

Методические указания к практическим занятиям по эндокринологии для студентов 4 курса лечебного и медико – профилактического факультетов.

Часть 2.

Валеева Ф.В., Газизова Г.Р., Киселева Т.А., Хасанов Э.Н.

Подписано в печать ...09.2011. Бумага офсетная 60x84/16.
Печать на ризографе. Объем ... усл. – печ. л. Тираж 100 экз.

Заказ № ...

420012, г. Казань, ул. Буглерова, 49, типография КГМУ

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
“Казанский государственный медицинский университет”
Министерства здравоохранения
и социального развития РФ

Кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии

**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ
К ПРАКТИЧЕСКИМ ЗАНЯТИЯМ
ПО ЭНДОКРИНОЛОГИИ
ДЛЯ СТУДЕНТОВ 5 КУРСА ЛЕЧЕБНОГО
И МЕДИКО–ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТОВ**

Учебно-методическое пособие
Часть 2

УДК 616.379–008.64–085(075.8)
ББК 54.151.6,23я73

Печатается по решению Центрального координационного-методического совета Казанского государственного медицинского университета

Авторы-составители:

доктор мед. наук, профессор, зав. курсом эндокринологии кафедры госпитальной терапии Ф.В. Валеева; кандидат мед. наук, доцент Э.Н.Хасанов; ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии Г.Р.Газизова; кандидат мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии Т.А. Киселева.

Рецензенты:

доктор мед. наук, профессор кафедры эндокринологии ГОУ ДПО КГМА А.О.Поздняк, кандидат мед. наук, ассистент кафедры общей врачебной практики ГОУ ВПО КГМУ Р.А. Надеева

Методические указания к практическим занятиям по эндокринологии для студентов 4 курса лечебного и медико – профилактического факультетов. Часть 2 / Ф.В. Валеева, Г.Р. Газизова, Т.А. Киселева, Э.Н. Хасанов. – Казань: КГМУ, 2011. – 74 с.

Учебно-методическое пособие составлено в соответствии с Государственным образовательным стандартом высшего профессионального образования, с типовой и рабочей программами по дисциплине “Эндокринология”. Пособие предназначено для студентов лечебного и медико-профилактического факультетов медицинских вузов для самостоятельной подготовки к практическим занятиям и систематизации полученных знаний. Может быть использовано интернами, ординаторами медицинских вузов.

СОДЕРЖАНИЕ

Занятие 5. Гипотиреоз. Классификация. Клиника. Диагностика, дифференциальный диагноз. Заместительная терапия. Курация больных. Вопросы для контроля знаний. Тестовый контроль	4
Занятие 6. Анатомия, физиология коры надпочечников. Биологические эффекты гормонов коры надпочечников. Хроническая (первичная, вторичная) и острая недостаточность коры надпочечников. Клиника, диагностика, лечение. Курация больных. Вопросы для контроля знаний. Тестовый контроль.....	17
Занятие 7. Болезнь и синдром Иценко-Кушинга. Патогенез, клиника, диагностика, лечение. Первичный гиперальдостеронизм (синдром Конна). Феохромоцитома – понятие, патогенез, клиника, диагностика, лечение. Курация больных. Вопросы для контроля знаний. Тестовый контроль.....	32
Занятие 8. Гипоталамо – гипофизарные заболевания: соматотропная недостаточность, соматотропинома (акромегалия). Несахарный диабет. Заболевания паращитовидных желез: гипопаратиреоз, гиперпаратиреоз. Курация больных. Тестовый контроль. Задачи.....	50
Литература.....	73

Занятие 5. Гипотиреоз. Классификация. Клиника. Диагностика, дифференциальный диагноз. Заместительная терапия. Курация больных. Вопросы для контроля знаний. Тестовый контроль.

Цель занятия: Познакомить студентов с этиологическими и патогенетическими факторами гипотиреоза, научить студентов посиндромной диагностике гипотиреоза, дифференциации первичного и вторичного гипотиреоза.

Студент должен знать: Современные вопросы этиологии различных форм гипотиреоза. Клинические симптомы и синдромы заболевания. Методы диагностики гипотиреоза и современные методы заместительной терапии заболевания.

Студент должен уметь: Оценивать результаты УЗИ щитовидной железы, гормональных исследований с целью постановки диагноза гипотиреоза и проводить дифференциальный диагноз заболевания. Уметь оценивать эффект заместительной терапии тиреоидными препаратами.

Задания для самоподготовки: контрольные вопросы, тесты, ситуационные задачи.

План занятия: а) проверка знаний студентов (фронтальный опрос), тестовый контроль;
б) клинический разбор больных с гипотиреозом;
в) семинарское занятие.

Содержание занятия: изложение материала (обсуждение различных клинических форм гипотиреоза, методы диагностики, заместительная терапия).

Гипотиреоз

Синдром, характеризующийся стойкой недостаточностью функции щитовидной железы, т.е. дефицитом тиреоидных гормонов.

Заболевание описано впервые Галлом в 1873 году. Термин «микседема», означающий слизистый отёк кожи и подкожной клетчатки, введён Ордом (1878) и, по укоренившейся в медицинской практике традиции, используется

для характеристики наиболее тяжёлых форм гипотиреоза, сопровождающихся своеобразным повсеместным отёком.

