риску мочевых инфекций. Еще одним осложнением декомпенсированного ЦНД является перерастяжение и увеличение размеров желудка из-за необходимости приема больших количеств воды, при этом в некоторых случаях после назначения патогенетической терапии десмопрессином нарушаются механизмы насыщения, что приводит к переяданию и увеличению массы тела с дальнейшим развитием ожирения и его осложнений. Примечательно, что наиболее выраженную прибавку массы тела пациентка стала отмечать после начала лечения ЦНД и напрямую связывала действие этого «гормонального препарата» с повышением массы тела. В настоящее время у женщины имеются ожирение II степени, проявления метаболического синдрома (инсулинорезистентность, АГ, дислипидемия, гиперурикемия) и (как отражение повышенной нагрузки на суставы ног) артроз коленных суставов с варусной деформацией. Нельзя исключить, что

проблемы репродуктивной сферы также были вызваны избыточной массой тела. Подбор адекватной терапии для лечения ЦНД нередко является непростой задачей для лечащего врача. Выбор формы и, соответственно, пути приема препарата индивидуален для каждого больного и зависит от наличия сопутствующих заболеваний слизистой оболочки носа или желудочно-кишечного тракта. Но даже без явной патологии со стороны органа введения препарата эффективность различных форм десмопрессина может сильно различаться, что связано с особенностями кишечной и/или интраназальной адсорбции у каждого конкретного пациента. Можно предположить, что препятствием для эффективной терапии таблетированным десмопрессином у данной больной было несоблюдение приема препарата натошак из-за частого дробного питания. При этом назначение десмопрессина в виде интраназального спрея имело большую эффективность, что отмечено в динамике анализа мочи по Зимницкому (табл. 9.2).

Таким образом, своевременная диагностика заболевания и ранняя инициация терапии очень важны для лиц с ЦНД и позволяют избежать неблагоприятных осложнений. В представленном клиническом примере назначение десмопрессина в форме интраназального

спрея позволило добиться компенсации водно-электролитного обмена на фоне снижения дозы принимаемого препарата.

Список рекомендованной литературы

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Алгоритмы обследования и лечения пациентов в эндокринологии. 4.1. Нейроэндокринология: методические рекомендации. М.: Литтерра, 2008. 28 с.
2. Дедов И.И., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Открытое проспективное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности применения десмопрессина в форме назального спрея у пациентов с центральным несахарным диабетом: фармакоэкономические аспекты // Леч. врач. 2010. № 9. С. 2-5.
3. Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Несахарный диабет // Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 673-677.
4. Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Центральный несахарный диабет: современные аспекты диагностики и лечения // Леч. врач. 2006. № 10. С. 42-47.
5. Пигарова Е.А. Заболевания нейрогипофиза. Гл. 12. Клиническая нейроэндо-кринология / под ред. И.И. Дедова. М.: Принт, 2011. С. 239-256.
6. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Алгоритмы диагностики и лечения гипоталамо-гипофизарных заболеваний: учебное пособие / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: Принт, 2011. 28 с.
7. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Центральный несахарный диабет: дифференциальная диагностика и лечение: методические рекомендации / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: Анита-Пресс, 2010. 36 с.
8. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Клинический случай применения Пресайнекса у пациента с центральным несахарным диабетом вследствие гистиоцитоза Лангерганса // Эффективная фармакотер. в эндокринологии. 2011. № 1. С. 13-17.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НАРУШЕНИЯ ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ОБМЕНА КАК ПЕРВОГО СИМПТОМА РАСПРОСТРАНЕННОГО МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Особенности кровоснабжения задней доли гипофиза - преимущественно артериальное, а не венозное, как у аденогипофиза, - делают его более уязвимым для метастатических процессов. Именно поэтому нейрогипофиз более чем в 2 раза чаще поражается метастазами, чем аденогипофиз, а возникновение ЦНД у больного, имеющего в анамнезе онкологическое заболевание, в 90% случаев связано с метастазированием злокачественной опухоли. Наиболее часто метастазируют в гипофиз рак молочной железы, легких, простаты и почек, а также лимфомы. Аденомы гипофиза вызывают клиническую картину ЦНД только в 1% случаев, тогда как развитие ЦНД при метастазах в гипофизе встречается в 40-60% случаев.

Низкая частота ЦНД при аденомах гипофиза, по-видимому, обусловлена их медленным ростом, приводящим к постепенному вытеснению ней-рогипофиза кзади и кверху, что способствует сохранению его функции. При метастазировании опухолей в гипофиз инфильтративный рост и преимущественное поражение нейрогипофиза обуславливают частое развитие ЦНД и могут служить одним из маркеров метастатического процесса.

Ниже представлен клинический случай пациентки, у которой дебют ЦНД был первым проявлением распространенного метастатического рака молочной железы.

Пациентка В., 71 год, обратилась в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с жалобами на повышенное чувство жажды и потребление жидкости (5-6 л/сут холодной жидкости), избыточное выделение мочи (5-6 л/сут), ночное мочеиспускание (до 4-5 раз за ночь); сухость во рту, сухость кожи, бледность, слабость, сонливость; отеки голеней и стоп, одышку, загрудинные боли сжимающего характера, периодическое повышение АД максимально до 160/90-100 мм рт.ст.

Из анамнеза жизни известно, что 6 лет назад диагностирован рак правой молочной железы (T₁N₀M₀), по поводу которого проведены правосторонняя мастэктомия и лучевая терапия, и в дальнейшем регулярно обследовалась в условиях городского онкодиспансера. Аллергоанамнез и наследственность - без особенностей.

Из анамнеза болезни известно, что повышенную жажду и полиурию стала отмечать около полугода назад, с постепенным усилением до 5-6 л/сут. Два месяца назад обратилась к эндокринологу по месту жительства, при обследовании у которого выявлены нормальные параметры углеводного обмена и низкая плотность мочи. Диагностирован несахарный диабет и назначен таблетированный препарат десмопрес-сина в дозе 0,05 мг/сут, на фоне приема которого пациентка отмечала улучшение самочувствия в виде уменьшения жажды и количества выпиваемой/выделяемой жидкости. Однако в связи с присоединением отеков ног и лица через неделю лечения препарат был отменен. В течение последнего месяца перед госпитализацией появилась стенокардия напряжения. Поступила в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в целях дифференциальной диагностики синдрома полиурии-полидипсии.

Данные объективного обследования: рост - 168 см, масса тела 74 кг, ИМТ - 26,2 кг/м². Нормостенического телосложения. ПЖК развита умеренно, распределена равномерно. Кожный покров бледный, сухой. Язык сухой, обложен белым налетом. Губы сухие, кожа губ - с мелкими трещинами. Отмечена пастозность голеней и стоп. Периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание с жестким оттенком, хрипов нет. Частота дыхания - 17 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. АД - 140/90 мм рт.ст., ЧСС - 74 в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Край печени выступает от края реберной дуги на 2 см, безболезненный при пальпации. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Щитовидная железа не увеличена, мягкоэластической консистенции, безболезненная, клинически - эутиреоз.

При обследовании в условиях свободного питьевого режима данных о наличии мочевой инфекции не получено. Выявлены признаки дегидратации в виде повышения уровня натрия и хлоридов, гиперосмоляльности плазмы крови на фоне выраженного снижения осмоляльности мочи (табл. 9.1), что соответствовало критериям диагностики несахарного диабета. В биохимическом анализе крови также отмечено повышение уровня креатинина со снижением СКФ до 41 мл/мин (рассчитывалась по формуле Кокрофта-Голта).

Таблица 9.1

Данные биохимического анализа крови пациентки В.

Показатель	День госпитализации				Единицы измерения	Норма
	1-й	2-й	3-й	7-й		
Натрий	150,4	153,2	145,6	138,6	ммоль/л	120-150
Калий	4,5	4,9	5,0	4,4	ммоль/л	3,6-5,3
Хлориды	109,8	113,8	106,2	101,7	ммоль/л	97,0-108,0
Железо сывороточное	16,6	-	-	-	мкмоль/л	6,6-26,0
Фосфор	1,40	-	-	-	ммоль/л	0,87-1,45
Кальций общий	2,51	-	-	-	ммоль/л	2,15-2,55
Кальций ионизированный	1,19	-	-	-	ммоль/л	1,03-1,29
Глюкоза	6,0	-	-	-	ммоль/л	3,05-6,38
Холестерин	4,9	-	-	-	ммоль/л	3,3-5,2
Триглицериды	1,4	-	-	-	ммоль/л	0,10-2,20

АСТ	15,4	-	-	-	ЕД/л	-
АЛТ	10,8	-	-	-	ЕД/л	4-41
Белок общий	72,10	-	-	-	г/л	60,0-87,0
Мочевина	6,3	6,0	5,9	5,6	ммоль/л	1,7-8,3
Креатинин	129,0	128,0	127,0	103,0	мкмоль/л	62-108
Осмоляльность плазмы	0,302	0,304	0,290	0,284	Осм/кг	0,2800,300
СКФ	41	-	51	-	мл/мин	100-120

Для дифференциальной диагностики центрального и нефрогенного типов несахарного диабета проведен тест с десмопрессином (табл. 9.2), на фоне которого отмечено повышение осмоляльности мочи более чем на 200% (диагностически значимым для центральной формы несахарного диабета является повышение осмоляльности более чем на 50%), в связи с чем установлен диагноз ЦНД и назначена постоянная терапия дозированным интраназальным спреем десмопрессина по 10 мкг (1 доза) 2 раза в сутки с выраженным положительным эффектом - исчезновением жажды и снижением объема выделяемой мочи в сутки до 2 л.

Таблица 9.2

Данные осмоляльности мочи пациентки В. на фоне свободного питьевого режима, пробы с сухоядением, теста с десмопрессином и на фоне лечения препаратом дозированного интраназального спрея десмопрессина

Особенность взятия пробы мочи	Осмоляльность мочи, Осм/кг (референсный интервал - 0,600-1,200)
Исходно при госпитализации	0,067
На пике обезвоживания (утренняя моча)	0,118
Через 2 ч после инстилляций 10 мкг (1 дозы) интраназального спрея десмопрессина	0,237
Через 4 ч после инстилляций 10 мкг (1 дозы) интраназального спрея десмопрессина	0,267
На фоне лечения интраназальным спреем 10 мкг 2 раза в сутки в течение 7 дней	0,299

Проведено повторное МРТ-исследование головного мозга, выявившее объемное образование гипоталамо-гипофизарной области неоднородной структуры, размерами 1,4x1,8x2,4 см, а также отсутствие типичного гиперинтенсивного сигнала от нейрогипофиза.

При гормональном анализе крови выявлена умеренная гиперпро-лактинемия - 1120 мМЕ/л (норма - менее 540 мМЕ/л), уровни ТТГ, свободного Т₄, ЛГ, ФСГ, кортизола и АКТГ были в пределах референс-ных значений.

По поводу стенокардитических жалоб пациентка консультирована кардиологом, при осмотре обращено внимание на резкое повышение ишемических изменений на ЭКГ и усиление одышки в горизонтальном положении по сравнению с вертикальным, в связи с чем заподозрено наличие патологии области средостения. Также кардиолог рекомендовал исключение стеноза почечных артерий.

При УЗИ почек отмечены эхографические признаки множественных парапелвикальных кист и диффузные изменения паренхимы обеих почек. Дуплексное сканирование выявило гемодинамически значимые изменения правой почечной артерии, вероятно, за счет экстракавальной компрессии.

Дополнительно проведена МСКТ органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства, при которой обнаружены:

- вторичное поражение тел позвонков Th_x и L_{ii};
- диссеминированные микроочаги в легких;
- постлучевой фиброз верхушки правого легкого;

- дисковидный ателектаз III/V сегмента левого легкого (вероятнее всего, после перенесенной ранее тромбоэмболии легочной артерии);
- гидроторакс с обеих сторон;
- гиподенсивный очаг правой доли печени;
- объемные образования обоих надпочечников;
- вторично-сморщенная почка слева.

Учитывая данные анамнеза жизни и МСКТ, заподозрен распространенный метастатический рак молочной железы. В связи с этим определен маркер рака молочной железы - СА15-3, уровень которого составил 150,3 ЕД/мл (норма - менее 31,3 ЕД/мл), что подтверждало диагностическую концепцию.

Проведена трансназальная трансфеноидальная биопсия объемного образования гипоталамо-гипофизарной области, которая подтвердила наличие метастаза рака молочной железы.

Таким образом, был поставлен окончательный диагноз: «Рак правой молочной железы - Т₄№М₀. Состояние после правосторонней мастэк-томии в 2003 г., прогрессирование в 2011 г. с метастазированием в легкие, кости, печень, надпочечники и гипофиз. Ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения II функционального класса. Состояние после тромбоэмболии легочной артерии III/IV сегментов левого легкого. Двусторонний гидроторакс. Гидроперикард. ЦНД. Вторичная гиперпролактинемия».

Дальнейшее ведение пациентки включало лучевую и химиотерапию по поводу рака молочной железы под контролем онкологов.

Обсуждение

Случай данной пациентки, к сожалению, является далеко не редким. Метастаз рака молочной железы в задней доле гипофиза как причина ЦНД описан еще немецким врачом и патологом Моррисом Сим-мондсом в 1914 г., который много времени уделял изучению различных форм гипопитуитаризма и именем которого и назван пангипопитуитаризм (болезнь Симмондса).

Современная онкология добилась высоких результатов в лечении рака молочной железы, и в настоящее время все больше женщин проходят рубеж пятилетней выживаемости после этого грозного заболевания, но, как показывает клинический случай данной пациентки, прогрессирование заболевания может наблюдаться и в более поздние сроки, поэтому регулярное диспансерное наблюдение таких пациенток переоценить сложно.

Биохимическим онкомаркером карциномы молочной железы является высокомолекулярный гликопротеин СА15-3. Наибольший интерес представляет динамика уровня маркера, нежели его однократное определение. При этом скорость возрастания концентрации СА15-3 позволяет сделать заключение о прогрессировании заболевания, в частности, о метастазировании. Повышение уровня этого онкомаркера в крови может опережать появление клинических симптомов заболевания на 6-9 мес.

У данной пациентки клиническая картина и диагноз ЦНД опередили появление других клинических проявлений. Первичная диагностика заболевания проводилась на основании сниженной относительной плотности мочи, полиурии и эффективности таблетированного десмо-прессина. Присоединение же сердечной недостаточности и связанных с ней отеков было расценено как побочное действие десмопрессина, в связи с чем пациентка направлена на дообследование, которое подтвердило диагноз ЦНД, позволило установить его причину и выявить множественные другие очаги метастатического процесса.

Назначение терапии препаратом десмопрессина в виде интраназального дозированного спрея не привело к ухудшению отеков, наоборот, на фоне комбинированной терапии этим препаратом и кардиальными средствами (амлодипином по 5 мг/сут, метопрололом по 50 мг/сут и эналаприлом по 5 мг/сут) уже в течение первой недели лечения удалось уменьшить проявления сердечной недостаточности в виде одышки и отеков.

Декомпенсация ЦНД приводит к дегидратации и сгущению крови, а также к выраженной нагрузке на сердце за счет гиповолемии. Повышение уровня креатинина в крови и снижение СКФ у данной пациентки, по-видимому, также являлись следствием декомпенсации ЦНД (снижение почечного кровотока при гиповолемии), что подтверждается нормализацией уровня креатинина и повышением СКФ при назначении терапии десмопрессином и, в свою очередь, подчеркивает важность коррекции водно-электролитных нарушений при ЦНД.

Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует роль ЦНД как маркера патологии гипоталамо-гипофизарной области, что наряду с отягощенным анамнезом должно серьезно рассматриваться как потенциальное проявление метастатической болезни.

Список литературы

1. Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Несахарный диабет // Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 673-677.
2. Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Центральный несахарный диабет: современные аспекты диагностики и лечения // Леч. врач. 2006. № 10. С. 42-47.
3. Пигарова Е.А. Заболевания нейрогипофиза // Клиническая нейроэндокринология / под ред. И.И. Дедова. М.: Принт, 2011. С. 239-256.
4. Пигарова Е.А. Несахарный диабет: эпидемиология, клиническая симптоматика, подходы к лечению // Доктор.ру. 2009. № 6 (50). С. 29-34.
5. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Алгоритмы диагностики и лечения гипоталамо-гипофизарных заболеваний: учебное пособие / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: Принт, 2011. 28 с.
6. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Центральный несахарный диабет: дифференциальная диагностика и лечение: методические рекомендации / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: Анита-Пресс, 2010. 36 с.
7. Pivonello R., Faggiano A., Arrichiello P., Di Sarno A. et al. Central diabetes insipidus and heart: effect of acute arginine vasopressin deficiency and replacement treatment with desmopressin on cardiac performance // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2001. Vol. 54, N 1. P. 97-106.
8. Duffy M.J., Evoy D., McDermott E.W. CA 15-3: uses and limitation as a biomarker for breast cancer // Clin. Chim. Acta. 2010. Vol. 411, N 23-24. P. 1869-1874.

ОЖИРЕНИЕ И ГИНЕКОМАСТИЯ У ПАЦИЕНТА С ЦЕНТРАЛЬНЫМ НЕСАХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Распространенность обменных нарушений, характерных для ожирения при ЦНД, выше, чем в целом в популяции, и составляет, по данным ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», 60 против 25-35% популяционных данных. Из этих пациентов у 41,5% наблюдается избыточная масса тела, у 37,5% - ожирение степени, а у 21% - ожирение III степени. Это может объясняться тем, что развитие ЦНД в 41% случаев тесно связано с наличием объемных образований гипоталамо-гипофизарной области, их оперативным удалением, черепно-мозговой травмой. Это предрасполагает к вторичным и третичным нарушениям секреции гормонов передней доли гипофиза, недостаток которых может способствовать повышению массы тела, нарушению углеводного и липидного обмена.

Причиной развития гинекомастии является абсолютный или относительный избыток эстрогенов. Гинекомастия считается физиологической в неонатальном периоде (разрешается через 3 нед после рождения), в период пубертата (встречается у 60% мальчиков до 14 лет и исчезает в течение 3 лет) и в возрасте старше 60 лет. В другие же периоды жизни истинная гинекомастия возникает очень редко, и ее развитие чаще всего связано с ожирением или какой-либо органической патологией.

Ниже представлен клинический случай развития гинекомастии и ожирения в короткие сроки у 23-летнего пациента через 3 года после дебюта ЦНД.



Рис. 9.1. Гинекомастия и избыточное распределение подкожно-жировой клетчатки в области живота у пациента А., развившиеся 4 мес назад

Пациент А., 23 года, обратился в «НМИЦ эндокринологии» с жалобами на сухость во рту, жажду, снижение остроты зрения на оба глаза, снижение памяти, эпизоды понижения АД до 80/60 мм рт.ст., повышенную утомляемость, выраженную слабость, особенно в вечернее время, головные боли, увеличение массы тела и грудных желез (рис. 9.1).

Анамнез жизни - без особенностей. Наследственность отягощена по ожирению, сахарному диабету, сердечно-сосудистым заболеваниям.

Анамнез болезни: развитие в детском и подростковом возрасте - без особенностей (не отличалось от сверстников). В 20 лет выявлен несахарный диабет, по поводу которого назначен таблетированный десмопрессин в дозе 0,2 мг/сут с полной компенсацией состояния. При МРТ головного мозга объемных образований выявлено не было, отмечено снижение типичного сигнала от нейрогипофиза.

Через 3 года после дебюта несахарного диабета резко снизилась острота зрения. Вследствие повышенного аппетита повысилась масса тела на 20 кг за 4 мес, увеличились грудные железы. Стали нарастать слабость, заторможенность. Проводилась коррекция терапии несахарного диабета: таблетированный десмопрессин был заменен интрана-зальным спреем. На фоне этого жалобы на сухость во рту и жажду исчезли, но наблюдалась задержка жидкости вплоть до 1,5 дней после применения одной дозы препарата.