Классификация. Различают первичный гипотиреоз, при котором снижение продукции тиреоидных гормонов связано с патологическими процессами в самой щитовидной железе, и вторичный, обусловленный снижением регулирующего и стимулирующего эффекта тиреотропного гормона, а нарушение образования гипоталамического гормона (тиреолиберина), контролирующего синтез тиреотропного гормона гипофиза, определяет его третичную или гипоталамическую форму.

Первичный гипотиреоз может быть результатом:

- а) аплазии и гипоплазии щитовидной железы вследствие дефектов внутриутробного развития (врождённый гипотиреоз),
- б) после хирургических операций на щитовидной железе,
- в) после проведённой лучевой терапии,
- г) переходящий медикаментозный гипотиреоз в результате применения тиреостатических препаратов,
- д) на фоне дефицита поступления йода в организм (эндемический зоб),
- е) при аутоиммунном тиреоидите (атрофическая форма АИТ),
- ж) нарушения синтеза тиреоидных гормонов в связи с генетическим дефектом ферментных систем.

Первичный аутоиммунный гипотиреоз в сочетании с первичной недостаточностью других эндокринных желёз (надпочечников, половых, паращитовидных, поджелудочной) – известен как синдром первичной полиэндокринной недостаточности (синдром Шмидта).

Вторичный гипотиреоз – развивается при опухолях, воспалительных, деструктивных или травматических поражениях гипофиза.

Третичный гипотиреоз – поражение гипоталамических ядер (опухоль, кровоизлияние, некроз, хирургическая и лучевая терапия с развитием дефицита секреции тиролиберина). Синдром Шихана (Шиена) – послеродовой гипопитуитаризм – пример третичного гипотиреоза.

Патогенез первичного гипотиреоза определяется дефицитом гормонов щитовидной железы – тироксина, трийодтиронина и универсальным снижением всех видов обмена – снижением скорости утилизации кислорода и активности различных ферментных систем, функциональными изменениями

в органах и тканях, формирующих клиническую картину гипотиреоза. Нарушается синтез белка, развиваются дистрофические изменения во всех органах, коже, скелетной мускулатуре.

В коже, подкожной клетчатке, органах и тканях накапливается муцинозное вещество, состоящее из мукополисахаридов, гиалуриновой и хондроитинсерной кислоты. В тканях задерживается вода, увеличивается содержание внутриклеточного натрия. Замедляется окисление, утилизация жира и выведение продуктов распада жира, повышается в крови уровень холестерина, триглицеридов и В-липопротеидов. Замедляется всасывание глюкозы в желудочно-кишечном тракте и повышается толерантность к углеводам. Снижается газообмен, теплообразование. Тормозятся обменные процессы в мозговой ткани, преобладают тормозные процессы над возбуждением. Нарушается физиологическая активность других эндокринных желёз. Снижается биосинтез кортикостероидов и нарушается обмен половых гормонов, что ведёт к их дисфункции. Уменьшение уровня тиреоидных гормонов в крови по механизму отрицательной обратной связи усиливает секрецию тиреотропного гормона гипофиза, стимулирующего гиперплазию тиреоидной ткани, образование кист, аденом и т.д.

Клинические синдромы гипотиреоза

Первичный гипотиреоз, особенно его идиопатические (аутоиммунные) формы, наблюдается преимущественно у женщин (соотношение полов 8:1) в возрасте 40 – 60 лет. В последние десятилетия отмечен несомненный рост числа больных гипотиреозом, очевидно, и в связи с улучшением диагностики, и в результате увеличения роста аутоиммунных заболеваний. На этом фоне возрастные границы заболевания значительно расширились.

Клиническая картина выраженного гипотиреоза очень полиморфна, и больные представляют массу жалоб: вялость, медлительность, быстрая утомляемость и снижение работоспособности, сонливость, ухудшение памяти, сухость и бледность кожи, отёчность лица и конечностей, ломкость и истерченность ногтей, выпадение волос, увеличение веса, парестезии, обильные или скудные менструации, иногда аменорея. Многие больные отмечают упорные боли в пояснице, однако, этот симптом, исчезающий в результате эффективной тиреоидной терапии, не привлекает внимания врачей и обычно расценивается как проявление остеохондроза. Однако, некоторые больные из-за явлений депрессии, наоборот апатичны, не жалуются, к врачу могут и не обращаться.

Отёчно-дистрофический синдром

При выраженном гипотиреозе вид больных с бледным одутловатым лицом весьма характерен. Отёчные и укрупнённые черты лица, кисти, стопы иногда имеют акромегалоидный вид. Кожа холодная на ощупь, сухая, шелушится. Особенно характерны участки повышенной сухости и ороговения кожи на стопах, передней поверхности голеней, коленях, локтях, кистях. Отёк кожи отличается плотностью и часто при надавливании не остаётся следов. Отёчность голосовых связок и языка приводит к замедленной нечёткой речи, голос становится низким и грубым. Язык увеличивается в объёме, на его боковых поверхностях видны следы (отпечатки) от зубов. Может быть снижение слуха из-за отёка евстахиевой трубы. Волосы становятся сухими и ломкими. Отмечается поредение волос на голове, в подмышечных впадинах, на лобке. Нередко наблюдается желтушность кожных покровов, особенно ладоней рук, возникающая из-за нарушения перехода β – каротина в витамин А. Поэтому у больных иногда ошибочно диагностируют хронический гепатит (желтуха). Снижается мышечная сила и наблюдается мышечная утомляемость.

Гипоэнергетический симптомокомплекс

В связи с резким снижением интенсивности обменных процессов, замедляется потребление тканями кислорода, уменьшается теплообразование, основной обмен снижается. Больные жалуются на зябкость, плохо переносят холод. Отмечается гипотермия (температура тела не выше 36,0–36,1). Кожные покровы на ощупь холодные, сухие (больные не потеют).

Сердечно - сосудистый синдром

У подавляющего большинства больных те или иные симптомы поражения сердечно – сосудистой системы появляются на ранних стадиях заболевания и во многом определяют его тяжесть. Ряд метаболических изменений, вызванных дефицитом тиреоидных гормонов ведут к морфологическим и функциональным изменениям в миокарде (гипотиреоидная дистрофия) и перикарде и клиническому симптомокомплексу «гипотиреоидного сердца». Вопрос об атерогенном действии гипотиреоза, то есть о более раннем и выраженном развитии атеросклероза у лиц с тиреоидной недостаточностью, известен. Особую актуальность в клинике приобретает вопрос о связи

первичного гипотиреоза с атеросклерозом венечных артерий и ишемической болезнью сердца.

Дифференциальная диагностика и лечебная тактика особенно сложны у больных пожилого возраста, где естественное развитие атеросклероза вполне закономерно.

Кардиальные нарушения у больных гипотиреозом очень разнообразны. Больных беспокоит одышка, неприятные ощущения и боли различного характера в области сердца и за грудиной, но в отличие от истинной стенокардии боли часто не связаны с физической нагрузкой и не всегда купируются нитроглицерином. Нарушения ритма очень редки, но могут появляться в связи с тиреоидной терапией.

Брадикардия – типичный симптом гипотиреоза, однако наблюдается не у всех больных, при этом пульс может быть малый и мягкий. У значительной части больных частота пульса в пределах нормы, а приблизительно у 10% отмечается тахикардия без других признаков сердечно-сосудистой недостаточности.

Артериальное давление – наиболее характерно снижение максимального уровня, а диастолический уровень остаётся нормальным или повышенным.

В основе артериальной гипертензии у больных гипотиреозом лежит ряд компенсаторных гемодинамических механизмов, возникающих в результате снижения минутного объёма и массы циркулирующей крови. Возможно также участие катехоламинов в генезе артериальной гипертензии.

Дистрофические процессы, скопление жидкости и мукоидного вещества в миокарде и перикарде ведут к увеличению правых отделов сердца и к расширению его границ. Сердечный толчок почти не определяется. Тоны сердца пониженной громкости. Наблюдается снижение высоты основных зубцов ЭКГ. Однако низковольтная ЭКГ может наблюдаться не всегда, наблюдаются диффузно-дистрофические изменения.

Именно эти изменения ЭКГ, сочетающиеся с болями, а иногда и с артериальной гипертензией, дают основания для гипердиагностики ишемической болезни сердца.

Желудочно - кишечный синдром

Больные предъявляют жалобы на снижение аппетита, тошноту, метеоризм, запоры. Снижение тонуса мускулатуры кишечника и желчных путей ведёт к застою желчи в пузыре и способствует образованию камней, развитию мегаколон, у пожилых больных может развиваться картина кишечной непроходимости.

Психоневрологический синдром

Та или иная степень психических расстройств наблюдается у всех больных, а иногда они доминируют в клинической симптоматике. Характерны вялость, апатичность, ухудшение памяти, безразличие к окружающему, снижается способность концентрировать внимание, острота восприятия и реакции. Извращается сон и больных беспокоит сонливость днём и бессоница ночью. Наряду с индифферентностью может быть повышенная раздражительность и нервозность.

При длительно нелеченном заболевании развивается тяжёлый гипотиреоидный хронический психосиндром, вплоть до психозов, по своей структуре приближающихся к эндогенным (шизофрения, маниакально – депрессивный психоз и др.). Психические нарушения у взрослых, больных гипотиреозом, полностью или почти полностью корригируются успешной заместительной терапией. У детей, не получавших тиреоидной терапии в первые годы жизни болезни, возможно необратимое отставание психических функций вплоть до тяжёлой деменции (кретинизм).

Нарушения в периферической нервной системе проявляются парестезиями, невралгиями, замедлением сухожильных рефлексов. Обычно исследуется скорость происхождения импульса по ахиллову сухожилию, которая при гипотиреозе замедляется.

Изменения в других органах и системах

Выделение жидкости почками уменьшено, а атония мочевыводящих путей благоприятствует развитию инфекции. Иногда может быть лёгкая протеинурия, снижение фильтрации и почечного кровотока, однако тяжёлых нарушений почечной гемодинамики обычно не бывает.

Изменения со стороны крови в той или иной степени выражены у 60 –70% больных. Ахлоргидрия, нарушение всасывания в желудочно-кишечном тракте железа, витамина В12 и фолиевой кислоты, угнетение обменных процессов в костном мозгу лежат в основе «тиреогенных» анемий, которые могут быть гипохромными, нормохромными и даже гиперхромными. Анемии аутоиммунного генеза сопутствуют тяжёлым аутоиммунным формам гипотиреоза. При этом может быть и диспротеинемия, и снижение общего белка в крови.