По месту жительства при обследовании глазного дна выявлена нисходящая атрофия дисков зрительных нервов, безуспешное лечение которой проводилось ноотропными препаратами, антиоксидантами и препаратами, улучшающими мозговой кровоток, причем две последние группы препаратов применялись как внутрь, так и ретробульбарно. Для снятия отека зрительного нерва на фоне приема десмопрессина применялся фуросемид в дозе 40-80 мг/сут, что сопровождалось мышечными болями и судорогами. При рентгенографии черепа выявлены нормальная форма и размеры турецкого седла. В гормональном анализе крови: ТТГ - 6,0 мЕД/л (норма - 0,35-4,5 мЕД/л), свободный Т₄ - 4,9 пмоль/л (норма - 9-20 пмоль/л), АКТГ - 11,847 пг/мл (норма - 7,9-66,1 пг/мл), кортизол - 0,66 мг/дл (норма - 6,7-22,6 мг/дл), СТГ - 0,029 нг/мл (норма - 0,004-1,406 нг/мл), ПРЛ - 2,32 мЕД/л (норма - 3,34-26,72 мЕД/л). Структура и объем щитовидной железы при УЗИ оказались в пределах нормы.

Увеличение грудных желез было расценено как следствие действия ПРЛ, и, несмотря на его низкое исходное значение, назначен бромо-криптин в дозе 1,25 мг 2 раза в сутки. Для снижения массы тела рекомендовалась низкокалорийная диета, эффективность которой оказалась низкой, и прибавка массы тела продолжалась. Состояние пациента расценено как проявление гипоталамического синдрома, и больной был направлен на консультацию в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» для коррекции гормональных нарушений.

При осмотре: рост - 172 см, масса тела - 96 кг, ИМТ - 32,5 кг/м², АД - 95/65 мм рт.ст., пульс - 68 в минуту. Температура тела - 36,5 °С. Тип телосложения нормостенический. Кожный покров обычной окраски. Отмечаются бледные стрии в области живота, бедер, плеч шириной до 3-4 мм. ПЖК чрезмерно развита, распределена в целом равномерно, но более выражена в абдоминальной области. Зрачки равномерно расширены, реакция на свет симметрично снижена. Отмечено умеренно выраженное оволосение по мужскому типу. Вирилизация соответствует возрасту. Грудные железы увеличены в размерах. При их пальпации определяется подвижная, эластичная железистая ткань диаметром 2 см. Пальпация и перкуссия внутренних органов - без особенностей. Периферических отеков не выявлено.

Данные лабораторных методов диагностики. Клинический анализ крови - без патологии. Общий анализ мочи - низкая относительная плотность (менее 1005 г/л), низкая осмоляльность - 100 мОсм/кг (норма - 600-1200 мОсм/кг). В биохимическом анализе крови обнаружены высокий уровень мочевой кислоты - 654 мкмоль/л (норма - 262-420 мкмоль/л), уровень глюкозы - 4,58 ммоль/л (норма - 4,1-5,9 ммоль/л), общий холестерин - 3,89 ммоль/л (норма - 3,2-5,6 ммоль/л), мочевина - 4,14 ммоль/л (норма - 2,1-7,1 ммоль/л), натрий - 141 ммоль/л

(норма - 135-146 ммоль/л), калий - 4,3 ммоль/л (норма - 3,5-5,1 ммоль/л), кальций - 2,42 ммоль/л (норма - 2,1-2,5 ммоль/л).

Данные гормонального анализа крови, представленные в табл. 9.3, а также данные предыдущего гормонального исследования свидетель-

ствуют о наличии вторичного гипотиреоза, вторичной надпочечниковой недостаточности, снижении гонадотропных гормонов при нормальном уровне тестостерона, снижении ПРЛ на фоне приема бромкриптина.

Таблица 9.3

Данные гормонального анализа крови

Гормональный анализ крови				
время	гормон	содержание	норма	единицы измерения
8:00	кортизол	<1,0	5,0-25,0	мкг/дл
	пролактин	0,37	2,10-17,70	нг/мл
	ЛГ	0,01	1,24-7,8	мЕд/мл
	ФСГ	0,01	1,42-15,4	мЕд/мл
	тестостерон	6,1	1,75-7,81	нг/мл
	эстрадиол	174	40-161	пмоль/л
	св. Т ₄	0,67	0,8-2,1	пмоль/л
	ТТГ	2,3	0,350-4,500	мЕд/мл
Онкомаркеры				
8:00	α-фетопротеин	2,36	0,6-6,65	нг/мл
	β-ХГЧ	135	0-2,5	мЕд/мл

Проведено МРТ-исследование головного мозга, выявившее объемное образование супраселлярной области, сдавливающее хиазму зрительных нервов, объемный процесс в желудочковой системе, МРТ-признаки нарушения функций нейрогипофиза (рис. 9.2, 9.3).

Скрининг на онкомаркеры герминативных опухолей, α-фетопротеин и β-хорионический гонадотропин выявил выраженное повышение второго до 135 мЕд/мл (см. табл. 9.3), что позволило отнести обнаруженное объемное образование головного мозга к этой группе опухолей ЦНС.

Больной консультирован в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко с подтверждением диагноза герминомы. Рекомендована химиотерапия с дальнейшей лучевой терапией на область головного и спинного мозга.

В области дна III желудочка определяется объемное образование, изоинтенсивное ткани головного мозга. Гипофиз обычных размеров, однородной структуры, отмечается отсутствие типичного гиперинтен-

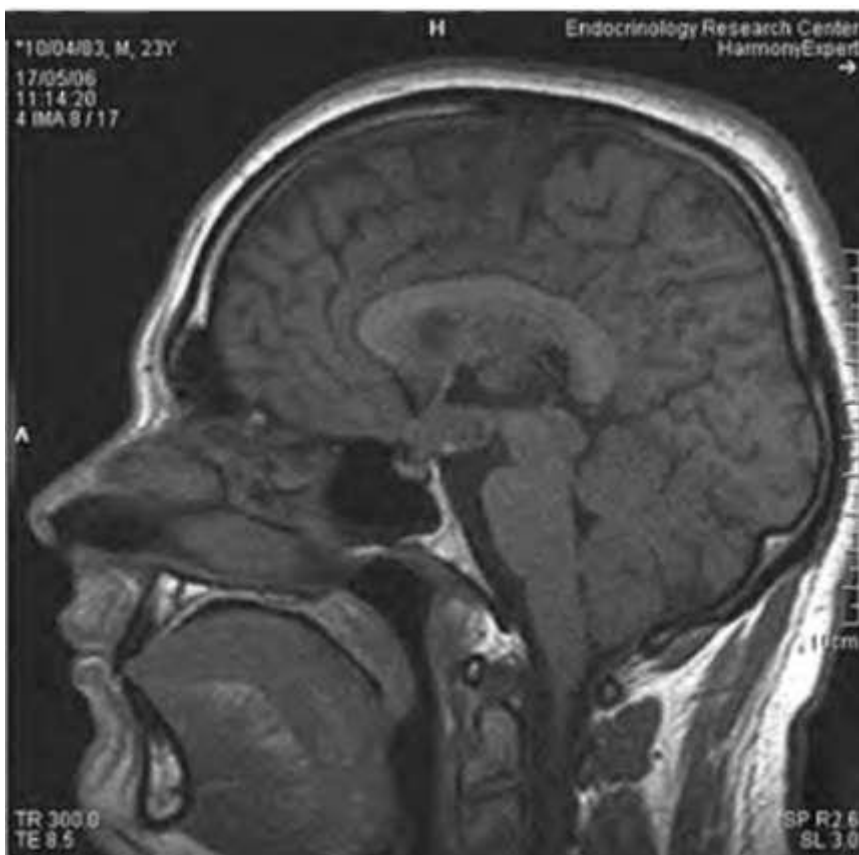


Рис. 9.2. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга без контрастного усиления

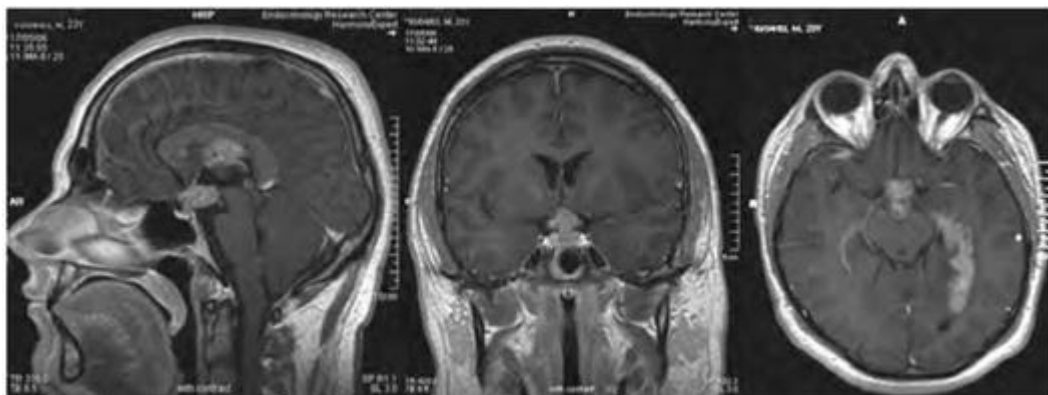


Рис. 9.3. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга с контрастным усилением. В области дна III желудочка определяется объемное образование неправильной формы, неоднородной структуры, размерами 14×18×24 мм, интенсивно накапливающее контрастный препарат. Накапливающая контраст дополнительная ткань определяется в передних, задних и нижних рогах левых боковых желудочков. Повышенное накопление контрастного вещества хориоидальными сплетениями рогов боковых желудочков справа

сивного сигнала от нейрогипофиза в режиме T₁-взвешенных изображений.

Для коррекции вторичных гормональных нарушений десмопрессин отменен, назначены гидрокортизон по 15 мг/сут, левотироксин натрия (L-Тироксин*) по 50 мкг/сут. Для компенсации несахарного диабета, с учетом лучшей переносимости и удобства в дозировании при невысокой потребности пациента в препарате, назначен вновь таблетированный десмопрессин в дозе 0,1 мг 2 раза в сутки.

На фоне проводимой терапии состояние больного несколько улучшилось: уменьшились общая слабость, сонливость, исчезли сухость во рту, жажда, снизился объем выделяемой мочи, повысилась ее осмоляльность (424 мОсм/кг), АД стабилизировалось на уровне 100/70 мм рт.ст.

Обсуждение

В обсуждении данного случая хотелось бы остановиться на механизмах развития гинекомастии у пациентов с β -хорионическим гонадотроп-пином, секретлируемым опухолями, а также причинах столь быстрой прибавки массы тела.

Механизм развития гинекомастии у данного пациента представлен на рис. 9.4. Повышенная продукция β -хорионического гонадотропина герминомой головного мозга, с одной стороны, подобно ЛГ, стимулирует клетки Лейдига яичек, в результате чего повышается продукция тестостерона, андростендиона, эстрадиола. С другой стороны, β -хорионический гонадотропин обладает свойством повышать активность фермента ароматазы в жировой ткани и стромальных клетках грудных желез. Результатом активации фермента в этих тканях является повышенная продукция эстрогенов (эстрадиола и эстрона) из андрогенов (тестостерона и андростендиона). Причем чем больше яички будут секретировать андрогенов, тем больше под действием фермента будет образовываться из них эстрогенов, оказывающих как местные адипогенные и препролиферативные эффекты на жировую ткань, так и системные эффекты по активации обратной отрицательной связи и подавлению секреции гонадотропин-релизинг-гормона, гонадотро-пинов (ЛГ и ФСГ) в гипоталамусе и гипофизе соответственно. В молочной железе избыток эстрогенов вызывает пролиферацию протоко-вых клеток, что клинически проявляется как истинная гинекомастия.

ПРЛ относится к гормонам, обладающим перmissiveм действием на развитие ткани молочной железы как у мужчин, так и у женщин. Считается, что гиперпролактинемия сама по себе не приводит к развитию гинекомастии. Их сочетание объясняется наличием гипогонадотропного гипогонадизма как вследствие повышения ПРЛ, так и из-за сдавливания опухолью гонадотрофов, что также нарушает нормальное соотношение андрогенов и эстрогенов.

К возможным причинам развития ожирения у данного молодого человека могут относиться поражение ядер гипоталамуса, ответственных за чувство голода и насыщения, вторичный гипотиреоз, СТГ-дефицит, относительный избыток эстрогенов.

Одним из действий тиреоидных гормонов является стимуляция основного обмена веществ посредством стимуляции липолиза и регулирования секреции лептина. Считается, что эти эффекты опосредуются через повышение экспрессии β_3 -адренорецепторов под действием T_3 . ТТГ обладает влиянием на дифференцировку адипоцитов. По данным британских авторов, наличие гипотиреоза у ребенка ускоряет наступление и продлевает период «округления», тем самым способствует ожирению и негативно сказывается на конечном росте.

Дефицит СТГ проявляется в снижении мышечной массы, а соответственно, и энергозатрат и повышении абдоминальной жировой клетчатки вследствие снижения активности липолиза в адипоцитах, что приводит к повышению массы тела, а его коррекция - к снижению массы ПЖК и секреции лептина. Некоторые авторы находят связь повышенного отложения жиров в области живота со снижением секреции гормона роста с возрастом, то есть выделяют возрастную СТГ-недостаточность - соматопаузу. Для подтверждения недостаточности гормона роста проводят пробу с инсулиновой гипогликемией. Мы не проводили ее у нашего больного ввиду его тяжелого общего состояния и отсутствия возможности коррекции данной недостаточности. Эстрогены и андрогены оказывают противоположное действие на жировую ткань, в том числе изменяя экспрессию гена *ob*: эстрогены способствуют, а андрогены противодействуют адипогенезу в ПЖК. Соответственно, дисбаланс половых стероидов в сторону преобладания эстрогенов будет предрасполагать к ожирению.

В представленном случае ожирение имеет многофакторный характер, и можно предположить, что все виды гипофизарных недостаточностей у больного могли внести свой определенный вклад в этот процесс. Но все же, по нашему мнению, ключевую роль может играть разрушение структур гипоталамуса, проявившееся исходно как несахарный диабет, в дальнейшем же - нарушение функционирования центров голода и насыщения. Изначальная двухцентровая теория регуляции голода и насыщения претерпела некоторые изменения. Считалось, что вентромедиальное ядро гипоталамуса является центром насыщения, а латеральная гипоталамическая область - центром голода и питания, стимуляция которых приводит к соответствующему действию. Центр голода обладает определенной тонической активностью, которая периодически подавляется импульсами из центра насыщения, возникающими сразу после приема пищи. В настоящее время выделяют несколько подкорковых ядер, формирующих чувство голода. Это аркуатное и паравентрикулярные ядра, латеральная гипоталамическая область

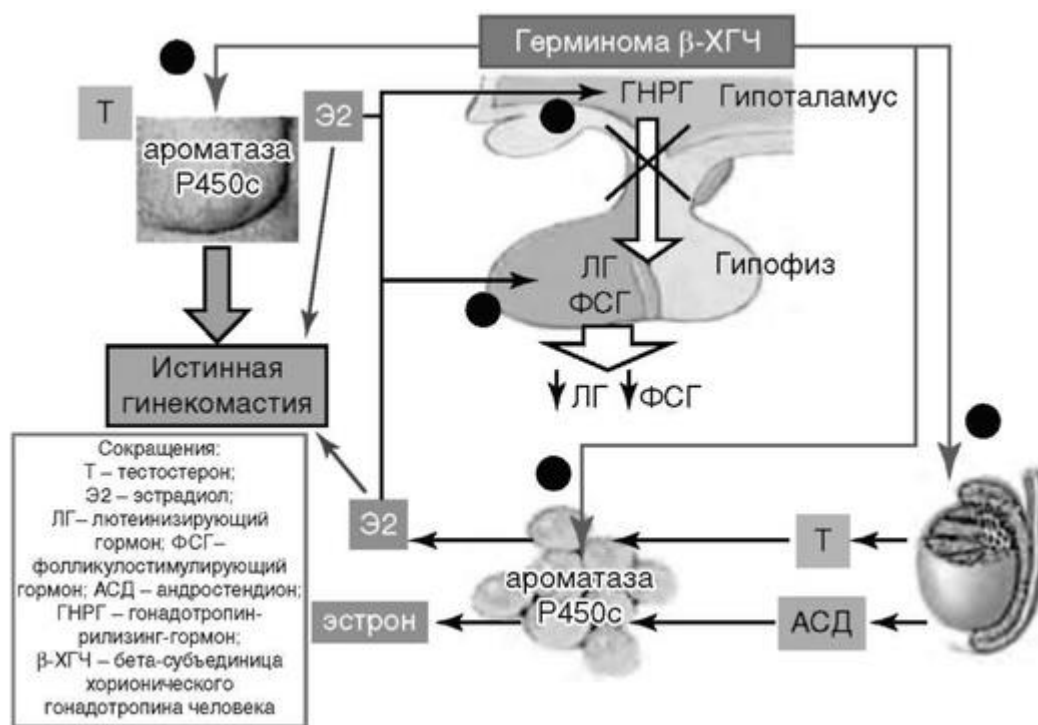


Рис. 9.4. Механизм развития гинекомастии при опухолях, секретирующих хорионический гонадотропин

и ядро солитарного тракта. Они являются методом синтеза и рецепции как орексигенных, так и анорексигенных периферических и центральных факторов, имеют афферентные и эфферентные связи между собой и вентромедиальным ядром, которому по-прежнему отдается роль центра насыщения. Паравентрикулярные ядра также содержат магноклеточные нейроны, являющиеся местом синтеза вазопрессина, аксоны которых заканчиваются в задней доле гипофиза. В непосредственной близости от них, в медиальной области гипоталамуса, располагается и вентромедиальное ядро, таким образом, объемный процесс этой области мог обусловить развитие несахарного диабета и нарушение чувства насыщения с последующей прибавкой массы тела.

Список литературы

1. Santen R. Endocrinology. 4th ed. Philadelphia, 2001. Vol. 3. P. 2335-2341.
2. Thapar K., Kovacs K., Scheithauer B., Lloyd R V. Diagnosis and Management of Pituitary Tumors. San Francisco: Humana Press. 2001. 23. P. 387-447.

3. Saez J.M., Sanchez P., Berthelon M.C., Avallet O. Regulation of pig Leydig cell aromatase activity by gonadotropins and Sertoli cells // Biol. Reprod. 1989. Vol. 41, N 5. P. 813-820.
4. Ismail A.A., Barth J.H. Endocrinology of gynaecomastia // Ann. Clin. Biochem. 2001. Vol. 38, pt 6. P. 596-607.
5. Dieudonne M.N., Pecquery R., Leneveu M.C., Giudicelli Y. Opposite effects of androgens and estrogens on adipogenesis in rat preadipocytes: evidence for sex-and site-related specificities and possible involvement of insulin-like growth factor 1 receptor and peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 // Endocrinology. 2000. Vol. 141. P. 649-656.
6. Larsen P.R., Kronenberg H.M., Melmed S., Polonsky K.S. Williams Textbook of Endocrinology. 10th ed. 2003. Vol. 18. P. 709-769.
7. Braunstein G.D. Aromatase and gynecomastia // Endocr. Relat. Cancer. 1999. Vol. 6. P. 315-324.
8. Mohamed-Ali V., Pinkney J.H., Coppack S.W. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ // Int. J. Obes. 1998. Vol. 22. P. 1145-1158.
9. Fain J.N., Coronel E.C., Beauchamp M.J., Bahouth S.W. Expression of leptin and b3-adrenergic receptors in rat adipose tissue in altered thyroid states // Biochem. J. 1997. Vol. 322. P. 145-150.
10. Endo T., Ohta K., Haraguchi K., Onaya T. Cloning and functional expression of a thyrotropin receptor cDNA from rat fat cells // J. Biol. Chem. 1995. Vol. 270. P. 10 833-10 837.
11. Wong S.C., Ng S.M., Didi M. Children with congenital hypothyroidism are at risk of adult obesity due to early adiposity rebound // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2004. Vol. 61, N 4. P. 441-446.
12. Holly J., Sabin M., Perks C., Shield J. Adipogenesis and IGF-1 // Metab. Syndr. Relat. Disord. 2006. Vol. 4, N 1. P. 43-50.
13. Lombardi G., Tauchmanova L., Di Somma C., Musella T. et al. Somatopause: dimetabolic and bone effects // J. Endocrinol. Invest. 2005. Vol. 28, N 10. Suppl. P. 36-42.
14. Sahu A. Minireview: a hypothalamic role in energy balance with special emphasis on leptin // Endocrinology. 2004. Vol. 145, N 6. P. 2613-2620.
15. Konturek P.C. et al. Neuro-hormonal control of food intake; basic mechanisms and clinical implications // J. Physiol. Pharmacol. 2005. Vol. 56, suppl. 6. P. 5-25.

ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ЦЕНТРАЛЬНОГО НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА

Ниже представлен клинический случай пациента с длительным анамнезом ЦНД вследствие перенесенного гистиоцитоза Лангерганса в детском возрасте, который за время течения болезни получал различные лекарственные средства для лечения ЦНД, демонстрирующий вариабельность переносимости и эффективности этих препаратов.

Пациент А., 53 года, в 2006 г. обратился в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с жалобами на периодические жажду, сухость во рту, избыточное выделение светлой мочи, несмотря на прием таблетированного

десмопрессина в дозе 0,1 мг 2 раза в сутки, общую слабость, снижение работоспособности, снижение АД до 110/70 мм рт.ст.

Данные объективного обследования: рост - 158 см, масса тела - 76 кг, ИМТ - 30,4 кг/м². Состояние удовлетворительное. Кожный покров и слизистые оболочки - без особенностей. Оволосение скудное, по мужскому типу. Бреется редко, 1 раз в 3-4 дня. ПЖК умеренно развита, отмечается ее повышенное отложение в области туловища. Перкуссия и аускультация - без особенностей. Щитовидная железа при пальпации не увеличена, без узловых образований. Симптом поколочи-вания отрицательный. Отеков нет.

Из анамнеза известно, что в возрасте 5 лет (1962) появились боли в правом тазобедренном суставе, стал хромать. Была заподозрена злокачественная опухоль (саркома) тазовых костей, в связи с чем проведена оперативная резекция лонной и ветви седалищной кости справа. Гистологическое заключение - эозинофильная гранулема, что свидетельствовало о гистиоцитозе Лангерганса. После этого проведено γ -облучение (кобальтовая пушка) на область пораженных костей таза. В возрасте 7 лет внезапно появилась клиническая картина несахарного диабета (диурез - 10 л/сут), по поводу которого назначен Адиурекрин*^x (порошок из высушенных задних долей гипофиза крупного рогатого скота) в дозе 0,025 г 1 раз в сутки с положительным эффектом - выделение мочи сократилось до 3-5 л/сут, но эффективность лечения была непостоянной, с периодами более выраженной полиурии, особенно в ночное время (никтурия - 2-4 раза за ночь). При дальнейшем исследовании были также обнаружены деструктивные изменения в других костях скелета и черепа, через год выявлено распространение патологического процесса на легкие, повышение скорости оседания эритроцитов до 50-60 мм/ч. В течение нескольких лет получал лечение преднизолоном в высоких дозах (60 мг/сут) с постепенным снижением до поддерживающих. Нормализации скорости оседания эритроцитов на фоне проводимого лечения не наблюдалось.

В 12 лет на фоне ремиссии гистиоцитоза отмечено отставание в физическом и половом развитии, по поводу чего обратился в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». При обследовании выявлен умеренно выраженный вторичный гипотиреоз, вторичный гипогонадизм. К терапии Адиурекрином*^x добавлены препараты: Т₃ по 10 мкг/сут, β -субъединицы хорионического гонадотропина человека по 1500 ЕД внутримышечно 2 раза в неделю, нандролон по 50 мг внутримышечно 1 раз в месяц, которые пациент получал до возраста 17 лет.

В 1987 г. Адиурекрин*^x заменен десмопрессином в виде интраназальных капель в дозе 1-2 капли 2 раза в сутки, на фоне которого компенсация проявлений полидипсии-полиурии улучшилась - уменьшилась вариабельность диуреза до 3,5-4 л, количество ночных мочеиспусканий снизилось до 2 раз, но пациент отмечал трудности в дозировании препарата, заключавшиеся в невозможности отмерить одинаковые по размеру капли, частом вытекании препарата из носа.

В 2003 г. переведен на таблетированный препарат десмопрессина по 0,1 мг 2 раза в сутки, на фоне которого диурез составлял 5-6,5 л, никтурия - 2 раза, чаще в утренние часы. При повышении дозы препарата до 0,1 мг 3 раза в сутки пациент отмечал головные боли.

При обследовании в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в 2006 г. в гормональном анализе (табл. 9.4) выявлены отклонения, свидетельствующие о наличии вторичной надпочечниковой недостаточности и гипогонадотропного гипогонадизма легкой степени тяжести.

Таблица 9.4

Результаты гормонального исследования крови и суточной мочи пациента А.

Наименование исследования	Результат	Единицы измерения	Референсные значения
ТТГ	4,3	мЕД/л	0,25-5,5
Свободный Т ₄	11,3	пмоль/л	9-20
Кортизол	125	нмоль/л	123-626
ПРЛ	278	мЕД/л	60-510
ЛГ	4,2	мЕД/л	0,8-7,6
Тестостерон	10,4	нмоль/л	11-33,5
ИФР-1	212	нг/мл	87-238
Свободный кортизол 24-часовой мочи (диурез 6,5 л)	57	нмоль/сут	60-413

В общем анализе крови и мочи патологических отклонений не выявлено, за исключением повышения скорости оседания эритроцитов до 47 мм/ч, что расценено как остаточное проявление перенесенного гистиоцитоза Лангерганса, поскольку при рентгенографическом

исследовании костей таза, легких, УЗИ брюшной полости признаков рецидива заболевания не выявлено.

По результатам биохимического исследования крови (табл. 9.5) выявлено нарушение липидного обмена в виде повышения значений общего холестерина за счет ЛПНП, вклад в развитие которого могли внести как наследственные и алиментарные факторы, так и длительное лечение высокими дозами преднизолона в анамнезе и гипогонадизм.

Таблица 9.5

Результаты биохимического исследования крови пациента А.

Наименование исследования	Результат	Единицы измерения	Референсные значения
Холестерин	7,0	ммоль/л	3,3-5,2
ЛПНП	5,0	ммоль/л	0-3,37
ЛПВП	0,9	ммоль/л	0,9-2,6
Триглицериды	2,1	ммоль/л	0,9-2,2
Общий белок	81,1	г/л	60-87
Альбумин	40,8	г/л	34-48
Креатинин	71	мкмоль/л	62-106
Общий билирубин	5,0	мкмоль/д	0-18,8
АСТ	29,6	ЕД/л	4-38
АЛТ	19,1	ЕД/л	4-41
Калий	4,7	ммоль/л	3,6-5,3
Натрий	142,5	ммоль/л	120-150
Хлориды	110	ммоль/л	97-118
Кальций общий	2,26	ммоль/л	2,15-2,55

При МРТ головного мозга отмечены нормальные размеры и структура аденогипофиза, гипоплазия нейрогипофиза и признаки лабильности сосудистого тонуса.

При рентгеноденситометрии выявлены выраженная остеопения поясничного отдела позвоночника (Т-критерий - $-2,3$ SD) и начальная остеопения шейки бедренной кости (Т-критерий - $-1,2$ SD).

По поводу гипогонадизма и дополнительно выявленных жалоб на эректильную дисфункцию и преждевременную эякуляцию больной консультирован андрологом, и после дообследования, включавшего измерение уровней свободного и общего простатоспецифического антигена, УЗИ органов мошонки, не выявивших каких-либо патологиче-

ских отклонений, был назначен препарат смеси эфиров тестостерона по 0,5 мл 1 раз в неделю.

Для коррекции выявленной надпочечниковой недостаточности назначен гидрокортизон по 5 мг утром с повышением дозы препарата при стрессах и инфекционных заболеваниях. Другие назначения включали диетотерапию с низким содержанием животных жиров, кальция карбонат + колекальциферол (Кальций-Д₃Никомед*).

В целях компенсации ЦНД, учитывая предыдущий неудачный опыт повышения дозы таблетированного десмопрессина, была предпринята попытка изменить время приема препарата (0,1 мг утром и 0,1 мг на ночь) с обязательным приемом строго натощак, что, как было выяснено, не всегда соблюдалось больным, особенно вечером. Изменение режима терапии таблетированным десмопрессином привело к стабилизации диуреза на уровне 5 л/сут, никтурии - 0-1 раз за ночь.

На фоне проводимой терапии отмечались положительные изменения: уменьшение общей слабости, выраженности гипотонии, улучшение половой функции, снижение уровня общего холестерина до 5,3 ммоль/л. Но компенсации ЦНД не наблюдалось.

В 2010 г. назначен интраназальный дозированный спрей десмопрес-сина в дозе 10 мкг 1 раз в сутки с подбором оптимального времени приема для больного в 10-11 ч утра. При данной терапии диурез снизился до 1,5 л/сут, прекратилась никтурия. В течение 2 мес наблюдения

АД стабильно нормальное, головных болей и снижения уровня натрия в крови не наблюдалось. Общее состояние, со слов пациента, значительно улучшилось за счет нормализации сна, так как исчезла необходимость ночных пробуждений. Пациент также отметил повышение работоспособности, поскольку род профессиональной деятельности требовал от него частых длительных поездок.

Обсуждение

История пациента А. ярко демонстрирует историю лечения ЦНД, начавшуюся с препарата Адиурекрина^{*,x}, представлявшего собой порошок из высушенных задних долей гипофизов крупного рогатого скота. Препарат обладал лабильной эффективностью, давал сосудосуживающий эффект, имел высокое алергогенное действие.

Появление десмопрессина в виде назальных капель - адиуретина в конце 1970-х гг. было прорывом в лечении заболевания, поскольку препарат был лишен недостатков своего предшественника, но также имел некоторые неудобства в дозировании, такие как невозможность отмерить точное количество и равные по объему капли, когда пипетка

уже находится в носу, нередким было вытекание препарата из носа после введения. Препарат имел иссушающее и раздражающее действие на слизистую оболочку носа, что со временем неблагоприятно сказывалось на его эффективности. В настоящее время препарат больше не выпускается.

Таблетированная форма десмопрессина позволила успешно лечить ЦНД у пациентов, страдающих заболеваниями слизистой оболочки носа, ограничивающими применение интраназальных форм. Неоспоримым плюсом является точность дозирования, но, к сожалению, применение этого препарата требует приема строго натощак, что представляет трудности у ряда пациентов с кратностью приема более 2 раз в сутки. Минусом этой фармацевтической формы является еще и длительность начала действия препарата - от 30 мин до 1 ч.

Форма десмопрессина в виде интраназального дозированного спрея у данного пациента сочетала лучшие качества ранее появившихся лекарственных средств - точность дозирования, удобство применения таблетированной формы и скорость наступления клинического эффекта при интраназальном применении. Уникально также то, что у некоторых пациентов с высокой чувствительностью к десмопрессину возможно применение препарата интраназального спрея всего лишь 1 раз в сутки, чего и удалось достичь у данного пациента.

Таким образом, подбор адекватной терапии для лечения ЦНД нередко является сложной задачей для лечащего врача. В представленном клиническом случае на протяжении всего 46-летнего периода болезни пациент находился в состоянии декомпенсации по ЦНД. Достижение

компенсации стало возможным только при применении интраназально-го дозированного спрея десмопрессина, что подтверждает необходимость индивидуализированного подхода к подбору терапии заболевания.

Список литературы

1. Goodfriend T.L., Friedman A.L., Shenker Y. Hormonal regulation of electrolyte and water metabolism // Endocrinology. 5th ed. / eds L.J. DeGroot, J.L. Jameson. Philadelphia, 2006. Ch. 133.
2. Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Несахарный диабет // Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 673-677.
3. Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Центральный несахарный диабет: современные аспекты диагностики и лечения // Леч. врач. 2006. № 10. С. 42-47.
4. Пигарова Е.А. Центральный несахарный диабет: патогенетические и прогностические аспекты, дифференциальная диагностика: дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 203 с.

ЛЕЧЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ФОРМЫ НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА ВСЛЕДСТВИЕ НЕЙРОСАРКОИДОЗА

Нейросаркоидоз - редкий агрессивный вариант системного саркоидоза, который может поражать гипоталамо-гипофизарную область и вызывать вторичные эндокринные нарушения. Причиной саркоидоза является хроническое идиопатическое гранулематозное воспаление с локализацией процесса в различных органах и тканях, однако наиболее часто поражаются легкие. В последнее десятилетие улучшилось понимание иммунопатогенеза заболевания. Его развитие связывают с инфекционными заболеваниями, иммунологическими механизмами и полигенной генетической предрасположенностью. Заболевание чаще встречается у женщин в возрасте от 20 до 40 лет. Заболеваемость составляет 8-10 на 100 000 населения.

Неврологическое повреждение при саркоидозе отмечается у 5-15% пациентов, в то время как результаты аутопсии показывают, что субклиническое повреждение наблюдается примерно в 25% случаев. Прогноз при нейросаркоидозе неблагоприятный и в 10-18% случаев ассоциирован со смертью.

При нейросаркоидозе может быть поражена любая область головного мозга, но чаще страдают черепно-мозговые нервы, гипоталамус и гипофиз.

Гипоталамо-гипофизарные проявления саркоидоза достаточно редки и составляют менее 1% интраселлярных объемных образований. Как правило, пульмонологи и неврологи, которые наблюдают пациентов с нейро-саркоидозом, мало внимания уделяют эндокринным осложнениям, недооценка которых может привести к фатальному исходу. Необходимо отметить, что только некоторые немногочисленные исследования по саркоидозу включали оценку состояния гипоталамо-гипофизарной системы.

Самыми частыми эндокринными проявлениями нейросаркоидоза считаются ЦНД (17-90% случаев) и гиперпролактинемия (3-32% случаев); недостаточность секреции гормонов аденогипофиза встречается крайне редко.

К сожалению, при инфильтративных заболеваниях гипофиза, к которым относится саркоидоз, диагностика проводится несвоевременно. Пациенты длительное время, нередко годами, не получают необходимого лечения ЦНД, что резко снижает качество их жизни из-за постоянной и мучительной жажды и необходимости приема большого количества жидкости и ее выведения (табл. 9.6).

Таблица 9.6

Клинические проявления центрального несахарного диабета

Клинические проявления	Описание
<i>Первичные - вследствие несахарного диабета</i>	
Жажда	Полидипсия, количество выпиваемой жидкости составляет от 3 до 20 л
Полиурия	Обильное, учащенное мочеиспускание, соответствующее объему выпитой жидкости
Никтурия	Ночное мочеиспускание
Общая дегидратация	Сухость кожи и слизистых оболочек, уменьшение слюно-и потоотделения; при неадекватности восполнения потерь жидкости наступает резко выраженная дегидратация, проявляющаяся общей слабостью, головными болями, тошнотой, рвотой, лихорадкой, судорогами, тахикардией, сгущением крови, коллаптоидными состояниями или психомоторным возбуждением
Желудочно-кишечные проявления	Постоянная перегрузка водой приводит к растяжению желудка, снижению секреторной функции желудочно-кишечного тракта, запорам
<i>Вторичные - вследствие объемного процесса в области гипофиза</i>	
Эндокринные нарушения	Недостаток/избыток гормонов передней доли гипофиза
Нарушение зрения	Сужение полей зрения, атрофия зрительного нерва, диплопия и др.
Неврологическая симптоматика	Головные боли, птоз, косоглазие, анизокория и др.

Ниже рассмотрен клинический случай ЦНД на фоне саркоидоза.

Пациентка А., 64 года, обратилась в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с жалобами на выраженную жажду (объем потребляемой жидкости - до 6-8 л/сут), обильное и учащенное мочеиспускание (цвет мочи светлый), необходимость вставать ночью для мочеиспускания и питья (в среднем 2-3 раза), сухость кожи, периодически возникающее головокружение, умеренную головную боль, сухой кашель, одышку при физической нагрузке.

Из анамнеза известно, что 4 года назад на основании гистологического исследования верифицирован диагноз «саркоидоз легких».

Пациентка получала лечение преднизолоном в дозе 30 мг/сут в течение 2 нед, далее - циклофосфамидом (Циклофосфаном*), к которому при обострении заболевания добавляли плазмаферез (всего три сеанса), по необходимости также проводились ингаляции ипратропия бромидом и фенотеролом с помощью небулайзера. На данной терапии больная чувствовала себя удовлетворительно. Через 2 года с момента диагностики саркоидоза легких пациентка отметила ухудшение состояния: ежедневный озноб в вечернее время без значимого повышения температуры тела и потливости в течение 2-3 нед, купированный самостоятельно. Еще через 6 мес к описанной симптоматике добавились жажда и полиурия, но к врачу по их поводу она обратилась только через год. При исследовании в клиническом анализе мочи отмечено только снижение относительной плотности - до 1010 г/л. При МСКТ головного мозга в проекции теменной, височной и затылочных костей определялись гиподенсивные зоны плотностью от -50 до -36 НУ, размером от 5 до 10 мм, в проекции шишковидной железы и задних рогов боковых желудочков - петрификаты неправильной формы, средних размеров, с четкими контурами. Состояние расценено как нейросаркоидоз, в связи с чем проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 1000 мг в течение 5 дней. В дальнейшем пациентка была переведена на поддерживающую терапию: метилпреднизолоном в дозе 4 мг по 4 таблетки в сутки, аспаркамом по 3 таблетки в сутки, циклофосфамидом (Циклофосфаном*) в дозе 0,2 г 2 раза в неделю, омепразолом в дозе 20 мг на ночь. Аллергический и наследственный анамнезы у пациентки отягощены не были.

При поступлении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» общее состояние больной охарактеризовано как относительно удовлетворительное. Конституция гиперстеническая. Кожный покров нормальной окраски, выражена сухость кожи. Видимые слизистые оболочки

розовые, сухие. ПЖК развита избыточно, распределена по абдоминальному типу. Лимфатические узлы, доступные пальпации, не увеличены. Щитовидная железа расположена в типичном месте, не увеличена, мягкоэластиче-ской консистенции, узловые образования не пальпировались. Рост - 164 см, масса тела - 77 кг, ИМТ - 28,6 кг/м². Сердечно-сосудистая система: АД справа - 130/90 мм рт.ст., частота пульса - 60 в минуту, область сердца визуально не изменена, тоны приглушены, ритмичны, перкуторно границы сердца - в пределах нормы. Органы дыхания: дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются, легочный звук притуплен, частота дыхательных движений - 16 в минуту. Органы пищеварения: язык чистый, живот мягкий и безболезненный, печень не выступает

из-под реберной дуги, склонность к запорам. Мочевыделительная система: мочеиспускание свободное, учащенное, обильное, симптом по-колачиванию с обеих сторон отрицательный. Нервная система и органы чувств: сознание ясное, правильно ориентирована в пространстве и собственной личности. Костно-мышечная система визуально не изменена.

При обследовании выявлено обезвоживание, в общем анализе крови на фоне восьмичасового ограничения жидкости отмечено повышение гематокрита до 46% и гемоглобина до 148 г/л, в биохимическом анализе крови - гипернатриемия и гиперосмоляльность (табл. 9.7, 9.8). В клиническом анализе мочи отмечено снижение относительной плотности до 1004 г/л и осмоляльности до 0,134 Осм/кг. Данные изменения позволили лабораторно подтвердить диагноз несахарного диабета. Для дифференциальной диагностики нефрогенной и центральной форм заболевания проведен тест, оценивающий чувствительность к десмопрессину. Он показал повышение осмоляльности мочи до 0,316 (+235%) через 2 ч и до 0,492 (+367%) через 4 ч после интраназального приема 10 мкг десмопрессина в форме спрея, что свидетельствовало о ЦНД (рис. 9.5). Применение десмопрессина также способствовало значительному снижению жажды и полиурии. Данный эффект длился 10-11 ч.

Таблица 9.7

Общий анализ крови пациентки А.

Показатель	Значение	Норма	Показатель	Значение	Норма
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	9,2	3,6-10,0	Моноциты (абс.), × 10 ⁹ /л	0,9	0,0-0,6
Нейтрофилы, %	70,3	43-75	Эозинофилы (абс.), × 10 ⁹ /л	0,1	0,0-0,3
Лимфоциты, %	19,2	20-51	Базофилы (абс.), × 10 ⁹ /л	0,2	0,000-0,065
Моноциты, %	9,4	1,7-11	Гемоглобин, г/л	148	120-140
Эозинофилы, %	0,9	1-5	Эритроциты, × 10 ¹² /л	5,2	4,3-5,7
Базофилы, %	0,2	0-1,0	Гематокрит, %	46	36-42
Нейтрофилы (абс.), × 10 ⁹ /л	6,5	2,2-4,8	Тромбоциты (абс.), × 10 ⁹ /л	335	180-320
Лимфоциты (абс.), × 10 ⁹ /л	1,8	1,2-3,0	СОЭ, мм/ч	28	2-30

Таблица 9.8

Биохимический анализ крови пациентки А.

Показатель	Значение	Норма	Показатель	Значение	Норма
Глюкоза, ммоль/л	4,3	3,1-6,1	АЛТ, Ед/л	34,9	7,0-35,0
Билирубин общий, мкмоль/л	5,8	5,0-18,8	Кальций ионизированный, ммоль/л	1,13	1,03-1,29
Билирубин прямой, мкмоль/л	1,0	0,0-5,1	Кальций общий, ммоль/л	2,34	2,15-2,55
Холестерин общий, ммоль/л	8,3	3,3-5,1	Калий, ммоль/л	4,7	3,6-5,3
Триглицериды, ммоль/л	2,3	0,1-2,2	Натрий, ммоль/л	147	135,0-145,0
Мочевина, ммоль/л	4,5	1,7-8,3	Хлориды, ммоль/л	108	97,0-108,0
Белок общий, г/л	69,2	60,0-87,0	Альфа-амилаза, Ед/л	61,1	28-100
Креатинин, мкмоль/л	77	44-80	Осмолярность*, Осм/л	0,314	0,280-0,300
АСТ, Ед/л	27,8	4,0-32,0	Мочевая кислота, мкмоль/л	308,6	250-500

* Осмолярность рассчитывалась по формуле: 2 × (натрий (ммоль/л) + калий (ммоль/л)) + глюкоза (ммоль/л) + мочевина (ммоль/л) + 0,033 × общий белок (г/л). Примечание. АСТ - аспаргатаминотрансфераза. АПТ - аланинаминотрансфераза

Пациентке с учетом выявления ЦНД и анамнестических данных о неврологических проявлениях саркоидоза проведено МРТ головного мозга с контрастированием. Исследование не выявило дополнительных образований в гипоталамо-гипофизарной области и не подтвердило описанных ранее по результатам МСКТ изменений вещества головного мозга. Но отсутствовала специфическая гиперинтенсивность (свечение) задней доли гипофиза, что является косвенным диагностическим критерием наличия ЦНД. Заключение по МРТ: диффузная неоднородность структуры аденогипофиза; признаки дисфункции задней доли гипофиза; магнитно-резонансные признаки дисциркуляторной энцефалопатии, умеренной сообщающейся (наружной) гидроцефалии; магнитно-резонансные признаки воспалительных изменений в прилега-

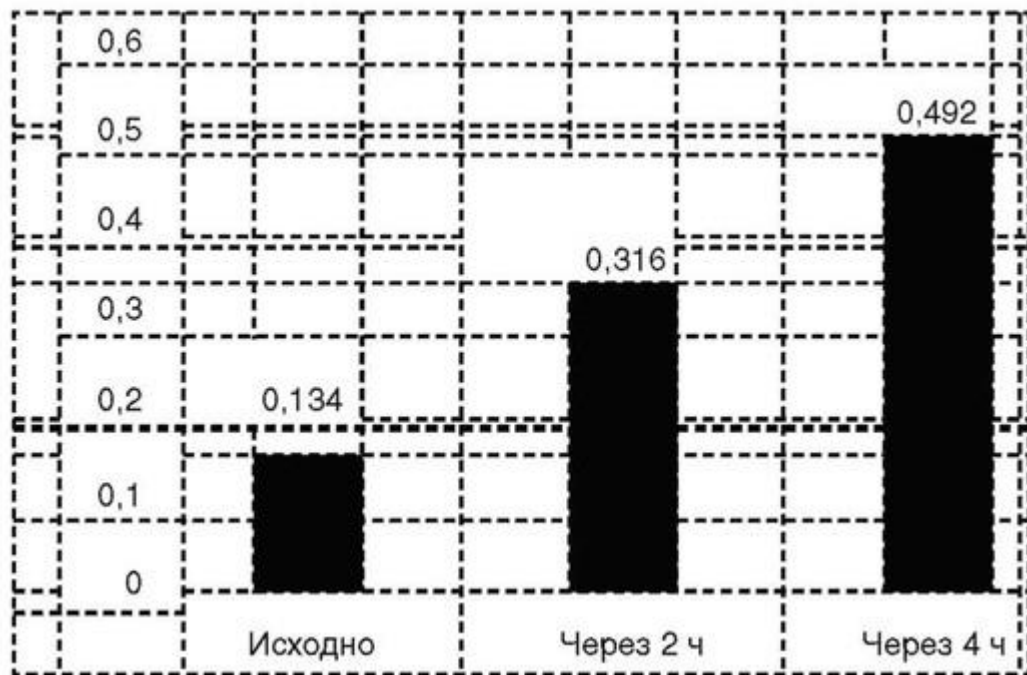


Рис. 9.5. Данные теста пациентки А. после применения 10 мкг десмопрессина интра-назально точных пазухах носа. Проведено также исследование на предмет гипофункции гормонов передней доли гипофиза, не выявившее какой-либо патологии (табл. 9.9). Снижение уровня кортизола в крови не является доказательством надпочечниковой недостаточности с учетом приема супрафизиологических доз глюкокортикоидов (метилпреднизолон в дозе 16 мг/сут) и нормального уровня АКТГ.

Таблица 9.9

Гормональный анализ крови пациентки А.

Показатель	Значение	Норма
Тиреотропный гормон, мМЕ/л	1,315	0,250-3,500
Свободный тироксин, пмоль/л	12,5	9,0-20,0
Пролактин, мЕд/л	266,1	92-540
Кортизол (утро), нмоль/л	114	123-626
АКТГ (утро), пг/мл	15,3	7-66
Инсулиноподобный фактор роста 1 (соматомедин С), нг/мл	154	84-220

Для лечения ЦНД пациентке назначен [десмопрессин](#) в форме спрея назального дозированного (по 10 мкг в одной дозе). Доза препарата

подбиралась по принципу «по потребности» и составила по 10 мкг утром и вечером. На фоне терапии диурез снизился до 1400 мл, прекратились ночные мочеиспускания, перестала беспокоить жажда, нормализовался сон и прошло головокружение.

По поводу гиперхолестеринемии назначен розувастатин в дозе 10 мг на ночь. В целях оценки возможного снижения МПК на фоне приема глюкокортикоидов проведена рентгеновская денситометрия, которая показала наличие выраженной остеопении в поясничном отделе позвоночника, отсутствие изменений исследуемого показателя в проксимальном отделе бедренной кости и лучевой кости.

Обсуждение

Нейросаркоидоз может поражать любой отдел ЦНС, и, как в рассмотренном случае, поражение может быть мультифокальным. Как правило, гранулематозные изменения при саркоидозе в гипоталамо-гипофизарной области наблюдаются на стебле (ножке) гипофиза. В результате нарушается транспорт везикул с вазопрессином из места его секреции в гипоталамусе (супраоптические и паравентрикулярные ядра) в заднюю долю гипофиза, где он секреторируется в кровь. Это и приводит к развитию ЦНД, проявляющемуся отсутствием характерного гиперинтенсивного сигнала от нейрогипофиза и патологическими инфильтративными изменениями ножки гипофиза (локальным или диффузным расширением), интенсивно накапливающей контрастное вещество. К сожалению, МСКТ, особенно без контрастирования, неспособна четко дифференцировать структуры гипоталамо-гипофизарной области. Именно поэтому в ходе ее проведения патологических изменений данной области у пациентки не выявлено.

Глюкокортикоиды являются препаратами первой линии терапии саркоидоза и могут комбинироваться с иммунодепрессантами. В случае рецидива саркоидоза глюкокортикоиды могут применяться в очень высоких дозах короткими курсами (пульс-терапия), что и было применено в приведенном клиническом случае при выявлении в ходе МСКТ данных, подтверждающих нейросаркоидоз. При МРТ в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» данных, подтверждающих поражение мозга, не получено, и, возможно, имело место исчезновение гранулемы гипоталамо-гипофизарной области, которая была причиной ЦНД.

Диагностика несахарного диабета у пациентки не представляла трудностей, так как были выявлены высокий гематокрит, гипернатрие-мия и гиперосмоляльность крови при одновременно низкой

осмоляльности и относительной плотности мочи в утренних анализах. Десмопрессинный тест показал высокую чувствительность к интраназально введенному десмопрессину, лечение которым было продолжено по принципу «по потребности», то есть в первые 2-3 дня пациентка получала очередную дозу препарата после окончания действия предыдущей, что определялось появлением симптомов несахарного диабета (полиурии и жажды). Однако ориентироваться на продолжительность только первой дозы десмопрессина (особенно примененной при выраженной дегидратации) для расчета суточной потребности не стоит, так как это может привести к переоценке суточной дозы препарата и, как следствие, передозировке.

Основной целью лечения десмопрессинном является купирование избыточной жажды и полиурии (для этого подбирается минимально эффективная доза). Не следует рассматривать в качестве цели лечения обязательное повышение относительной плотности мочи, особенно в каждой из проб анализа мочи по Зимницкому, поскольку не у всех пациентов с ЦНД на фоне клинической компенсации заболевания достигаются нормальные показатели концентрационной функции почек (физиологическая вариабельность концентрации мочи в течение дня, пожилой возраст, сопутствующая патология почек и др.).

Потребность в десмопрессине зачастую не коррелирует с объемом выпиваемой/выделяемой жидкости (без лечения), ИМТ или полом пациента, но может умеренно повышаться в первые годы после дебюта

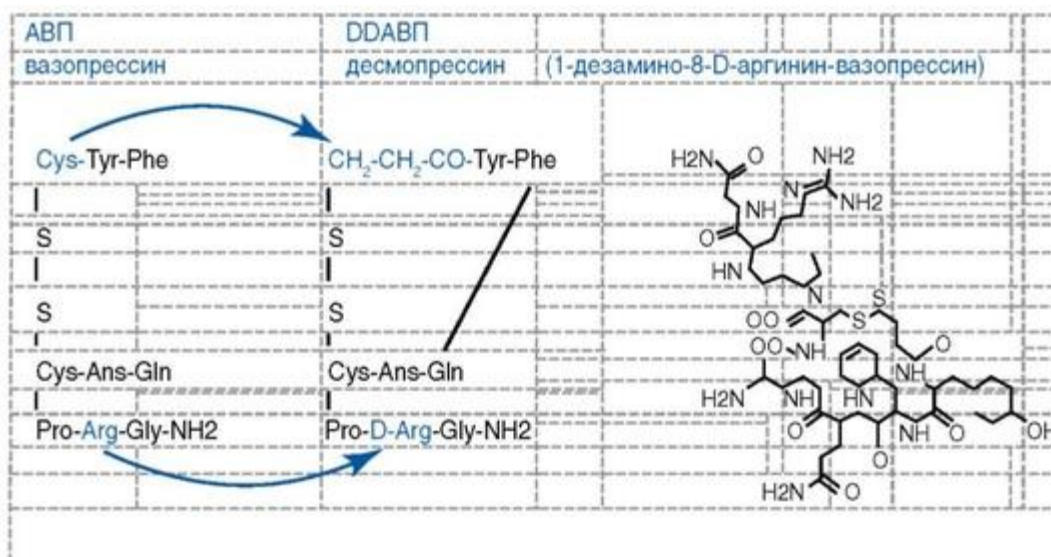


Рис. 9.6. Структурные формулы вазопрессина и десмопрессина

Таблица 9.10

Фармакоэкономические аспекты препаратов десмопрессина

Показатель	Форма выпуска		
	таблетки для приема внутрь	таблетки подъязычные	спрей назальный
Дозировка	0,1, 0,2 мг	60, 120 мкг	10 мкг/доза
	30 штук	30 штук	50 доз во флаконе
Начало действия	Через 1-2 ч	Через 15-45 мин	Через 15-30 мин
Длительность действия	8-12 ч	8-12 ч	8-24 ч
Ограничения в применении	Биодоступность при приеме с пищей снижена, поэтому принимаются натощак	Не описаны*	Заболевания, сопровождающиеся отеком слизистой носа**
Приблизительная стоимость лечения пациента А. в год***	59 256 руб.	67 980 руб.	35 692 руб.

* Целесообразно осуществлять прием жидкости и пищи через 5 мин после приема таблетки под язык для обеспечения полного всасывания препарата. ** При отеке слизистой оболочки носа вследствие острой респираторной вирусной инфекции рекомендуется предварительное закапывание сосудосуживающих капель в нос, что позволит применять препарат интраназально.

*** Использованы средние цены торгов за IV квартал 2013 г. - III квартал 2014 г. Расчет осуществлялся по формуле: (сумма позиции/количество упаковок в позиции x количество доз в упаковке) * количество препарата, принимаемого пациенткой в сутки x 365 дн. Перерасчет доз проводился по стандартной формуле: 10 мкг интра-назального десмопрессина = 0,2 мг десмопрессина таблеток для приема внутрь = 120 мкг десмопрессина таблеток подъязычных.

заболевания как проявление снижения функции нейрогипофиза. Вариабельность суточной потребности в десмопрессине у пациентов обусловлена также индивидуальной чувствительностью к препарату и в меньшей степени особенностями кишечного или назального всасывания. Более подробно сравнительные характеристики препаратов десмопрессина приведены в табл. 9.10. Как указывалось ранее, основным критерием диагностики адекватности дозы десмопрессина является отсутствие чувства избыточной жажды, ночных мочеиспусканий, диуреза до комфортного уровня для конкретного индивидуума.

В результате применения интраназального дозированного спрея нам удалось достичь целей лечения ЦНД, что значительно улучшило самочувствие и качество жизни пациентки. По

прошествии 1 года с начала лечения ЦНД пациентка оставалась полностью компенсированной на подобранной терапии десмопрессином.

Заключение

Сочетание саркоидоза и ЦНД является редкой патологией. Однако своевременная диагностика ЦНД и лечение современными лекарственными препаратами могут значительно улучшить самочувствие и качество жизни больных.

Список литературы

1. Пигарова Е.А. Центральный несахарный диабет: патогенетические и прогностические аспекты, дифференциальная диагностика: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009.
2. Пигарова Е.А., Михайлова Д.С., Дзеранова Л.К. и др. Центральный несахарный диабет в исходе трансфеноидального лечения опухолей гипоталамо-гипофизарной области // Лечение и профилактика. 2014. № 2. С. 68-75.
3. Визель А.А. Саркоидоз: реалии текущего момента // Практическая медицина. 2008. № 8 (32). С. 53-56.
4. Hwang J.K., Cho J.H., Park S.Y. et al. A case of possible neurosarcoidosis presenting as intractable headache and panhypopituitarism // Case Rep. Endocrinol. 2013. Article ID 816236.
5. Langrand C., Bihan H., Raverot G. et al. Hypothalamo-pituitary sarcoidosis: a multicenter study of 24 patients // QJM. 2012. Vol. 105, N 10. P. 981-995.
6. Мозолевский Ю.В., Ахмеджанова Л.Т., Сулова Е.Ю., Яхно Н.Н. Изолированный нейросаркоидоз // Неврол. журн. 2013. Т. 18, № 6. С. 33-39.
7. Freda P.U., Post K.D. Differential diagnosis of sellar masses // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 1999. Vol. 28, N 1. P. 81-117.
8. Bullmann C., Faust M., Hoffmann A. et al. Five cases with central diabetes insipidus and hypogonadism as first presentation of neurosarcoidosis // Eur. J. Endocrinol. 2000. Vol. 142, N 4. P. 365-372.
9. Tabuena R.P., Nagai S., Handa T. et al. Diabetes insipidus from neurosarcoidosis: long-term follow-up for more than eight years // Intern. Med. 2004. Vol. 43, N 10. P. 960-966.
10. Bihan H., Christozova V., Dumas J.L. et al. Sarcoidosis: clinical, hormonal, and magnetic resonance imaging (MRI) manifestations of hypothalamic-pituitary disease in 9 patients and review of the literature // Medicine (Baltimore). 2007. Vol. 86, N 5. P. 259-268.

11. Пигарова Е.А. Десмопрессин в диагностике и лечении центрального несахарного диабета // Ожирение и метаболизм. 2013. № 1 (34). С. 50-51.
12. Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Алгоритм диагностики несахарного диабета // РМЖ. 2006. Т. 14, № 26. С. 19-25.
13. Дедов И.И., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Открытое проспективное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности применения десмопрессина в форме назального спрея у пациентов с центральным несахарным диабетом // Леч. врач. 2010. № 9. С. 2-5.
14. O'Reilly M.W., Sexton D.J., Denedy M.C. et al. Radiological remission and recovery of thirst appreciation after infliximab therapy in adipic diabetes insipidus secondary to neurosarcoidosis // QJM. 2015. Vol. 108. P. 657-659.
15. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Эффективность и сравнительный анализ потребительских качеств препарата десмопрессин, интраназальные капли, в лечении пациентов с центральным несахарным диабетом // Ожирение и метаболизм. 2014. № 3. С. 31-36.
16. Мазеркина Н.А. Препарат вазомирин в терапии центрального несахарного диабета у детей // Фарматека. 2014. № 16 (289). С. 86-90.
17. Бирюкова Е.В. Центральный несахарный диабет: в чем секрет эффективного лечения? // Фарматека. 2014. № 5 (278). С. 40-46.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЦЕНТРАЛЬНОГО НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА, ОСЛОЖНЕННОГО ПАТОЛОГИЕЙ ЦЕНТРА ЖАЖДЫ

Процессы поддержания водно-электролитного баланса в организме нельзя назвать простыми и понятными. Необходимость сохранения узкого физиологического диапазона концентраций различных ионов и воды в клеточных и внеклеточных пространствах организма требует тонкой настройки и четкого функционирования всех элементов этой системы. Не являются исключением и нарушения центральной регуляции чувства жажды, которые могут выступать как отдельное заболевание, так и осложнять диагностику и ведение пациентов с другими нарушениями водно-электролитного обмена.

Ниже представлен случай пациентки с ЦНД, ассоциированным с повышенной перцепцией жажды (гипердипсией).

Пациентка М., 27 лет, поступила в отделение с жалобами на жажду и сухость во рту, ежедневное выделение более 10 л светлой мочи; вязкие слюны, тошноту, вздутие живота; плохой сон, связанный с частыми просыпаниями для мочеиспускания и приема жидкости; периодические головные боли, купируемые приемом анальгетиков или проходящие самостоятельно; выраженную общую слабость, сухость кожи, периодическую отечность лица и пальцев рук преимущественно в предменструальный период; прибавку массы тела в течение последней беременности и персистенцию избыточной массы тела после беременности.