Больные склонны к гиперкоагуляционным процессам, так как повышена толерантность плазмы к гепарину и увеличивается количество свободного фибриногена. Очень характерна гиперхолестеринемия, достигающая иногда

15 – 17 ммоль/л, и повышение уровня В-липопротеидов, однако наблюдаются единичные больные, у которых уровень холестерина остаётся нормальным.

Содержание сахара в крови натощак обычно нормальное или несколько снижено. В связи с ухудшением утилизации инсулина при декомпенсации гипотиреоза потребность в инсулине у больных сахарным диабетом может снижаться, а в условиях полноценной заместительной тиреоидными препаратами терапии – увеличиваться.

Вторичный гипотиреоз

Возникает при воспалительных или деструктивных процессах в области гипофиза (опухоль, кровоизлияние, некроз, лучевая или хирургическая гипофизэктомия и др.) Как правило, вторичный гипотиреоз является симптомом заболевания, характеризующегося снижением или выпадением нескольких или всех основных функций гипофиза (пангипопитуитаризм).

Существенных клинических отличий между выраженными формами первичного и вторичного гипотиреоза практически нет. Наличие в щитовидной железе базальной, нестимулируемой секреции тиреоидных гормонов и сохранённая паренхима железы несколько смягчает клинические проявления вторичного гипотиреоза. Вместе с тем при длительном дефиците ТТГ функциональный дефект в щитовидной железе дополняется морфологическими изменениями, усугубляющими тиреоидную недостаточность. Дифференциальная диагностика облегчается симптомами недостаточности других тропных гормонов (гонадотропинов, АКТГ) и клиникой основного заболевания, например, опухоли гипофиза, которая может быть более отчётливой, чем проявления гипотиреоза.

Классической формой вторичной и третичной тиреоидной недостаточности является гипотиреоз у больных с послеродовым пангипопитуитаризмом (синдром Шиена). Заболевание развивается после массивной кровопотери с последующим спазмом сосудов, кровоснабжающих гипофиз и гипоталамические ядра, ишемией и той или иной степенью некроза передней доли. Гипотиреоз при синдроме Шиена, как правило, сочетается с гипогонадизмом и гипокортицизмом.

Тиреоидная недостаточность при различных гипоталамо-гипофизарных (гипофизарный нанизм, акромегалия, адипозо-генитальная дистрофия и др.) сочетается с нарушением роста, полового развития, патологией жирового обмена, несхарным диабетом.

Диагностика

Диагноз гипотиреоза должен быть подтвержден путём проведения гормональных исследований – определение уровня ТТГ, Т3, Т4. Для первичного гипотиреоза характерно повышение уровня ТТГ при низком уровне Т3 и Т4. Вторичный гипотиреоз характеризуется низким содержанием Т4, Т3 и ТТГ в периферической крови.

Лечение

Основным патогенетическим методом лечения различных форм гипотиреоза как первичного, так и вторичного, и третичного является заместительная терапия тиреоидными препаратами. В прошлом широко использовался препарат тиреоидин – порошок из высушенной щитовидной железы крупного рогатого скота. В настоящее время широкое применение нашли синтетические тиреоидные препараты, имеющие наилучший терапевтический эффект:

1. L-тироксин – таблетки по 25, 50, 100 мкг Т4.
2. Тиреокомб – содержит 10 мкг Т3, 70 мкг Т4, 150 мкг КJ.
3. Тиреотом – содержит 10 мкг Т3, 40 мкг Т4.
4. Эутирокс – таблетки по 25,50,100 мкг Т4.

Заместительная терапия при стойком гипотиреозе проводится постоянно, в течение всей жизни. Особенно важен правильный, т.е. осторожный и постепенный подбор дозы тиреоидных препаратов в самом начале лечения (это касается в первую очередь больных старшего возраста (50 лет и более), так как возникновение симптомов передозировки (боли в сердце, сердцебиения, слабость и дрожание) может вызвать к ним негативное отношение больного.

Клинические наблюдения показывают, что чем тяжелее гипотиреоз и чем длительнее больные любого возраста были без заместительной терапии, тем выше их общая чувствительность и особенно чувствительность миокарда к тиреоидным препаратам.

Дозы тироксина – начальная доза 25 мкг/сутки, далее доза повышается через 10 – 14 дней по 25 мкг под контролем ЭКГ, пульса. Обычно суточная потребность тироксина составляет 1,6 –1,8 мкг/на идеальную массу тела. Соответствие дозы контролируется ЭКГ, частотой пульса, субъективными

симптомами. Эффективность терапии оценивается также путём исследования ТТГ (при первичном гипотиреозе).

Как уже указывалось, тахикардия или артериальная гипертония не должны препятствовать назначению тиреоидных препаратов, однако с началом тиреоидной терапии возрастает чувствительность β – адренорецепторов миокарда к эндогенным катехоламинам, что может и усиливать тахикардию. При таких явлениях можно назначить небольшие дозы бета-блокаторов (анаприлин и другие) β - блокаторы у больных с гипотиреозом применяются только в сочетании с тиреоидными гормонами.

У больных с атеросклерозом, гипертонией, стенокардией и перенёсших инфаркт не следует добиваться полной компенсации тиреоидной недостаточности, сохранение лёгкого гипотиреоза будет в определённой степени гарантировать больных от передозировки препаратов.

Основная ориентация при подборе адекватной дозы и оценке эффективности терапии осуществляется по клиническим показателям, динамике ЭКГ, уровню холестерина в крови и продолжительности ахилова рефлекса (при возможности его определения).

До стабилизации дозы тиреоидных гормонов ЭКГ контроль проводится после каждого её увеличения. На длительный приём оставляют то количество препаратов, которое при оптимальном самочувствии не даёт побочных явлений. При показаниях сочетают тиреоидные гормоны с коронарорасширяющими препаратами и сердечными гликозидами. В этой связи следует помнить, что тиреоидные гормоны увеличивают чувствительность сердечной мышцы к гликозидам.

Гипотиреодная кома

Очень тяжёлым, нередко смертельным осложнением гипотиреоза является гипотиреодная кома. В связи с улучшением эндокринологических знаний и диагностики это грозное осложнение встречается в последние годы всё реже и реже.

Кома возникает обычно у пожилых женщин с недиагностированным и длительно нелечённым гипотиреозом.

Провоцирующие моменты: охлаждение, различные заболевания, особенно сердечно-сосудистая недостаточность, инфаркт миокарда, острые инфекции, интоксикация, травмы, психоэмоциональные и мышечные перегрузки. Потере сознания при микседематозной коме, наступающей в результате резкого угнетения всех обменных процессов и гипоксий в мозговой ткани, предшествует прекоматозный период, когда концентрируются и утяжеляются

основные симптомы гипотиреоза. В условиях выраженной гипотермии (30 градусов и даже ниже) снижается функция всех внутренних органов и прежде всего надпочечников; однако температура тела при гипотиреоидной коме не всегда снижается, а может быть и нормальной.

Диагностика

При отсутствии указаний в анамнезе на гипотиреоз дифференциальная диагностика затруднена. Важнейшие клинические ориентиры: сухая, бледная, холодная кожа, иногда с геморрагическими высыпаниями, брадикардия, гипотония, брадиное (частота дыхания до 5 в минуту), олигурия, снижение и даже исчезновение сухожильных рефлексов.

Лабораторные исследования выявляют гипогликемию, гипонатриемию, ацидоз, высокий уровень холестерина и β – липопротеидов.

Лечение

Лечение гипотиреоидной комы: большие дозы тиреоидных гормонов и глюкокортикоидов.

Гидрокортизон или преднизолон в дозе 100 – 200 мг вводят внутривенно капельно, добавляя внутримышечные инъекции гидрокортизона по 50 мг 4–5 раз в сутки.

Начальную дозу трийодтиронина – 100 мкг вводят через желудочный зонд, а затем 100–50–25 мкг добавляют через каждые 12 часов в зависимости от температуры тела и динамики клинических симптомов. В течение 6 часов капельно вводится 1000–1500 мл 5% глюкозы. При падении артериального давления используют ангиотензин, переливают плазмозаменители. Не следует применять норадреналин, так как в комбинации с высокой дозой трийодтиронина он может вызвать коронарную недостаточность. Показаны сердечные гликозиды и коронарорасширяющие средства.

Необходимо медленно повышать комнатную температуру (на 1 градус в час). Не рекомендуется согревание больного излучающими приборами или грелками. Для устранения ацидоза и улучшения легочной вентиляции показано искусственное дыхание и оксигенация.

После восстановления сознания, улучшения общего состояния, нормализации частоты сердечных сокращений и дыхания оставляют необходимую поддерживающую дозу тироксина и трийодтиронина, глюкокортикоиды постепенно снижают, а затем полностью отменяют.

Вопросы к темам для изучения при подготовке к занятиям

1. Этиология гипотиреоза.
2. Патогенез основных проявлений гипотиреоза у детей.
3. Состояние липидного, углеводного и белкового обмена при гипотиреозе.
4. Классификация гипотиреоза.
5. Особенности течения врожденной формы гипотиреоза.
6. Критерии диагностики гипотиреоза.
7. Основные синдромы и симптомы гипотиреоза у детей.
8. Дифференциальная диагностика гипотиреоза у детей.
9. Патогенетическое и симптоматическое лечение гипотиреоза.

Тестовый контроль

1. Для первичного гипотиреоза характерно все перечисленное, кроме:
 - а) снижения уровня тироксина;
 - б) снижения уровня трийодтиронина;
 - в) повышения уровня ТТГ;
 - г) гиперхолестеринемии;
 - д) низкого уровня ТТГ.
2. Нарушения состояния желудочно-кишечного тракта при гипотиреозе характеризуются всем перечисленным, кроме:
 - а) диареи;
 - б) запоров;
 - в) гипо – и ахлоргидрии;
 - г) утолщения языка;
 - д) метеоризма.
3. При третичном гипотиреозе выявляют:
 - а) снижение базального уровня тиролиберина;
 - б) повышение уровня тиролиберина;
 - в) увеличение уровня ТТГ;
 - г) увеличение СБИ;
 - д) увеличение основного обмена.
4. Клиническая симптоматика гипотиреоза при осмотре больного характеризуется всем перечисленным, кроме:
 - а) отёчности век, губ, кистей, стоп;

- б) сухой бледной кожи с желтоватым оттенком, холодной на ощупь;
- в) выпадения волос (волосы ломкие, сухие);
- г) медлительности, заторможенности, сонливости;
- д) снижения массы тела.