Предъявляемые жалобы на жажду и полиурию больная впервые отметила около 7 лет назад на фоне в целом хорошего самочувствия. С течением времени их выраженность увеличилась. Пациентка отрицает какие-либо инфекционные заболевания, травмы головы, а также какие-либо гипертермические реакции или выраженные головные боли в период дебюта заболевания. В предшествующих данной госпитализации обследованиях исключалось наличие СД (нормальный уровень глюкозы натощак, уровень гликированного гемоглобина - 5,5%), ги-перкортицизма, ВДКН, заболеваний щитовидной железы и гиперпро-лактинемии (табл. 9.11).

Таблица 9.11

Результаты гормонального анализа крови

Показатель	Результат	Единицы измерения	Норма
ПРЛ	360	мЕд/л	90-540
ТТГ	1,09	мЕд/л	0,27-4,2
св. Т ₄	13,4	пмоль/л	9,0-20,0
АКТГ утро	34	пг/мл	10-48
АКТГ ночь	7	пг/мл	< 30
Кортизол утро	369,9	нмоль/л	222-690
Паратгормон	36,5	пкг/мл	9,5-75,0

В анамнезе жизни примечательно хроническое невынашивание беременности. Из четырех беременностей, которые имела пациентка, первая закончилась мертворождением в тазовом предлежании, последующие две - выкидышами на ранних сроках, а последняя беременность закончилась рождением здорового ребенка на сроке 35 нед путем кесарева сечения. В течение всего периода этой беременности больная находилась под пристальным наблюдением акушеров-гинекологов, с 6-8-й недели получала 2,5-5,0 мг преднизолона в сутки, Вобэнзим*, пентоксифиллин (Трентал*). Неоднократно сдавала анализ крови на волчаночный коагулянт, наличие которого не было подтверждено. Продолжительность лактации составила 9 мес, прекратилась самостоятельно. В аллергоанамнезе отмечены аллергия на стиральный порошок и хлоринолсодержащий чистящий порошок в виде крапивницы. Наследственность отягощена по отцовской линии по подагре с развитием хронической почечной недостаточности.

Объективный статус: сознание ясное, положение активное. Рост - 172 см, масса тела - 96,8 кг, ИМТ - 32,7 кг/м². Телосложение нормо-стеническое. Оволосение по женскому типу: избыточное в области висков, средней линии живота, бедер и голеней. Суммарное гирсутное число - 16 баллов. Жировая клетчатка выражена избыточно, распределение преимущественно равномерное. Кожный покров обычной окраски. На коже живота отмечаются редкие папулезные высыпания и *stria gravidarum*. Внизу живота - рубец после кесарева сечения. Видимые слизистые оболочки светло-розовой окраски. Перкуссия и аускультация сердца и легких - без особенностей.

АД - 120/80 мм рт.ст., пульс - 76 в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Щитовидная железа мягкоэластической консистенции, не увеличена, без узловых образований.

В базальных условиях на фоне свободного питьевого режима в биохимическом анализе крови выявлены нормальные концентрации основных электролитов, за исключением повышенного уровня общего кальция, при этом уровень его ионизированной формы оставался в пределах нормы. Осмоляльность плазмы крови была немного пониженной (табл. 9.12). Суточный диурез составил 13,8 л с осмоляльно-стью мочи 0,089 Осм/кг. Осмоляльность самой концентрированной (ночной) порции мочи составила 0,069 Осм/кг (норма - 0,600-1,200 Осм/кг). В клиническом анализе мочи относительная плотность была менее 1005 г/л, в остальном - без отклонений от нормы.

Таблица 9.12

Результаты биохимического анализа и осмоляльности крови у пациентки М. при поступлении

Показатель	Результат	Единицы измерения	Норма
Натрий	129,8	ммоль/л	120-150
Калий	4,2	ммоль/л	3,6-5,3
Хлориды	97,6	ммоль/л	97-108
Кальций общий	2,67	ммоль/л	2,15-2,55

Кальций иониз.	1,27	ммоль/л	1,03-1,29
Глюкоза	5,7	ммоль/л	3,05-6,38
Креатинин	102	мкмоль/л	62-106
Мочевина	6,9	ммоль/л	1,7-8,3
Мочевая кислота	331,2	ммоль/л	202-420
Осмоляльность крови*	0,274	Осм/л	0,280-0,300

Полученные данные оказались немного нетипичными для картины несахарного диабета, так как для этого заболевания характерны обезвоживание за счет отсутствия вазопрессин-опосредованной реабсорбции воды в почках и повышение осмоляльности и натрия крови как отражение этого обезвоживания. У данной пациентки осмоляльность плазмы оказалась умеренно сниженной, а уровень натрия - ближе к нижней границе нормы. Считается, что при свободном доступе к воде пациенты с несахарным диабетом и неизменным чувством жажды потребляют ровно такой объем жидкости, какой необходим для компенсации потерь воды с мочой и поддержания нормального водно-электролитного баланса в организме. Снижение же осмоляльности крови свидетельствует о потреблении избыточного с точки зрения физиологии объема жидкости, что часто наблюдается при первичной полидипсии.

В некоторых случаях гиперкальциемия может быть причиной развития нефрогенного варианта несахарного диабета, но у данной пациентки уровень ионизированного кальция, который отражает биологически активную фракцию кальция в крови, был в пределах нормы. Уровень ПТГ (см. табл. 9.11) исключил наличие гиперпаратиреоза как второй по распространенности причины повышения кальция в сыворотке крови после опухоли.

Больной была проведена проба с депривацией жидкости (сухоядением), протокол которой представлен в табл. 9.13. В ходе пробы достигнуто плато нарастания осмоляльности мочи (повышение осмоляльно-сти мочи - менее 0,020 Осм/кг в час). При этом максимальная осмоляльность мочи составила 0,153 Осм/кг, что свидетельствовало об отсутствии осмотически опосредованной секреции эндогенного вазопрессина и подтверждает наличие несахарного диабета.

После достижения конечной точки фазы дегидратации был инициирован тест с десмопрессинном, синтетическим аналогом вазопрессина, селективно активирующим вазопрессинные рецепторы 2-го типа (V2), отвечающие за реабсорбцию воды в почках. Больная приняла 0,1 мг десмопрессина *per os*, в течение последующих 2 ч выпила 1 л жидкости. Состояние больной по прошествии 30 мин после проведения пробы с десмопрессинном значительно улучшилось - уменьшились жажда и сухость во рту. Через 1 ч прошла головная боль, появились яркий румянец на лице и ощущение жара.

Последнее указывает на активацию экстраренальных V2-рецепторов в сосудистой стенке, приводящую к их дилатации. Этот эффект клинически подтверждает наличие чувствительности к десмопрессину.

Таблица 9.13

Час	Объем выделенной мочи, мл	Осмоляльность мочи*, Осм/кг	Натрий крови, ммоль/л	Осмоляльность крови*, Осм/кг	Са общ. крови, ммоль/л	АД, пульс	Вес, кг	Жалобы/общее самочувствие
0	-	0,078	140,0	0,275		120/85/73	96,750	небольшая сухость во рту
1	540	0,080					96,250	небольшая сухость во рту
2	450	0,088				120/90/74	95,850	сухость во рту, жажда
3	300	0,110	144,9	0,282			95,550	сухость и горечь во рту, жажда
4	380	0,116				125/90/76	95,200	сухость и горечь во рту, жажда

5	300	0,143					94,950	выраженная жажда
6	200	0,153	146,0	0,286	2,61	120/80/72	94,750	выраженная жажда, слабость
7	150	0,156				120/90/80	94,550	нестерпимая жажда, слабость, головная боль
прием 0,1 мг десмопрессина <i>per os</i> , больной разрешено пить воду, none более объема выделенной жидкости на пробе (2320 мл)								
8						110/80/78		уменьшение жажды, гиперемия лица
9		0,466				110/80/66		N, гиперемия лица

Данные пробы с депривацией жидкости и десмопрессинового теста по G. Robertson

Измеренная осмоляльность мочи через 2 ч после приема десмопрессина составила 0,466 Осм/кг, что, согласно критериям дифференциальной диагностики несахарного диабета, свидетельствует о центральном генезе заболевания (табл. 9.14).

Таблица 9.14

Критерии дифференциальной диагностики несахарного диабета

Несахарный диабет	Полидипсия
В базальных условиях:	
норма или ↑ Na и P _{осм}	норма ↓ или Na и P _{осм}
U _{осм} менее 0,200 Осм/кг	U _{осм} понижена
При ограничении питья:	
повышение Na, P _{осм}	Na, P _{осм} — норма
U _{осм} ≤ P _{осм} (0,300 Осм/кг)	U _{осм} >> P _{осм} > 0,650 Осм/кг
После введения / приема десмопрессина:	
повышение U _{осм} :	
>50% — центральный	повышение U _{осм} менее чем на 10%
<50% — почечный	
P _{осм} — осмоляльность плазмы крови: сокращенная формула для расчета: 2(Na + K**) + глюкоза (ммоль/л) (норма — 0,270–0,290)* U _{осм} — осмоляльность мочи: сокращенная формула для расчета: 2(Na + K**) + мочевины (ммоль/л) (норма — 0,600–0,900)*	

* осмоляльность крови и мочи определялись криоскопическим методом при помощи осмометра Osmomat 30 (Gonotec, Германия), при этом нормальные значения для показателей отличаются от таковых, рассчитанных по представленным выше формулам; осмоляльность крови: 0,280-0,300 Осм/кг, осмоляльность мочи: 0,600-1,200 Осм/кг;

** Na и K выражаются в ммоль/л или макв/л.

Начатая непосредственно после диагностики ЦНД терапия таблетированным препаратом десмопрессина в дозе 0,1 мг утром и вечером привела к выраженному снижению жажды в течение дня и снижению диуреза до 5,5 л. Нормализовалось самочувствие - исчезли жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта, больная стала реже просыпаться ночью, уменьшилась общая слабость. Но в то же время больная стала отмечать некоторую отечность пальцев рук и лица, периодически

возникавшую в течение месяца. Объективно эта отечность не подтверждалась. Подобные жалобы при терапии десмопрессином не должны оставаться без внимания, так как они могут свидетельствовать о передозировке препарата и развитии водной интоксикации, гипонатриемии и связанных с нею осложнений.

Биохимический анализ крови на фоне рекомендуемой терапии дес-мопрессином исключил наличие гипонатриемии. В то же время высокий суточный диурез и низкая осмоляльность мочи больше свидетельствовали в пользу недостаточности действия десмопрессина, чем его передозировки (табл. 9.15). Для уточнения клинической картины мы попросили пациентку сдать кровь на осмоляльность при появлении первых признаков жажды. Данный тест выявил снижение осмотического порога жажды до 0,278 мОсм/кг, в норме находящегося на уровне примерно 0,295 мОсм/кг.

Таблица 9.15

Результаты биохимического анализа и осмоляльности крови на терапии десмопрессином

Показатель	Результат	Единицы измерения	Норма
Натрий	137,1	ммоль/л	120-150
Калий	4,1	ммоль/л	3,6-5,3
Хлориды	105,5	ммоль/л	97-108
Кальций общий	2,43	ммоль/л	2,15-2,55
Кальций иониз.	1,29	ммоль/л	1,03-1,29
Осмоляльность крови*	0,273	Осм/кг	0,280-0,300

Низкий порог жажды, даже ниже нормальных значений осмоляльности крови, оставлял данной пациентке очень малый диапазон возможностей для терапии заболевания, практически находящийся на грани с водной интоксикацией.

Подобное состояние сочетания дефекта секреции вазопрессина и аномально низкого порога жажды называется дипсогенным несахарным диабетом. Ранее считалось, что терапия десмопрессином при таком сочетании противопоказана из-за риска развития водной интоксикации, но к настоящему времени описаны случаи успешного применения препарата и у этих пациентов. Основными условиями успеха лечения являются когнитивная сохранность пациента, необходимая для правильной оценки своего состояния. Возможно ведение

пациентов двумя способами. Первый, согласно которому велась пациентка М., подразумевает под собой строгое ограничение приема жидкости во время терапии десмопрессином. При этом варианте необходим четкий инструктаж пациента: не пить всю воду сразу, а пить небольшими порциями, так как чувство жажды при нарушениях ее ощущения не уходит только от процесса питья, как это наблюдается в норме, для этого требуются всасывание воды из желудочно-кишечного тракта и изменение параметров крови. При втором варианте ведения назначают прерывистый прием препарата, когда одна (утренняя) или две (утренняя и обеденная) дозы препарата пропускают для достижения светлой мочи (водного диуреза, свидетельствующего о прекращении действия препарата), чтобы вывести накопившийся излишний объем жидкости. Такие пропуски приема препарата в зависимости от самочувствия пациента планируются с частотой 1 или 2 раза в неделю.

Этот клинический случай также примечателен тем, что произошла нормализация уровня общего кальция в крови при терапии десмопрессином, что описано и у других пациентов с ЦНД, но пока не нашло научного объяснения. После введения строгого контроля над приемом жидкости выраженность отечного синдрома, со слов пациентки, уменьшилась и стала соответствовать характеру предменструальных отеков, имевших место до начала терапии несахарного диабета.

ЦНД является маркером патологии гипоталамо-гипофизарной области, и его подтверждение требует проведения визуализирующих методов исследования, наиболее информативным из которых в подобных случаях является МРТ. Преимущество метода МРТ - его высокая мягкотканная контрастность, что позволяет охарактеризовать внутреннюю структуру органов и тканей, в частности, головного мозга. МРТ «видит» запасы вазопрессина в виде гиперинтенсивного свечения нейрогипо-физа при T₁-изображениях, который дают многочисленные везикулы, содержащие гормон.

МРТ головного мозга данной пациентки выявила картину частично пустого турецкого седла при отсутствии признаков внутричерепной гипертензии, а также отсутствие типичного сигнала от нейрогипофиза. Одной из возможных причин частично пустого турецкого седла является аутоиммунное поражение гипофиза в рамках лимфоцитарного гипо-физита, нередко ассоциированное с беременностью. Беременность также оказывает влияние на функционирование центра жажды, что проявляется снижением порога чувствительности осморецепторов для жажды на 5-10 Осм/кг. Можно предположить, что дипсогенный ЦНД и хроническое невынашивание беременности являются звеньями одной цепи патофизиологических событий, что открывает горизонты для дальнейших исследований в этой области.

Список литературы

1. Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Несахарный диабет // Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 673-677.
2. Goodfriend T.L., Friedman A.L., Shenker Y. Hormonal regulation of electrolyte and water metabolism // *Endocrinology*. 5th ed. / eds L.J. DeGroot, J.L. Lameson. Philadelphia, 2006. Ch. 133.
3. Robertson G.L. Disorders of neurohypophysis // *Harrison's Principles of Internal Medicine* / eds E. Braunwald, A.S. Fauci, D.L. Kasper, S.L. Hauser et al. New York: McGraw-Hill, 2011. P. 2052-2060.
4. Verbalis J.G. Disorders of body water homeostasis // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 17, N 4. P. 471-503.
5. Robertson G.L. Dipsogenic diabetes insipidus: a newly recognized syndrome caused by a selective defect in the osmoregulation of thirst // *Trans Assoc. Am. Physicians*. 1987. Vol. 100. P. 241-249.
6. Perkins R.M., Yuan C.M., Welch P.G. Dipsogenic diabetes insipidus: report of a novel treatment strategy and literature review // *Clin. Exp. Nephrol.* 2006. Vol. 10, N 1. P. 63-67.
7. Hotta M., Sato K., Shibasaki T., Demura H. Hypercalcemia in an euthyroid patient with secondary hypoadrenalism and diabetes insipidus due to hypothalamic tumor // *Endocr. J.* 1998. Vol. 45, N 6. P. 773-778.
8. Wada S., Kurihara S., Imamaki K., Yokota K. et al. Hypercalcemia accompanied by hypothalamic hypopituitarism, central diabetes insipidus and hyperthyroidism // *Intern. Med.* 1999. Vol. 38, N 6. P. 486-490.
9. Moses A.M., Clayton B., Hochhauser L. Use of T1-weighted MR imaging to differentiate between primary polydipsia and central diabetes insipidus // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 1992. Vol. 13, N 5. P. 1273-1277.
10. Molitch M.E., Gillam M.P. Lymphocytic hypophysitis // *Horm. Res.* 2007. Vol. 68, suppl. 5. P. 145-150. doi: 10.1159/000110611. Epub 2007 Dec 10.

Глава 10. ОСТЕОПОРОЗ

10.1. ПРЕДИСЛОВИЕ

Ж.Е. Белая, Т.А. Гребенникова

Остеопороз - метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме. Под минимальной травмой понимается падение с высоты собственного роста на ту же поверхность или еще меньшая травма. Перелом, произошедший при минимальной травме, называется низкотравматичным (низкоэнергетическим), или остеопоротическим, то есть это перелом, случившийся вследствие остеопороза.

В России среди лиц в возрасте 50 лет и старше остеопороз выявляется у 34% женщин и 27% мужчин, а частота остеопении составляет 43% и 44% соответственно. В целом остеопорозом страдают около 14 млн человек и еще 20 млн людей имеют снижение МПК, соответствующее остеопении. Социальная значимость остеопороза определяется его последствиями - переломами тел позвонков и костей периферического скелета, приводя к большим материальным затратам в области здравоохранения, обуславливающими высокий уровень нетрудоспособности, включая инвалидность и смертность.

Генетическая предрасположенность к остеопорозу может быть обусловлена мутациями в ряде генов [витамин D-рецептор, гены рецепторов эстрогенов α и β , коллаген 1-го типа, гены ароматазы (*CYP19*), гены кальцийчувствительного рецептора, протеина 5, связанного с рецептором ЛППП (*LRP5*), интерлейкина-6, рецептора к кальцито-нину, гены рецептора к андрогенам, а также некоторым другим, которые находятся на этапе подтверждения]. В целом можно выделить три группы генов, объединенных по принципу ключевых сигнальных путей, таких как сигнальный путь эстрогенов, и других гормональных

изменений, Wnt-beta-catenin-сигнальный путь и система RANK/ RANKL/остеопротегерин.

Развитие персонализированной медицины при оказании помощи пациентам с остеопорозом включает клиническую оценку индивидуальной 10-летней вероятности переломов (FRAX), что влияет и на принятие решения о необходимости терапии, а в ряде случаев - на выбор терапии. Так, при крайне высоком риске переломов оптимально начинать лечение с анаболической терапии.

По результатам оценки индивидуальной 10-летней вероятности переломов выделяются следующие группы пациентов:

- 1) пациенты, которые уже нуждаются в лечении (с установленными низкотравматичными переломами тел позвонков и других крупных костей скелета, с высокой индивидуальной 10-летней вероятностью перелома);
- 2) пациенты, которые нуждаются в дообследовании [лиц с выявленным снижением роста направляют на рентгенографию позвоночника в боковой проекции, пациентов со средним риском переломов (по FRAX) направляют на рентгеновскую остеоденситометрию аксиального скелета];
- 3) пациенты, которые не нуждаются в лечении (с низкой индивидуальной 10-летней вероятностью перелома).

Необходимо отметить, что даже если решение о начале терапии принципиально принято, пациенты нуждаются в дифференциально-диагностическом поиске для исключения других причин повышенной хрупкости скелета.

Ниже приводятся трудные клинические случаи остеопороза, которые не укладывались в традиционные стандарты и требовали персонализированного подхода как в диагностике, так и в лечении.

Список литературы

1. Kanis J.A.; on behalf of the WHO Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level // Technical Report. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, UK, 2008.
2. Raman-Wilms L. Book Review: Guidelines for Preclinical Evaluation and Clinical Trials in Osteoporosis // Ann. Pharmacother. 1999. Vol. 33, N 12. P. 1377-1378. doi: 10.1177/106002809903301207.
3. American Association of Orthopedic Surgeon Position Statement, 1159, December 2009.
4. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и коллектив авторов. Клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению остеопоро-за // Пробл. эндокринолог. 2017.
5. Лесняк О.М., Ершова О.Б. Аудит состояния проблемы остеопоро-за в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010. Naturaprint, 2011.
6. Kanis J., McCloskey E., Johansson N., Cooper C. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // Osteoporos. Int. 2013. Vol. 24, N 1. P. 23-57. doi: 10.1007/s00198-012-2074-y.
7. Page C., Strunski V. Parathyroid risk in total thyroidectomy for bilateral, benign, multinodular goitre: report of 351 surgical cases // J. Laryngol. Otol. 2007. Vol. 121. P. 237-241.