5. Тиреотропный гормон (ТТГ) синтезируется:

- а) в гипофизе (в передней доле);
- б) в гипоталамусе;
- в) в коре головного мозга;
- г) в мозжечке;
- д) в щитовидной железе.

6. Патогенез вторичного гипотиреоза обусловлен:

- а) уменьшением секреции ТТГ;
- б) увеличением секреции ТТГ;
- в) увеличением секреции тиреолиберина;
- г) снижением секреции тиреолиберина;
- д) торможением синтеза тироидных гормонов из-за недостатка йода в организме.

7. Для клиники первичного гипотиреоза характерно всё перечисленное, кроме:

- а) сухости, шелушения кожи;
- б) снижения температуры тела;
- в) отёков;
- г) брадикардии;
- д) повышенной нервно-психической возбудимости.

8. Наиболее современным и активным препаратом заместительной терапии гипотиреоза является:

- а) тироидин;
- б) тиротом;
- в) тирекомб;
- г) L-тироксин;
- д) трийодтиронин.

9. Патогенез первичного гипотиреоза обусловлен:

- а) уменьшением массы железистой ткани щитовидной железы с торможением синтеза тироидных гормонов;

- б) уменьшением секреции ТТГ;
- в) уменьшением синтеза тиролиберина;
- г) увеличением массы железистой ткани щитовидной железы;
- д) уменьшением секреции тиролиберина.

10. Течение беременности при гипотиреозе характеризуется всем перечисленным, кроме:

- а) частых выкидышей;
- б) рождения мертвого плода;
- в) многоводия;
- г) нормального течения беременности;
- д) токсикоза беременности.

11. Гормон тироксин (Т4) синтезируется:

- а) в гипофизе (в передней доле);
- б) в гипоталамусе;
- в) в коре головного мозга;
- г) в мозжечке;
- д) в щитовидной железе.

12. Недостаток тиреоидных гормонов обуславливает:

- а) повышения теплообразования;
- б) похудения;
- в) тахикардии;
- г) сонливости;
- д) тремора рук.

13. Патогенез третичного гипотиреоза обусловлен:

- а) уменьшением секреции ТТГ;
- б) увеличением секреции ТТГ;
- в) увеличением секреции тиролиберина;
- г) снижением секреции тиролиберина;
- д) торможением синтеза тиреоидных гормонов из-за недостатка йода в организме.

Занятие 6. Анатомия, физиология коры надпочечников. Биологические эффекты гормонов коры надпочечников. Хроническая (первичная, вторичная) и острая недостаточность коры надпочечников. Клиника, диагностика, лечение. Курация больных. Вопросы для контроля знаний. Тестовый контроль.

Цель занятия: Познакомить студентов с этиологическими факторами развития ХНКН, нацелить обучающихся на клиническую и лабораторную диагностику, объясняя клинические синдромы основными патофизиологическими механизмами нарушения гомеостаза при ХНКН.

Студент должен знать: Анатомию, физиологию коры надпочечников. Биологические эффекты гормонов коры надпочечников. Классификацию, этиологию первичной и вторичной хронической недостаточности коры надпочечников (ПХНКН и ВХНКН), патогенез и патофизиологию, клинику, диагностику и дифференциальный диагноз, заместительную терапию ПХНКН и ВХНКН. Этиологию, клинику, диагностику и тактику неотложной терапии острой недостаточности коры надпочечников. Понятие о синдроме Фридериксена- Уатерхауза. Острый «аддисоновый криз».

Студент должен уметь: Проводить диагностический поиск и дифференциальный диагноз ПХНКН и ВХНКН. Проводить ортостатическую пробу. Уметь выписывать рецепты на гормональные кортико- стероидные препараты.

План занятия: а) проверка знаний студентов (фронтальный опрос), тестовый контроль;
б) клинический разбор больных;
в) семинарское занятие.

Изложение материала

Кора надпочечников играет жизненно важную роль. Состоит из:
- *Корковое вещество (90%):*

- ❖ Клубочковая зона (15%) – биосинтез минералокортикоидов
- ❖ Пучковая зона (75%) – биосинтез глюкокортикоидов
- ❖ Сетчатая зона (10%) – биосинтез андрогенов

- *Мозговое вещество (10%):* биосинтез катехоламинов – адреналин, норадреналин, дофамин.

Холестерин – источник всех гормонов коры надпочечников. Под влиянием АКТГ холестерин поступает в надпочечники не только из кровотока, но и синтезируется в них. Синтез гормонов коры надпочечников осуществляется с участием определенных ферментов.