10.2. БЛОК КЛИНИЧЕСКИХ ПРИМЕРОВ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Т.А. Гребенникова, И.И. Ларина, Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская

Ниже описан клинический случай остеопоро-за тяжелой степени в сочетании с гипокальциемией вследствие оперативного лечения третичного гиперпаратиреоза.

Пациентка С., 68 лет, поступила в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с жалобами на парестезии в области лица, спазмы мышц лица и нижней челюсти, периодическое нарушение глотания, судороги икроножных мышц в ночное время, отсутствие чувствительности области левой лопатки и трех пальцев правой руки, которые возникли после перенесенной экстрафасциальной тиреоидэктомии и удаления аденомы ОЩЖ.

Из анамнеза известно, что в 1999 г. перенесла резекцию 2/3 желудка по Бильрот 2 по поводу осложнений язвенной болезни желудка, вследствие чего развился ВГПТ на фоне синдрома мальабсорбции и дефицита витамина D. Менопауза наступила в возрасте 51 года, менопаузаль-ную гормональную терапию не получала.

В 2010 г. появилась слабость в нижних конечностях, что приводило к частым падениям. В 2011 г., в возрасте 63 лет, перенесла низкотравматичный перелом обеих лобковых и седалищных костей, после чего поставлен диагноз остеопоро-за. Проведена денситометрия, показавшая снижение МПК по Т-критерию в позвонках (L₁-L_{IV}) до -4,5 SD, в шейке

бедренной кости (Total hip) - - 4,3 SD. После детального обследования

был заподозрен ВГПТ на основании высокого уровня ПТГ (1287 пг/мл) в сочетании с умеренно пониженным уровнем кальция в крови (2,06 ммоль/л) и высоким значением маркеров костного обмена (ЩФ - 1267 г/л). По результатам УЗИ ОЩЖ выявлена гиперплазия ОЩЖ. Компрессионные деформации позвонков на тот момент были исключены

посредством рентгенографии позвоночника в боковой проекции. Данных о камнеобразовании, согласно результатам УЗИ почек, не получено.

В 2014 г. при госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» увеличение левой нижней ОЩЖ было расценено как аденома (размерами 1,8×1,2×1,1 см), впервые наблюдалось повышение уровня кальция до верхней границы нормы (табл. 10.1).

Таблица 10.1

Динамика показателей фосфорно-кальциевого обмена исходно и после хирургического вмешательства

Параметр	2011 г.	2012 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г. (после операции)	Референ- сные значения
ПТГ, пг/мл	1287	1147	444	454	22,54	15-65
Кальций общий, ммоль/л	2,06	-	2,45	2,2	1,64	2,2-2,55
Кальций ионизированный, ммоль/л	-	0,98	1,25	1,2	0,84	1,03-1,29
Фосфор, ммоль/л	0,87	0,81	1,09	1,03	1,94	0,74-1,52
ЩФ, ЕД/л	1267	-	243	226	101	50-150
Остеокальцин, нг/мл	-	145,1	142,2	223	33,91	11-43
С-концевой телопептид коллагена 1-го типа, нг/мл	-	2,54	1,87	2,2	0,36	0,01-0,69

При обследовании костной системы выявлена отрицательная динамика в виде начальной компрессии тел Th_{VI}-Th_{VIII} и снижения МПК в шейке бедра (табл. 10.2).

Таблица 10.2

Динамика изменений минеральной плотности костной ткани по результатам остеоденситометрии (Т-критерий) исходно и после хирургического вмешательства

Область исследования	2011 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.
L _I -L _{IV}	-4,5	-4,1	-4,2	-2,4
Total hip	-4,3	-4,7	-3,4	-2,4
Radius 1/3		-5,1	-6,0	-4,2

Кроме того, в 2012 г. был выявлен многоузловой эутиреоидный зоб с максимальным размером узла 1,5×1,2×0,6 см. В 2015 г. выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы, по результатам которой диагностирован папиллярный рак щитовидной железы.

В марте 2016 г. на базе отделения хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» было проведено оперативное лечение в объеме экстрафасци-альной тиреоидэктомии, удаление аденомы левой ОЩЖ. Заболевание было расценено как третичный гиперпаратиреоз, гистологически подтверждены аденома ОЩЖ, двусторонний папиллярный рак щитовидной железы (T₁M₀N₀). Послеоперационный период протекал с выраженной гипокальциемией (см. табл. 10.1), в связи с чем проводилась терапия активными метаболитами витамина D в сочетании с пероральными и парентеральными препаратами кальция, в том числе по месту жительства (внутривенное капельное введение кальция глюконата). Также получала супрессивную терапию левотироксином натрия в дозе 100 мкг.

Спустя 6 мес после хирургического лечения поступила в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» для компенсации тяжелой гипокальциемии, проявляющейся выраженной слабостью и судорогами на фоне терапии пероральными препаратами кальция в дозе 4000 мг/сут, альфакальцидолом в дозе 1 мкг/сут, внутривенного введения кальция глюконата по 40 мг каждые 3 дня.

При осмотре: рост - 144 см (потеря в росте с молодости - 2 см), масса тела - 57 кг, ИМТ - 27,5 кг/м². Отмечалось изменение осанки - выраженный кифоз в поясничном отделе позвоночника.

При поступлении в стационар в сентябре 2016 г. уровень кальция общего был снижен до 1,64 ммоль/л, кальция ионизированного - до 0,84 ммоль/л при относительной недостаточности

ПТГ (22,5 пг/мл по сравнению с длительным многолетним периодом гиперпаратиреоза с уровнем ПТГ в пределах 444-1257 пг/мл).

Маркеры костного обмена [С-концевой телопептид коллагена 1-го типа - 0,3 нг/мл (норма - 0,01-0,69 нг/мл), остеокальцин - 33,91 нг/мл (норма - 11-43 нг/мл)] находились в пределах референс-ных значений. По результатам остеоденситометрии наблюдалась выраженная положительная динамика с достижением уровня остеопении (см. табл. 10.2), что, однако, не позволяет судить об истинном улучшении качества костной ткани, а обусловлено ускоренной минерализацией и торможением костного ремоделирования после удаления пара-тиромы в условиях относительной недостаточности ПТГ.

По результатам боковой рентгенографии позвоночника диагностированы новые компрессионные переломы тел позвонков Th_v и Th_{ix}, то есть, несмотря на положительную динамику со стороны денситометрии, остеопороз продолжал прогрессировать.

В связи с тяжелой гипокальциемией и ее выраженными клиническими проявлениями в стационаре проводилось пробное увеличение дозы пероральных препаратов кальция и активных метаболитов витамина D, которое оказалось неэффективным в связи с синдромом маль-абсорбции. После этого была переведена на ежедневные внутривенные инфузии кальция глюконата в дозе 40 мл, на фоне которых отмечено повышение уровня кальция до субнормальных значений при динамическом исследовании (кальций общий - 1,64→4,82 ммоль/л, кальций ионизированный - 0,84→0,93 ммоль/л) (рис. 10.1).

Несмотря на улучшение самочувствия и нормализацию лабораторных показателей фосфорно-кальциевого обмена, проведение ежедневных внутривенных инфузий представляется затруднительным в повседневных

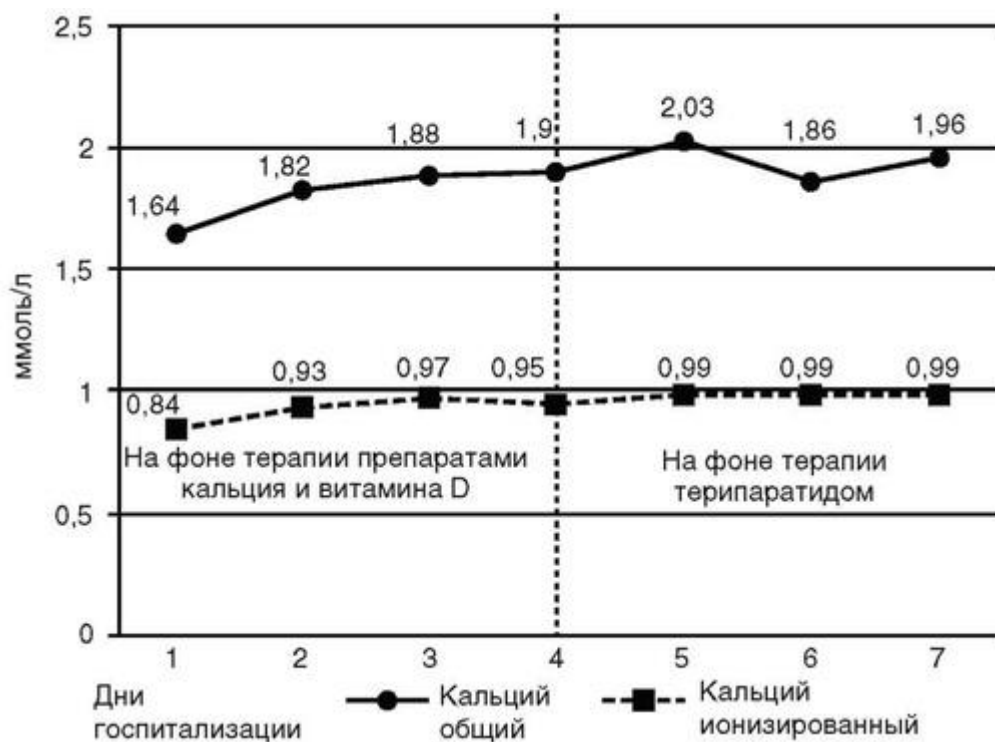


Рис. 10.1. Динамика изменения гипокальциемии на фоне проводимой терапии в стационаре условиях и может значительно снизить качество жизни пациентки, поэтому был рассмотрен вопрос об альтернативном методе лечения.

Учитывая наличие труднокорректируемой гипокальциемии с развитием парестезий, судорог, нарушением глотания в совокупности с прогрессирующим тяжелого генерализованного остеопороза с развитием новых низкотравматичных переломов тел позвонков,

сопровождающихся болевым синдромом и нарушением чувствительности, была инициирована терапия терипаратидом в дозе 20 мкг 2 раза в сутки. Поскольку препарат не зарегистрирован в России по показанию «гипопаратиреоз», а доза 20 мкг 2 раза в сутки не позиционируется для лечения остеопороза, пациентка подписала информированное согласие на введение препарата по данной схеме. Через несколько дней заместительной терапии терипаратидом в сочетании с пероральными препаратами кальция и витамина D отмечена выраженная положительная динамика в виде компенсации гипокальциемии - уменьшения парестезий и судорог, повышения кальция общего до 2,03 ммоль/л (норма - 2,1-2,55 ммоль/л), кальция ионизированного до 0,99 ммоль/л (норма - 1,03-1,29 ммоль/л) (см. рис. 10.1). На фоне постоянного лечения терипаратидом наблюдалось восстановление фосфорно-кальциевого обмена и процессов костного ремоделирования с дальнейшим снижением дозы пероральных препаратов кальция и активных метаболитов D.

Таким образом, особенностью данного клинического случая является сочетанное поражение скелета: вследствие постменопаузального остеопороза и развития ВГПТ тяжелый дефицит витамина D сочетался с нарушением минерализации. После удаления вторичной опухоли ОЩЖ наступила декомпенсация состояния пациентки и остеопороз осложнился нарушением кальциевого обмена. Лечение терипаратидом в данном клиническом случае предпочтительно по двум причинам. Во-первых, терипаратид как фрагмент ПТГ 1-34 в настоящее время является единственным возможным средством замещения недостатка собственного парагормона у данной пациентки, когда монотерапия препаратами кальция и витамина D неэффективна ввиду выраженного синдрома мальабсорбции. Во-вторых, препарат обладает свойством стимуляции костеобразования, что является целью при генерализованном остеопорозе с множественными компрессионными переломами тел позвонков и прямым показанием к его назначению, кроме того, другие препараты для лечения остеопороза противопоказаны данной пациентке ввиду наличия гипокальциемии. В дальнейшем, при стойкой компенсации гипопаратиреоза, возможно снижение дозы терипаратида до 20 мкг/сут.

Обсуждение

Послеоперационная гипокальциемия представляет собой наиболее часто встречающееся осложнение тотальной тиреоидэктомии, а также может развиваться вследствие иных хирургических вмешательств в области шеи, при этом, согласно данным различных исследований, частота развития варьирует от 2 до 10% и зависит, прежде всего, от квалификации хирурга и сложности проводимой операции.

Снижение уровня кальция в крови развивается ввиду недостаточной секреции ПТГ вследствие нарушения кровоснабжения, повреждения или удаления ОЩЖ в ходе хирургического вмешательства. Основным клиническим проявлением послеоперационного гипопаратиреоза является судорожный синдром, который возникает вследствие формирующегося электролитного дисбаланса. На фоне гипокальциемии и ги-перфосфатемии нарушается трансмембранный транспорт ионов калия с увеличением его концентрации во внеклеточном пространстве, что приводит к возникновению потенциала действия и повышению нервно-мышечной возбудимости. Спазм различных групп мышц, сопровождающийся болевым синдромом, обуславливает клиническую картину заболевания. При резком снижении уровня кальция может развиваться гипокальциемический криз с судорожной активностью гладкой мускулатуры, инициируя опасные для жизни бронхо- и ларингоспазм.

Основной целью лечения послеоперационного гипопаратиреоза является улучшение качества жизни за счет компенсации гипокальциемии пероральными препаратами кальция в сочетании с активными метаболитами витамина D. Для купирования гипокальциемического криза используется внутривенное введение препаратов кальция.

В большинстве случаев послеоперационная гипокальциемия носит транзиторный характер и через 4-6 нед нивелируется после спонтанного восстановления функции ОЩЖ у 60-70% пациентов. В остальных случаях наблюдается хронический гипопаратиреоз с возможным развитием тяжелой гипокальциемии. Особо тяжелые случаи послеоперационной гипокальциемии наблюдаются у пациентов с сопутствующей патологией, усугубляющей дефицит кальция, вследствие нарушения абсорбции кальция из желудочно-кишечного тракта (как в представленном клиническом случае) или чрезмерной потери кальция с мочой при заболевании почек, поэтому разработка альтернативных терапевтических подходов с использованием препаратов ПТГ является важным направлением в эндокринологии. В настоящее время в клинической практике используются две формы ПТГ: в виде полноразмерной молекулы ПТГ (1-84) и обладающей равной биологической активностью укороченной формы ПТГ (1-34). Из них в России зарегистрирован только ПТГ 1-34. Оба препарата вводят подкожно.

Несмотря на то что послеоперационный гипопаратиреоз развивается вследствие дефицита ПТГ, терипаратид не одобрен в качестве заместительной терапии заболевания и зарегистрирован только в качестве анаболической терапии остеопороза в фиксированной дозе 20 мкг/сут. Рекомендуемый срок максимального лечения терипаратидом остеопороза составляет не более 2 лет. Однако проведенные в дальнейшем проспективные исследования показали эффективность и безопасность четырехлетнего лечения гипопаратиреоза различной этиологии путем подкожного ежедневного введения ПТГ 1-34. Кроме того, получены сведения о безопасности пятилетней терапии терипаратидом посредством непрерывной инфузии с помощью помпового насоса.

В качестве исключения, как в представленном клиническом случае, допускается назначение терипаратида не по прямым показаниям. При этом следует учитывать фармакокинетику препарата, короткий период пика действия, за счет чего для компенсации дефицита ПТГ необходимо выполнение двух инъекций терипаратида в сутки, а в исключительных случаях требуется установка помпового насоса с непрерывным введением препарата в течение суток.

Список литературы:

1. Bollerslev J., Rejnmark L., Marcocci C. et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults // Eur. J. Endocrinol. 2015. Vol. 173, N 2. P. 1-20. doi: 10.1530/EJE-15-0628.
2. Westerdahl J., Lindblom P., Valdemarsson S. et al. Risk factors for postoperative hypocalcemia after surgery for primary hyperparathyroidism // Arch. Surg. 2000. Vol. 135, N 2. P. 142-147.
3. Bergenfelz A., Jansson S., Martensson H. et al. Scandinavian Quality Register for Thyroid and Parathyroid Surgery: audit of surgery for primary hyperparathyroidism // Langenbecks Arch. Surg. 2007. Vol. 392, N 4. P. 445-451.
4. Page C., Strunski V. Parathyroid risk in total thyroidectomy for bilateral, benign, multinodular goitre: report of 351 surgical cases // J. Laryngol. Otol. 2007. Vol. 121. P. 237-241.
5. Фархутдинова Л.М., Иванова М.А., Туник В.Ф. Гипопаратиреоз: современные представления и анализ клинического случая // Архивъ внутренней медицины. 2016. № 3 (29). С. 71-75. doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-71-76.
6. Орлова Е.М., Экспертный Совет Российской ассоциации эндокринологов. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гипо-паратиреоза у детей и подростков // Пробл. эндокринолог. 2014. № 3. С. 69-74. doi: 10.14341/probl201460369-74.
7. Bilezikian J.P., Khan A., Potts J.T. Jr et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment,

and challenges for future research // *J. Bone Miner. Res.* 2011. Vol. 26. P. 2317- 2337. doi: 10.1002/jbmr.483.

8. Andrysiak-Mamos E., Zochowska E., Kazmierczyk-Puchalska A. et al. Treatment of severe life threatening hypocalcemia with recombinant human teriparatide in patients with postoperative hypoparathyroidism - a case series // *Endokrynol. Pol.* 2016. Vol. 67, N 4. P. 403-412. doi: 10.5603/EP.a2016.0051.

9. Tachibana S., Sato S., Yokoi T. et al. Severe hypocalcemia complicated by postsurgical hypoparathyroidism and hungry bone syndrome in a patient with primary hyperparathyroidism, Graves' disease, and acromegaly // *Intern. Med.* 2012. Vol. 51. P. 1869-1873.

10. Cecchi E., Grossi F., Rossi M. et al. Severe hypocalcemia and life-threatening ventricular arrhythmias: case report and proposal of a diagnostic and therapeutic algorithm // *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* 2015. Vol. 12. P. 265-268. doi: 10.11138/ccmbm/2015.12.3.265.

11. Allo Miguel G., Garcia Fernandez E., Martinez Diaz-Guerra G. et al. Recalcitrant hypocalcaemia in a patient with post-thyroidectomy hypoparathyroidism and Roux-en-Y gastric bypass // *Obes. Res. Clin. Pract.* 2016. Vol. 10, N 3. P. 344-347. doi: 10.1016/j.orcp.2015.09.001.

12. Hod T., Riella L.V., Chandraker A. Recombinant PTH therapy for severe hypoparathyroidism after kidney transplantation in pre-transplant parathyroidectomized patients: review of the literature and a case report // *Clin. Transplant.* 2015. Vol. 29. P. 951-957.

13. Cusano N.E., Rubin M.R., Bilezikian J.P. Parathyroid hormone therapy for hypoparathyroidism // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 29, N 1. P. 47-55. doi: 10.1016/j.beem.2014.09.001.

14. Rubin M.R., Sliney J. Jr, McMahon D.J. et al. Therapy of hypoparathyroidism with intact parathyroid hormone // *Osteoporos. Int.* 2010. Vol. 21. P. 1927-1934.

15. Cusano N.E., Rubin M.R., McMahon D.J. et al. Therapy of hypoparathyroidism with PTH (1-84): a prospective four-year investigation of efficacy and safety // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 98. P. 137-144. doi: 10.1210/jc.2012-2984.

16. Sikjaer T., Rejnmark L., Rolighed L. et al. The effect of adding PTH (1-84) to conventional treatment of hypoparathyroidism: a randomized, placebo-controlled study // *J. Bone Miner. Res.* 2011. Vol. 26. P. 2358-2370. doi: 10.1002/jbmr.470.

17. Mannstadt M., Clarke B.L., Vokes T. et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013. Vol. 1. P. 275-283. doi: 10.1016/S2213-8587 (13) 70106-2.

18. Winer K.K., Ko C.W., Reynolds J.C. et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone- (1- 34) versus calcitriol and calcium // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. P. 4214-4220.

19. Winer K.K., Sinaii N., Reynolds J. et al. Long-term treatment of 12 children with chronic hypoparathyroidism: a randomized trial comparing synthetic human parathyroid hormone 1-34 versus calcitriol and calcium // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. P. 2680-2688. doi: 10.1210/jc.2009-2464.

20. Winer K.K., Zhang B., Shrader J.A. et al. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 replacement therapy: a randomized crossover trial comparing pump versus injections in the treatment of chronic hypoparathyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97, N 2. P. 391-399. doi: 10.1210/jc.2011-1908.

21. Gafni R.I., Brahim J.S., Andreopoulou P. et al. Daily parathyroid hormone 1-34 replacement therapy for hypoparathyroidism induces marked changes in bone turnover and structure // J. Bone Miner. Res. 2012. Vol. 27. P. 1811-1820. doi:

10.1002/jbmr.1627.

22. Vahle J.L., Sato M., Long G.G. et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety // Toxicol. Pathol. 2002. Vol. 30, N 3. P. 312-321.

23. Diaz-Soto G., Mora-Porta M., Nicolau J. et al. Efficacy and safety of long term treatment of unresponsive hypoparathyroidism using multipulse subcutaneous infusion of teriparatide // Horm. Metab. Res. 2012. Vol. 44, N 9. P. 708-710. doi: 10.1055/s-0032-1308971.

24. Anon A.O., Porta M.M., Lopez C.Q. et al. Treatment of unresponsive hypoparathyroidism when the oral route administration is not possible // Endocrinol. Nutr. 2015. Vol. 62, N 7. P. 361-362.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Т.А. Гребенникова, Ж.Е. Белая

Представленный ниже клинический случай отражает современный взгляд на особенности диагностики и лечения остеопороза при СД 2-го типа с множественными осложнениями и наличием сопутствующей эндокринной патологии.

Пациентка Л., 63 года, поступила в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с жалобами на боли в правой голени в покое и при ходьбе, частые падения (5 раз за год) и колебания уровня гликемии от 16 до 28 ммоль/л.

Из анамнеза известно, что СД 2-го типа диагностирован на фоне ожирения в 1999 г., в возрасте 45 лет, при профилактическом осмотре, гликемия при постановке заболевания - 7 ммоль/л. С 2003 г. получала терапию пероральными сахаропонижающими препаратами в различных сочетаниях, в том числе с инсулином пролонгированного действия. Самоконтроль гликемии был неудовлетворительным (1-2 раза в неделю), а с лета 2016 г. уровень гликемии не измерялся. Согласно медицинской документации, компенсации углеводного обмена на протяжении всего периода заболевания не отмечалось (гликированный гемоглобин в 2014-2016 гг. - 8-8,5%).

Из осложнений СД 2-го типа в 2008 г. диагностирована препролиферативная диабетическая ретинопатия, а в 2015 г. перенесла лазерную коагуляцию сетчатки обоих глаз в связи с прогрессированием заболевания до пролиферативной ретинопатии. В 2014 г. выявлена нейроишемическая форма синдрома диабетической стопы с развитием гнойно-некротических ран на поверхности I пальца правой стопы с последующей ампутацией I и II пальцев.

Также известно, что с 30 лет отмечаются подъемы АД максимально до 190/100 мм рт.ст. Кроме того, в 2008 г. пациентка перенесла верхнюю лобэктомию левого легкого в связи с диагностированным туберкулезом. В 2015 г. - экстрафасциальная тиреоидэктомия по поводу папиллярного рака щитовидной железы (T₁M₀N₀), подтвержденного результатом гистологического исследования. В послеоперационном периоде принимала [левотироксин натрия](#) в супрессивной дозе.

В июне 2016 г. при падении с высоты собственного роста у пациентки развился перелом правой большеберцовой кости (рис. 10.2), который в связи с образованием ложной мозоли в месте перелома привел к резкому ограничению подвижности пациентки. В течение 3 мес после травмы пациентка передвигалась исключительно с помощью кресла-каталки. Возможность самостоятельного передвижения, опираясь на трость, появилась только в январе 2017 г., спустя 7 мес после перелома. Лабораторное и инструментальное исследования фосфорно-кальциевого обмена и МПК не проводились.

Заключение: перелом в нижней трети правой большеберцовой кости с признаками формирования костной мозоли.

При осмотре в апреле 2017 г.: рост - 173 см, масса тела - 98 кг, ИМТ - 32,7 кг/м². Отмечается хромота на правую ногу при ходьбе, передвижение самостоятельное с помощью трости, в пределах комнаты - без опоры.

При поступлении в стационар выявлена декомпенсация углевод-



Рис. 10.2. Мультиспиральная компьютерная томография правой голени (стрелками показаны места переломов)

ного обмена - гликированный гемоглобин составил 11,6%. Переведена на базис-болюсную инсулинотерапию инсулинами продленного и ультракороткого действия, и на фоне коррекции терапии уровень гликемии достиг индивидуальных целевых значений. Также было проведено комплексное обследование на предмет прогрессирования микрососудистых осложнений СД 2-го типа - подтверждена пролиферативная диабетическая ретинопатия обоих глаз, СКФ - 87 мл/мин/1,73 м², анализ мочи на микроальбуминурию не проводился в связи с обострением хронического цистита.

Учитывая неконсолидированный перелом правой большеберцовой кости, выполнена МСКТ правой нижней конечности - отмечена умеренно положительная динамика за последние 2 мес. По результатам ультразвукового дуплексного сканирования вен нижних конечностей патологических изменений и нарушений кровотока не выявлено, рекомендована

функциональная разгрузка правой нижней конечности, постоянное ношение голеностопного ортеза в течение 2-3 мес до полной консолидации перелома.

Кроме того, ввиду наличия первичного гипотиреоза в исходе тирео-идэктомии по поводу папиллярного рака щитовидной железы пациентке проведено УЗИ - данных о рецидиве заболевания щитовидной железы не выявлено, уровень ТГ - в пределах референсных значений. Отмечено повышение ТТГ выше референсных значений, в связи с чем была увеличена доза левотироксина натрия.

В связи с ранним развитием гипертонической болезни и ожирения, СД 2-го типа и низкотравматичным переломом пациентке было назначено обследование для исключения эндогенного гиперкортицизма. Было выявлено повышение свободного кортизола в слюне до 12,4 нмоль/л (норма - 0,5-9,4 нмоль/л), при этом малая проба с 1 мг дексаметазона была положительной и уровень свободного кортизола в суточной моче не превышал референсных значений, поэтому, согласно современным алгоритмам, эндогенный гиперкортицизм был исключен.

Из целого ряда тяжелых заболеваний, имеющих у пациентки, доминирующим симптомом, резко ухудшающим качество жизни, являлся длительно неконсолидированный перелом правой большеберцовой кости. Именно поэтому важно было оценить состояние костной системы и минерального обмена, а также определить вероятность возникновения новых низкотравматичных переломов.

Для подсчета 10-летней вероятности риска переломов посредством алгоритма FRAX были собраны недостающие клинические данные, которые представлены в табл. 10.3.

Таблица 10.3

Факторы риска остеопороза пациентки Л.

Фактор риска	Наличие
Предшествующий перелом	Да
Перелом бедра у матери	Да
Курение в настоящее время	Нет
Прием глюкокортикоидов	Нет
Ревматоидный артрит	Нет
Вторичный остеопороз ¹	Нет
Ежедневный прием алкоголя более 3 единиц	Нет

¹Сахарный диабет 1-го типа, несовершенный остеогенез, длительно не леченный гипертиреоз, гипогонадизм или ранняя менопауза (менее 45 лет), хроническое недоедание или мальабсорбция и хроническое заболевание печени.

Учитывая наличие в анамнезе низкотравматичного перелома голени, были исключены компрессионные переломы тел позвонков с помощью МСКТ позвоночного столба. По результатам денситометрии снижения МПК в поясничных позвонках и шейке бедренной кости не было выявлено (табл. 10.4), однако отмечался низкий трабекулярный костный индекс L₁-L_{IV} - 1,186 (рис. 10.3), ассоциированный с высоким риском новых низкотравматичных переломов. В результате при подсчете 10-летней вероятности переломов FRAX с учетом МПК и поправке на показатель трабекулярного костного индекса риск перелома шейки бедра составил 0,6%, а общих остеопоротических переломов - 25%, что в совокупности с уже случившимся низкотравматичным переломом голени, безусловно, определяло необходимость начала антиостеопоротического лечения.

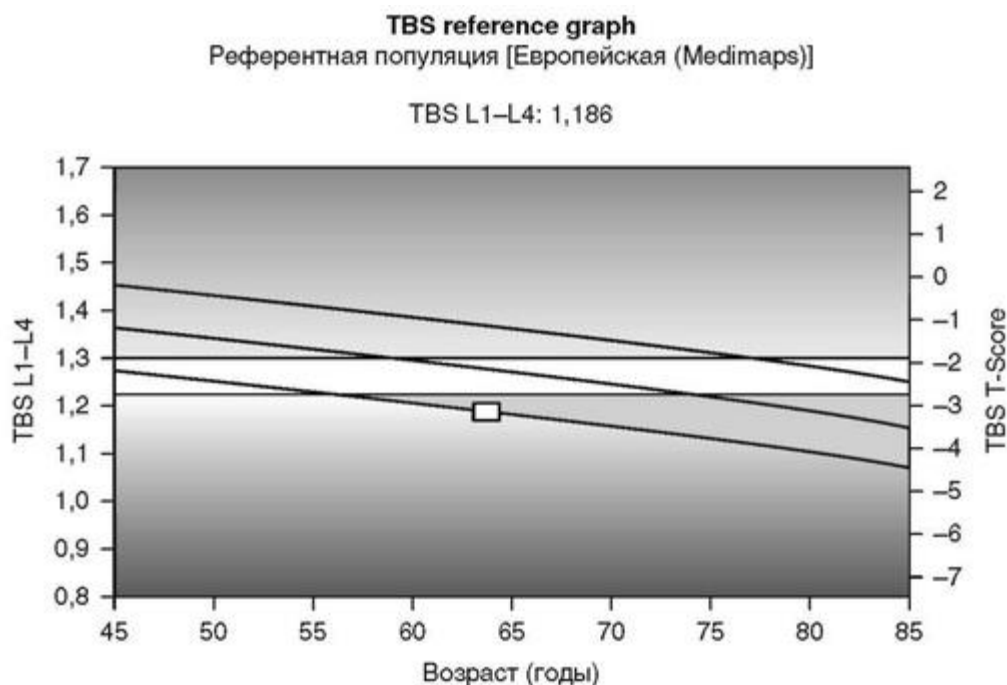
Таблица 10.4

Минеральная плотность костной ткани по результатам остеоденситометрии

Область исследования	T-критерий
L ₁ -L _{IV}	0,3

Neck	-0,4
Total hip	0

При лабораторном исследовании крови было выявлено снижение уровней маркеров костного ремоделирования и витамина D (табл. 10.5).



Дополнительные результаты

Region	TBS	TBS T-Score	TBS Z-Score	BMD	DMD T-Score
L1	1,174	-	-	1,215	0,7
L2	1,196	-	-	1,142	-0,5
L3	1,184	-	-	1,235	0,3
L4	1,189	-	-	1,304	0,9
L1-L4	1,186	-3,1	-1,1	1,219	0,3
L1-L3	1,185	-3,4	-0,8	1,197	0,2
L1-L2	1,185	-3,3	-0,4	1,176	0,1
L2-L3	1,190	-3,6	-1,3	1,190	-0,1
L2-L4	1,190	-3,2	-1,3	1,220	0,2
L3-L4	1,186	-2,9	-1,6	1,263	0,5

Рис. 10.3. Трабекулярный костный индекс пациентки Л.

Уровень кальция в крови был приближен к нижней границе референсного интервала, а ПТГ снижен до 10,42 пг/мл (норма - 15-65 пг/мл), что позволило сделать вывод о наличии послеоперационного гипопара-тиреоза в исходе тиреоидэктомии с сохранением компенсаторного синтеза ПТГ не удаленными ОЩЖ.

Таблица 10.5

Показатели фосфорно-кальциевого обмена пациентки Л.

Параметр	Значение	Референсный интервал
Кальций общий, ммоль/л	2,21	2,2-2,55
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,06	1,03-1,29
Фосфор, ммоль/л	1,35	0,74-1,52
ПТГ, пг/мл	10,42	15-65
Витамин D, нг/мл	16	30-100
С-концевой телопептид коллагена 1-го типа, нг/мл	0,13	0,01-0,69

Остеокальцин, нг/мл	7,29	11-43
Остеокальцин через 10 дней терапии терипарати-дом, нг/мл	6,67	11-43

Учитывая низкую скорость костного обмена, а также риск развития гипокальциемии, терапия бисфосфонатами или деносунабом была противопоказана. Анаболическая терапия терипаратидом являлась патогенетически оправданной и единственно возможной в данном клиническом случае.

До начала антиостеопоротической терапии был назначен колекаль-циферол в лечебной дозе для компенсации дефицита витамина D. После инициации терапии терипаратидом в дозе 20 мкг/сут уровень остео-кальцина через 10 дней терапии значительно не изменился (см. табл. 10.5), как наблюдается при лечении постменопаузального остеопороза, так как нарушение костного ремоделирования при СД 2-го типа отличается низкой скоростью костного обмена, и процесс выраженного увеличения костеобразования в первые месяцы терапии не ожидается. Было рекомендовано продолжить лечение терипаратидом по 20 мкг/сут в сочетании с препаратами витамина D на максимально возможный период, указанный в инструкции к терипаратиду, - 2 года.

Обсуждение

Термин «диабетопороз» был предложен профессором Ferrari в 2015 г. как особый тип нарушения качества костной ткани у пациентов с СД 2-го типа. Ferrari объясняет изменение микроархитектоники кости в условиях гипергликемии и инсулинорезистентности прямым повреждающим действием конечных продуктов гликирования на коллагеновые

связи, низкой скоростью костного ремоделирования, окислительным стрессом, а также взаимодействием между молекулярными механизмами костеобразования и регуляцией метаболизма глюкозы. Трабекулярный костный индекс - это новый тканевый показатель, оценивающий пиксельные отклонения по шкале градаций серого на денситометрических изображениях поясничного отдела позвоночника. Трабекулярный костный индекс ассоциирован с микроархитектоникой костной ткани и является независимым параметром, определяющим риск низкотравматичных переломов вне зависимости от МПК. В исследовании Dhaliwal и соавт. впервые была показана корреляция между уровнем гликемического контроля и трабекулярным костным индексом. Таким образом, при СД 2-го типа в качестве предиктора низкотравматичных переломов большую роль играет именно трабекулярный костный индекс, ассоциированный с микроархитектоникой костной ткани, что было подтверждено рядом исследований. Алгоритм FRAX, скорректированный по трабекулярному костному индексу, также лучше прогнозирует 10-летний риск переломов в когорте пациентов с СД 2-го типа.

Характерный для диабетопороза низкий костный обмен лабораторно проявляется в виде снижения маркеров костного ремоделирования. Интересно, что и уровень ПТГ при данном заболевании снижен на 20- 50%. Низкая скорость костного ремоделирования рассматривается некоторыми исследователями как независимый фактор риска низкотравматичных переломов.

Пациенты с СД 2-го типа имеют не только повышенный риск переломов, но также склонны к нарушению консолидации перелома, что было продемонстрировано в представленном клиническом случае. Как правило, ожидается, что в месте перелома у здоровых людей скорость костного ремоделирования увеличится. Однако при диабетопорозе при изначально низком костном обмене активность остеокластов возрастает незначительно, что приводит к менее эффективному удалению поврежденной кости и хряща, образующегося при эндохондральной оссификации. Как следствие, ухудшается локальная стимуляция формирования новой кости и образуется ложная костная мозоль. Экспериментальное исследование на грызунах с СД и переломом бедра показало, что введение препарата ПТГ способно снизить неблагоприятные эффекты влияния СД на костный обмен.

Антирезорбтивные препараты (бисфосфонаты, деносумаб), угнетающие костный обмен, однозначно доказали свою эффективность при лечении первичного остеопороза, однако при диабетопорозе, характеризующемся низкой скоростью костного ремоделирования, анаболическая терапия терипаратидом является предпочтительной. Тем не менее необходимы дополнительные рандомизированные клинические исследования по использованию различных типов антиостеопоротических препаратов при СД 2-го типа и остеопорозе.

Список литературы

1. Bollerslev J., Rejnmark L., Marcocci C. et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults // *Eur. J. Endocrinol.* 2015. Vol. 173, N 2. P. 1-20. doi: 10.1530/EJE-15-0628.
2. Westerdahl J., Lindblom P., Valdemarsson S. et al. Risk factors for postoperative hypocalcemia after surgery for primary hyperparathyroidism // *Arch. Surg.* 2000. Vol. 135, N 2. P. 142-147.
3. Bergenfelz A., Jansson S., Martensson H. et al. Scandinavian Quality Register for Thyroid and Parathyroid Surgery: audit of surgery for primary hyperparathyroidism // *Langenbecks Arch. Surg.* 2007. Vol. 392, N 4. P. 445-451.
4. Page C., Strunski V. Parathyroid risk in total thyroidectomy for bilateral, benign, multinodular goitre: report of 351 surgical cases // *J. Laryngol. Otol.* 2007. Vol. 121. P. 237-241.
5. Фархутдинова Л.М., Иванова М.А., Туник В.Ф. Гипопаратиреоз: современные представления и анализ клинического случая // *Архивъ внутренней медицины.* 2016. № 3 (29). С. 71-75. doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-71-76.
6. Орлова Е.М., Экспертный Совет Российской ассоциации эндокринологов. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гипо-паратиреоза у детей и подростков // *Пробл. эндокринол.* 2014. № 3. С. 69-74. doi: 10.14341/probl201460369-74.
7. Bilezikian J.P., Khan A., Potts J.T. Jr et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research // *J. Bone Miner. Res.* 2011. Vol. 26. P. 2317- 2337. doi: 10.1002/jbmr.483.
8. Andrysiak-Mamos E., Zochowska E., Kazmierczyk-Puchalska A. et al. Treatment of severe life threatening hypocalcemia with recombinant human teriparatide in patients with postoperative hypoparathyroidism - a case series // *Endokrynol. Pol.* 2016. Vol. 67, N 4. P. 403-412. doi: 10.5603/EP.a2016.0051.
9. Tachibana S., Sato S., Yokoi T. et al. Severe hypocalcemia complicated by postsurgical hypoparathyroidism and hungry bone syndrome in a patient with primary hyperparathyroidism, Graves' disease, and acromegaly // *Intern. Med.* 2012. Vol. 51. P. 1869-1873.
10. Cecchi E., Grossi F., Rossi M. et al. Severe hypocalcemia and life-threatening ventricular arrhythmias: case report and proposal of a diagnostic and therapeutic algorithm // *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* 2015. Vol. 12. P. 265-268. doi: 10.11138/ccmbm/2015.12.3.265.
11. Allo Miguel G., Garcia Fernandez E., Martinez Diaz-Guerra G. et al. Recalcitrant hypocalcaemia in a patient with post-thyroidectomy hypoparathyroidism and Roux-en-Y gastric bypass // *Obes. Res. Clin. Pract.* 2016. Vol. 10, N 3. P. 344-347. doi: 10.1016/j.orcp.2015.09.001.
12. Hod T., Riella L.V., Chandraker A. Recombinant PTH therapy for severe hypoparathyroidism after kidney transplantation in pre-transplant parathyroidectomized patients: review of the literature and a case report // *Clin. Transplant.* 2015. Vol. 29. P. 951-957.
13. Cusano N.E., Rubin M.R., Bilezikian J.P. Parathyroid hormone therapy for hypoparathyroidism // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 29, N 1. P. 47-55. doi: 10.1016/j.beem.2014.09.001.