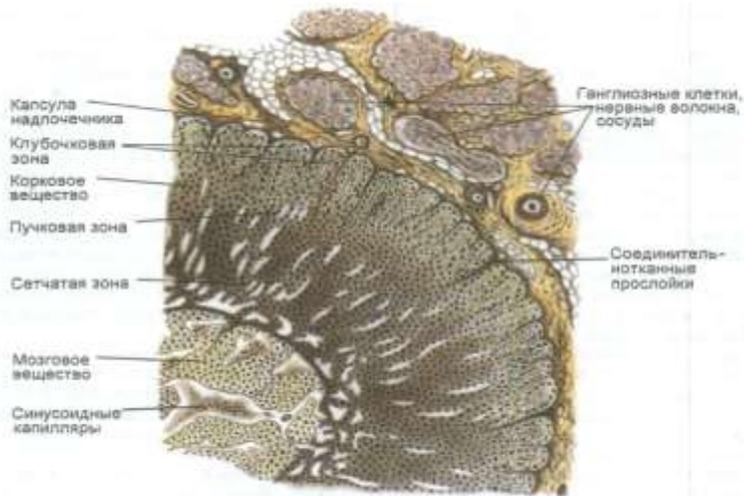
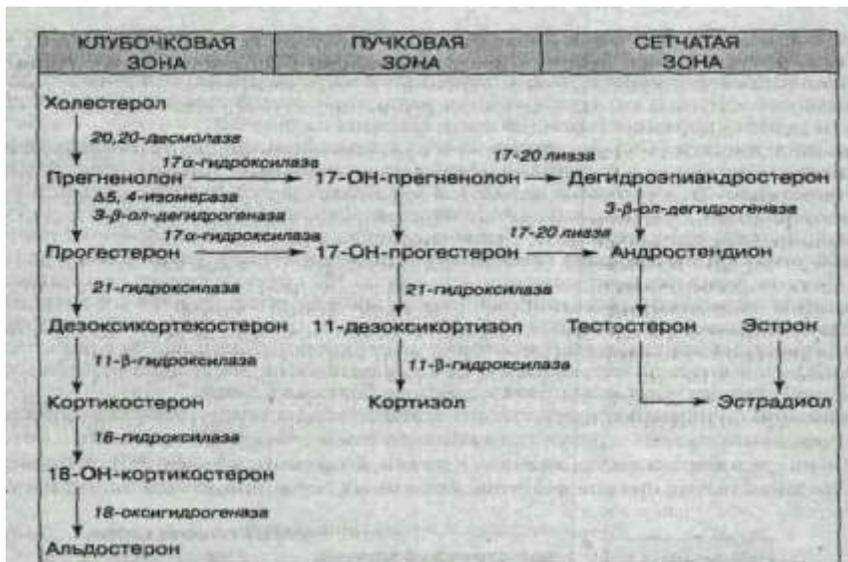


Рис. 7.2. Строение надпочечника ($\times 280$) [Алмазов И. В., 1978].



Биологические эффекты глюкокортикоидов (кортизол)

Углеводный обмен:

- увеличение скорости глюконеогенеза;
- усиление процессов гликолиза;
- снижение периферической утилизации глюкозы.

Белковый обмен:

- антианаболическое действие;
- катаболическое действие.

Жировой обмен:

- усиление процессов липолиза;
- стимуляция липогенеза инсулином.

Водно-солевой обмен:

- задержка натрия, воды;
- потеря калия, гипокалиемия;
- поддержание скорости клубочковой фильтрации.

Кроветворная система:

- снижение количества эозинофилов, лимфоцитов;
- увеличение содержания нейтрофилов со сдвигом влево;
- повышение количества эритроцитов, тромбоцитов.

Иммунная система:

- снижение выработки антигенов, антител;
 - депрессия иммунологических реакций.
- Являются иммунодепрессантами.

Противовоспалительная функция:

- стабилизация клеточных мембран;
- уменьшение экссудации;
- уменьшение миграции клеток воспаления к поврежденным тканям;
- угнетение высвобождения воспалительных цитокинов.

Костная система:

- уменьшение всасывания кальция в ЖКТ;
- увеличение экскреции кальция с мочой;

- подавление образования костной ткани.

Желудочно-кишечный тракт:

- усиление секреции соляной кислоты;
- увеличение кислотности;
- язвообразующий эффект.

Центральная нервная система:

- повышение электрической активности мозга;
- эйфория.

Биологические эффекты минералокортикоидов (альдостерон):

- Повышение реабсорбции натрия в почечных канальцах;
- Экскреция калия, хлора с мочой;
- Задержка жидкости и увеличение ОЦК;
- Ингибирующее влияние на ЮГА почек и снижение секреции ренина.

Биологические эффекты надпочечниковых андрогенов:

- У женщин играют роль в поддержании нормального роста волос в подмышечных областях, на лобке, в формировании либидо;
- У мужчин роль надпочечниковых андрогенов незначительна.

При поражении коры надпочечников развивается минералокортикоидная, глюкокортикоидная недостаточность, дефицит анаболических стероидов (половых гормонов надпочечникового происхождения). В поддержании гомеостаза наиболее существенную роль играют минералокортикоиды (альдостерон), регулирующие электролитный баланс (K^+ , Na^+ крови), и соответственно объем циркулирующей крови (водный баланс).

Снижение функции коры надпочечников может развиваться как за счет поражения самих надпочечников, так и за счет дефицита выработки адренкортикотропного гормона гипофизом (АКТГ).

**Первичная хроническая недостаточность коры надпочечников (ПХНК)
Аддисонова болезнь**

Этиология: поражение, повреждение коры самих надпочечников.

1. Аутоиммунный процесс.
2. Туберкулез.
3. Амилоидоз.

4. Гемохроматоз.
5. Метастазы рака других органов.

Вторичная хроническая недостаточность коры надпочечников (ВХКН)

Этиология: поражение гипофиза.