14. Rubin M.R., Sliney J. Jr, McMahon D.J. et al. Therapy of hypoparathyroidism with intact parathyroid hormone // Osteoporos. Int. 2010. Vol. 21. P. 1927-1934.
15. Cusano N.E., Rubin M.R., McMahon D.J. et al. Therapy of hypoparathyroidism with PTH (1-84): a prospective four-year investigation of efficacy and safety // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98. P. 137-144. doi: 10.1210/jc.2012-2984.
16. Sikjaer T., Rejnmark L., Rolighed L. et al. The effect of adding PTH (1-84) to conventional treatment of hypoparathyroidism: a randomized, placebo-controlled study // J. Bone Miner. Res. 2011. Vol. 26. P. 2358-2370. doi: 10.1002/jbmr.470.
17. Mannstadt M., Clarke B.L., Vokes T. et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study // Lancet Diabetes Endocrinol. 2013. Vol. 1. P. 275-283. doi: 10.1016/S2213-8587 (13) 70106-2.
18. Winer K.K., Ko C.W., Reynolds J.C. et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone- (1-34) versus calcitriol and calcium // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88. P. 4214-4220.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

А.А. Малыгина, Т.А. Гребенникова, Л.Я. Рожинская, А.Н. Тюльпаков, Ж.Е. Белая

Ниже приводится описание клинического случая генерализованного остеопороза, осложненного множественными переломами тел позвонков и трубчатых костей, на фоне несовершенного остеогенеза III типа, обусловившего летальный исход.

Впервые пациент И. обратился в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в ноябре 2014 г., в возрасте 36 лет, с жалобами на периодические боли в спине, частые атравматичные переломы (до 10 в год), частичную потерю слуха.

При осмотре обращал на себя внимание внешний вид пациента: диспропорциональная низкорослость с резким укорочением и деформацией верхних и нижних конечностей во всех отделах, выраженный кифосколиоз с отклонением влево в грудном и вправо в поясничном отделах, бочкообразная грудная клетка, укорочение шейного отдела позвоночника, макроцефалия, опаловый цвет эмали зубов. Рост - 110 см, масса тела - 55 кг, ИМТ - 45 кг/м², абдоминальный тип ожи-

рения. Ввиду выраженной деформации и укорочения конечностей пациент передвигался исключительно с помощью кресла-каталки с автоматизированным управлением, а для выполнения повседневных действий была необходима постоянная посторонняя помощь.

Известно, что несовершенный остеогенез был заподозрен при рождении, с младенчества развивался диспропорционально с постепенным формированием кифосколиоза и укорочением конечностей относительно туловища, в связи с чем самостоятельно никогда не ходил. С детства отмечал частичную потерю слуха, которая прогрессировала по мере взросления, и ввиду развития двусторонней сенсоневральной тугоухости в 28 лет был установлен слуховой аппарат. Проблемы с зубами (опаловый цвет эмали, крошение зубов) также появились в детстве. Переломы костей развивались регулярно, начиная с раннего детского возраста, при минимальном физическом воздействии с частотой 10-12 раз в год. При этом субъективно пациент ощущал щелчок в месте перелома, сопровождавшийся болевым синдромом, возникновением отека и гематомы. От рекомендуемого лечения бисфосфонатами отказывался на протяжении нескольких лет по личным убеждениям.

При госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в 2014 г. было выявлено выраженное снижение МПК в поясничных позвонках (L_1-L_{IV} - по $-4,2SD$, максимально в L_{IV} - до $-6,9SD$ по

Z-критерию). Для оценки количества и тяжести переломов, состояния позвоночника и грудной клетки была проведена МСКТ организма. Были выявлены множественные переломы тел позвонков с резко выраженным S-образным право-левосторонним сколиозом, укорочение длинных трубчатых костей, деформация костей таза и бедренных костей, вальгусная деформация коленных суставов (рис. 10.4). Признаки остеомалации, вероятнее всего, обусловлены дефицитом витамина D при нормальных показателях фосфорно-кальциевого обмена



Рис. 10.4. Мультиспиральная компьютерная томограмма пациента И.

(табл. 10.6). Костные мозоли на трубчатых костях как подтверждение переломов выявлены не были, что объясняется высокой порозностью скелета и затруднением лучевой диагностики.

Таблица 10.6

Показатели фосфорно-кальциевого обмена пациента И.

Параметр	Значение	Референсный интервал
Кальций общий, ммоль/л	2,32	2,2-2,55
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,1	1,03-1,29
Фосфор, ммоль/л	1,3	0,74-1,52
ПТГ, пг/мл	10,42	15-65
Витамин D, нг/мл	13,2	30-100
С-концевой телопептид коллагена 1-го типа, нг/мл	0,305	0,01-0,69

Остеокальцин, нг/мл	29,96	11-43
---------------------	-------	-------

Учитывая деформацию грудной клетки, вынужденную иммобилизацию пациента, а также хронический бронхит в анамнезе, было проведено эхокардиографическое исследование сердечно-сосудистой системы. Согласно исследованию, фракция выброса левого желудочка составила 57% (более 50%), миокард желудочков не утолщен, камеры сердца не расширены, зон асинергии миокарда нет, признаки нарушения диастолической функции желудочков сердца и начальной легочной гипертензии. АД ввиду выраженного укорочения конечностей измерить не представлялось возможным, однако отсутствие гипертрофии левого желудочка позволило сделать вывод о целевых показателях АД. Синусовый ритм по ЭКГ и умеренная легочная гипертензия, согласно результатам эхокардиографии, указывали на отсутствие значимой кардиологической патологии.

Прогрессирующая деформация скелета, переломы костей, начиная с детского возраста, выраженный кифосколиоз, бочкообразная грудная клетка, нарушение оссификации и роста костей в длину, формирования зубов, потеря слуха во взрослом возрасте характерны для несовершенного остеогенеза III типа.

Диагноз несовершенного остеогенеза III типа был подтвержден генетически в декабре 2014 г., когда была найдена гетерозиготная мутация с.2260G>T в гене *COL1A2*. Другая выявленная гетерозиготная мутация в гене *LEPRE1* (ген ассоциирован с несовершенным остеогенезом VIII типа), вероятнее всего, доброкачественная.

При повторной госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» через 2 года (ноябрь 2016 г.) было отмечено ухудшение состояния пациента по сравнению с 2014 г.: появился приступообразный малопродуктивный кашель с мокротой, при осмотре выявлена пупочная грыжа диаметром 8 см. При беседе с пациентом выяснилось, что рекомендуемое лечение золедроновой кислотой 5,0 мг и препаратами кальция не получал, принимая только колекальциферол в профилактических дозах. По результатам МСКТ были отмечены прогрессирование деформации позвоночного столба, признаки множественных переломов ребер, ателектаз в S3 левого легкого, признаки инфильтративных изменений в S₉-S₁₀ левого легкого, нижней доле правого легкого, конфигурация сердца не изменена. На ЭКГ выявлены синусовая тахикардия с ЧСС 102 в минуту, признаки нарушения кровоснабжения миокарда в передне-перегородочной области и в проекции верхушки левого желудочка. Малопродуктивный приступообразный кашель был идентифицирован как проявление хронического фарингита с назначением соответствующей терапии. По поводу пупочной грыжи пациент ранее был проконсультирован хирургом, рекомендовано хирургическое лечение в плановом порядке.

Атравматичные переломы костей продолжали возникать регулярно 1 раз в месяц, кроме того, усилился болевой синдром в спине, поэтому было вновь предложено антирезорбтивное лечение. От инфузии золедроновой кислоты 5,0 мг пациент категорично отказался, поэтому в качестве альтернативного варианта была выполнена инъекция деносумаба по 60 мг подкожно. Был выписан с рекомендациями о приеме кальция карбоната по 1000 мг/сут, колекальциферола по 10 000 МЕ/нед, деносумаба по 60 мг 1 раз в 6 мес. Кроме того, учитывая изменение конфигурации и объема левого легкого, а также признаки правожелудочковой сердечной недостаточности, пациенту была рекомендована консультация пульмонолога.

К сожалению, в данном клиническом случае антирезорбтивное лечение было начато поздно, уже после развития выраженного кифосколиоза и формирования бочкообразной грудной клетки, что, несомненно, индуцировало и усугубило функциональную деградацию внутренних органов и вызвало развитие сердечно-легочной недостаточности, от которой пациент умер спустя 6 мес после выписки из стационара.

Обсуждение

Несовершенный остеогенез - это наследственное заболевание соединительной ткани, вызванное в подавляющем большинстве случаев мутациями в генах *COL1A1* и *COL1A2*, ответственных за синтез

коллагена 1-го типа. Включая классические I-IV типы несовершенного остеогенеза D. Silience, известны 15 типов несовершенного остеогенеза. Клинически заболевание характеризуется повышенной хрупкостью скелета со склонностью к низкотравматичным переломам, также пациенты с несовершенным остеогенезом демонстрируют гипермобильность суставов, синеголубые склеры, нарушение формирования зубов и преждевременную потерю слуха.

Костный матрикс состоит на 90% из коллагеновых белков 1-го типа, в волокна которых встраивается гидроксиапатит. Кристаллы гидроксиапатита обеспечивают механическую жесткость и прочность кости, а коллагеновые волокна отвечают за упругость. Больные с несовершенным остеогенезом имеют недостаточное количество коллагена 1-го типа или его качество не соответствует норме, что объясняет деформации костей и низкотравматичные переломы при данном заболевании. В мировой практике, так же как и в отечественной медицине, в последние десятилетия практикуется лечение пациентов с несовершенным остеогенезом бисфосфонатами начиная с детского возраста. Бисфосфонаты за счет снижения резорбции костной ткани способствуют увеличению МПК, однако никак не влияют на коллагеновые волокна. В исследовании, проведенном К. Dwan, представлен анализ исследований и публикаций, посвященных лечению несовершенного остеогенеза. По результатам данного исследования бисфосфонаты при несовершенном остеогенезе действительно способствуют увеличению МПК, однако не получено убедительных данных о снижении риска переломов в данной когорте пациентов. Кроме того, согласно проведенному анализу, уменьшения клинической симптоматики (снижения болевого синдрома, улучшения роста костей, увеличения подвижности) также не наблюдается. Таким образом, эффективность и безопасность длительной терапии бисфосфонатами требуют дальнейшего изучения.

Также проводятся попытки лечения остеопороза вследствие несовершенного остеогенеза препаратами с отличным от бисфосфонатов механизмом действия. Терипаратид стимулирует костеобразование и способствует быстрому нарастанию МПК, однако его влияние на снижение риска переломов в когорте пациентов с несовершенным остеогенезом не изучено. Кроме того, его использование у детей вызывает опасение в связи с риском неопластического процесса. Деносумаб показал свою эффективность при лечении нескольких детей с несовершенным остеогенезом VI типа, тогда как в силу особенностей патогенеза лечение бисфосфонатами не приводило к увеличению МПК. Однако

в настоящее время нет данных о безопасности использования деносумаба в детском возрасте.

В идеале терапия остеопороза при несовершенном остеогенезе должна быть направлена на повышение качества кости путем улучшения структурной целостности коллагена. С этой целью проводятся исследования с использованием разных лабораторных моделей *in vivo* по трансплантации костного мозга и мезенхимальных стволовых клеток при данном заболевании. Первое клиническое испытание включало лечение детей с несовершенным остеогенезом с помощью пересадки мезенхимальных стволовых клеток, полученных из аллогенного костного мозга, от братьев и сестер, при этом спустя 6 мес наблюдалось увеличение скорости роста, МПК, снижение частоты переломов. Таким образом, современные достижения медицины открывают новые возможности лечения остеопороза.

Список литературы

1. Steiner R.D., Adsit J., Basel D. COL1A1/2-Related Osteogenesis Imperfecta // Gene Reviews. 2005.
2. Silience D.O., Rimoin DL. Classification of osteogenesis imperfect // Lancet. 1978. Vol. 1, N 8072. P. 1041-1042.

3. Федеральные клинические рекомендации (протокол) по оказанию медицинской помощи пациентам с несовершенным остеогенезом / под ред. Н.А. Беловаловой. Интернет-ресурс: <http://мороздгкб.рф/wp-content/uploads/2017/03/Федеральные-клинические-рекомендации-протокол-по-оказанию-медицинской-помощи-пациентам-с-несовершенным-остео-генезом.pdf> Ссылка доступна на 11.01.2018 г.
4. Cole W.G. Advances in osteogenesis imperfecta // Clin. Orthop. Relat. Res. 2002. Vol. 401. P. 6-16.
5. Dwan K., Phillipi C.A., Steiner R.D. et al. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta // Cochrane Database Syst. Rev. 2016. Vol. 10. CD005088. doi: 10.1002/14651858.CD005088.pub4.
6. Bregou Bourgeois A., Aubry-Rozier B., Bonafe L. et al. Osteogenesis imperfecta: from diagnosis and multidisciplinary treatment to future perspectives // Swiss Med. Wkly. 2016. Vol. 146. Article ID w14322. doi: 10.4414/smw.2016.14322.
7. Gatti D., Rossini M., Viapiana O. et al. Teriparatide treatment in adult patients with osteogenesis imperfecta type I // Calcif. Tissue Int. 2013. Vol. 93, N 5. P. 448-452. doi: 10.1007/s00223-013-9770-2.
8. Orwoll E.S., Shapiro J., Veith S. et al. Evaluation of teriparatide treatment in adults with osteogenesis imperfecta // J. Clin. Invest. 2014. Vol. 124, N 2. P. 491-498. doi: 10.1172/JCI71101.
9. Hoyer-Kuhn H., Netzer C., Koerber F. et al. Two years' experience with denosumab for children with osteogenesis imperfecta type VI // Orphanet J. Rare Dis. 2014. Vol. 9. P. 145 doi: 10.1186/s13023-014-0145-1.
10. Semler O., Netzer C., Hoyer-Kuhn H., Becker J. et al. First use of the RANKL antibody denosumab in osteogenesis imperfecta type VI // J. Musculoskelet. Neuronal Interact. 2012. Vol. 12, N 3. P. 183-188.
11. Li F., Wang X., Niyibizi C. Bone marrow stromal cells contribute to bone formation following infusion into femoral cavities of a mouse model of osteogenesis imperfecta // Bone. 2010. Vol. 47, N 3. P. 546-555. doi: 10.1016/j.bone.2010.05.040.
12. Guillot P.V., Abass O., Bassett J.H. et al. Intrauterine transplantation of human fetal mesenchymal stem cells from first-trimester blood repairs bone and reduces fractures in osteogenesis imperfecta mice // Blood. 2008. Vol. 111, N 3. P. 1717-1725. doi: 10.1182/blood-2007-08-105809.
13. Vanleene M., Saldanha Z., Cloyd K.L. et al. Transplantation of human fetal blood stem cells in the osteogenesis imperfecta mouse leads to improvement in multiscale tissue properties // Blood. 2011. Vol. 117, N 3. P. 1053-1060. doi: 10.1182/blood-2010-05-287565.
14. Horwitz E.M., Prockop D.J., Fitzpatrick L.A. et al. Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta // Nat. Med. 1999. Vol. 5, N 3. P. 309-313. doi: 10.1038/6529.

СОСТАВИТЕЛИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРИМЕРОВ (В АЛФАВИТНОМ ПОРЯДКЕ)

Абдулова Л.И. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Абдульвапова З.Н. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Азизян В.Н. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Алексеева Т.Р. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Алташина М.В. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Арапова С.Д. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Белая Ж.Е. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Беловалова И.М. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Бельцевич Д.Г. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Березкина Ю.А. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Бржезовский В.Ж. (ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России)
Бутрова С.А. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Бухман А.И. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Васильев Е.В. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Васильев И.А. (ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»)
Васильева А.Г. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Владимирова В.П. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Волощук И.Н. (ГБУЗ МО «МОНИИАГ»)
Воронкова И.А. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Воронцов А.В. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Герасимов С.С. (ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России)
Горбунова В.А. (ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России)
Горин Д.С. (ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России)

Гребенникова Т.А. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Григорьев А.Ю. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Груша Я.О. (ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», ФГБОУ ВО
«Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», кафедра глазных болезней)
Давыдов М.И. (ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России)
Дедов И.И. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Демидова В.С. (ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России)

Дзеранова Л.К. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

Дугарова Р.С. (ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России)

Дудинская Е.Н. (ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России)

Егоров А.В. (ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»)

Егшатын Л.В. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, кафедра эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»)

Еремкина А.К. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

Ершова Е.В. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

Есаян Р.М. (ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России)

Завалишина А.И. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

Измайлова Н.С. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

Ильин А.В. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

Исмаилова Д.М. (ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»)

Калинченко Н.Ю. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

Калашникова М.Ф. (ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», кафедра эндокринологии)

Калдаров А.Р. (ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России)

Калинин Д.В. (ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России)

Кан Н.Е. (ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России)

Кармазановский Г.Г. (ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России)

Кац Л.Е. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

Ковалева Е.В. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

Кокшарова Е.О. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

Коллегаева О.И. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

Колесникова Г.С. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

Колодкина А.А. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

Комшилова К.А. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

Кочатков А.В. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

Кривко А.А. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

Кригер А.Г. (ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России)

Крупина Ю.А. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

Кузнецов Н.С. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

Куликова К.С. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Кутин М.А. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Лапшина А.М. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Ларина А.А. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

Ларина И.И. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Латкина Н.В. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Лебедева А.Н. (ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России)
Лейтес Ю.Г. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Лиходей Н.В. (эндокринологическое терапевтическое отделение Университетской клинической больницы №2 ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»)
Мазурина Н.В. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Майоров А.Ю. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Малыгина А.А.. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Мамедова Е.О. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Мамыкина А.А. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Марова Е.И. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Мельниченко Г.А. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Мирная С.С. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Молашенко Н.В. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Мокрышева Н.Г. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Мустафаева Э.З. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Мясоедов С.П. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Нуралиева Н.Ф. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Огнева Н.А. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Орлова Е.М. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Пак М.Б. (ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России)
Петров В.М. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Петрушкина А.А. (Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины)

Пигарова Е.А. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Платонова Н.М. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Полякова С.В. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Пржиялковская Е.Г. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)
Ремизов О.В. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

Рожинская Л.Я. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

Романова Н.Ю. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

Румянцев П.О. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

Сазонова А.И. (ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России)

Рославцева Е.А. (ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России)

Русинова Д.С. (отделение гастроэнтерологии, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России)

Свириденко Н.Ю. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

Ситкин И.И. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

Слащук К.Ю. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

Созаева Л.С. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

Солдатова Т.В. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

Соркина Е.Л. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

Стельмах Д.К. (ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России)

Таллер Н.А. (ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России)

Тарасова Т.С. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

Тихонова О.В. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

Ткачева О.Н. (ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России)

Трошина Е.А. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

Тюльпаков А.Н. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

Устюжанин Д.В. (ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России)

Федорова О.С. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

Фролова Е.Б. (ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России)

Чекини А.К. (ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России)

Чукалина (Михина) М.С. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

Шаповальянц О.С. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

Шестакова М.В. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

Шифман Е.М. (ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России)

Юкина М.Ю. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

Яровая И.С. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

Яшков Ю.И. (ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России)

Breivik L. (Department of Clinical Science, University of Bergen, 5021 Bergen, Norway,
Department of Medicine, Haukeland University Hospital, 5021 Bergen, Norway)

Eystein S.H. (Department of Clinical Science, University of Bergen, 5021 Bergen, Norway,
Department of Medicine, Haukeland University Hospital, 5021 Bergen, Norway)