1. Опухоли и другие объемные процессы.
2. Инфекции.
3. Аутоиммунные процессы.
4. Сосудистые нарушения.
5. Травмы черепа.
6. Послеродовый некроз передней доли гипофиза.
7. Синдром «пустого» турецкого седла.
8. Послеоперационная гипофизарная недостаточность (удаление аденомы гипофиза).

Клиника

Клинические синдромы при гипокортицизме:

1. Астенический (адинамия) – слабость (физическая и психическая), утомляемость вплоть до адинамии.
2. Сердечно-сосудистый: головокружение, головная боль, гипотония, ортостатические головокружения, склонность к обморокам.
3. Желудочно-кишечный (диспептический): потеря аппетита, тошнота, спонтанная рвота, могут быть поносы, повышенная потребность в соленой пище, снижение массы тела.
4. Синдром вторичных эндокринных расстройств – гипогликемические состояния, снижение потенции, нарушение менструального цикла.
5. Диффузная гиперпигментация кожных покровов, отложение пигментных пятен на слизистых характерна только для первичного гипокортицизма.

Лабораторная диагностика

Наиболее точными методами для диагностики хронической недостаточности коры надпочечников являются исследования функционального состояния гипофизарно-надпочечниковой системы: определение содержания АКТГ, кортизола, альдостерона в плазме крови, исследование экскреции с мочой 17 ОКС, 17 КС, косвенную информацию дает исследование электролитов в крови (K^+ , Na^+), сахара крови натощак.

Функциональные тесты – пробы на стимуляцию:

Короткая проба с синактеном (0,25мг) для выявления наличных резервов коры:

1. Фоновое содержание кортизола.
2. Синактен 0,25мг внутривенно в течение 2 мин на 5 мл физ. раствора.
3. Кровь на кортизол через 30 и 60 минут.
 - ❖ У здоровых увеличение кортизола в 2 – 3 раза, через 60 минут уровень кортизола более 552 нмоль/л.

24 -часовая проба с синактеном-депо (1мг) для выявления потенциальных резервов коры:

1. Фоновое содержание кортизола.
2. Синактен-депо 1мг внутримышечно.
3. Кровь на кортизол через 1, 4, 8, 24 ч.
 - ❖ Первичная ХНКН – уровень кортизола во всех пробах остается низким.
 - ❖ Вторичная ХНКН – в пробе через 4 часа поднимается до 700нмоль/л и выше.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз следует проводить между первичной и вторичной надпочечниковой недостаточностью, с заболеваниями, протекающими с гиперпигментацией, гипотонией и желудочно-кишечными расстройствами.

Вторичная надпочечниковая недостаточность гипофизарного происхождения характеризуется бледностью кожных покровов, признаками недостаточности других эндокринных желез из-за снижения секреции тропных гормонов гипофиза: гипотиреоз, гипогонадизм и гипосоматотропизм (у детей). При вторичной надпочечниковой недостаточности, в отличие от первичной, обнаруживается сниженный уровень АКТГ.

Гиперпигментация наблюдается при следующих патологических состояниях:

а) гемохроматоз: внешне гиперпигментация аналогична гипокортизму. Но для гемохроматоза характерны пигментный цирроз печени, сахарный диабет, повышенный уровень сывороточного железа, повышение количества железосодержащего пигмента в пунктах печени, костного мозга, коже;

б) склеродермия: пигментация при этом сочетается с характерным утолщением и уплотнением кожи;

в) диффузный токсический зоб: пигментация, иногда встречающаяся при ДТЗ, связана с относительной надпочечниковой недостаточностью, но проходит самостоятельно при снятии тиреотоксикоза;

г) пигментация может появляться при хронических энтеритах с нарушением всасывания, в начальных стадиях аcanthosis nigricans, при циррозе печени, интоксикации свинцом, висмутом, мышьяком. Дифференциальный диагноз с этими заболеваниями может быть проведен на основании анамнеза, клинических и лабораторных данных;

д) при пеллагре на пигментированных участках кожи имеются признаки дерматита, не свойственного аддисоновой болезни.

Астения, анорексия, гипотония, похудание, наблюдающиеся при невращении, хронических инфекциях, туберкулезе и т.д., иногда требуют проведения дифференциального диагноза с Аддисоновой болезнью.

Течение и прогноз

При систематическом проведении заместительной терапии препаратами глюкокортикоидного, минералокортикоидного и анаболического действия и своевременном достаточном повышении доз гормонов в стрессовых ситуациях больные могут сохранять ограниченную трудоспособность много лет. Но даже при правильном лечении больные ХНКН не могут исполнять работы, связанные с большой физической нагрузкой, профессиональными вредностями, большим психическим напряжением.

Лечение

Лечение заболевания направлено, с одной стороны, на ликвидацию процесса, вызвавшего поражение надпочечников и, с другой – на замещение дефицита гормонов.

При подозрении на туберкулезный процесс в надпочечниках необходимо назначение противотуберкулезных препаратов курсами под наблюдением фтизиатра.

Рекомендуемая **диета** при гипокортицизме должна быть высококалорийной, содержать много белков, витаминов. Могут быть рекомендованы употребление в пищу соленых продуктов.

Заместительная терапия синтетическими гормонами, обладающими глюкокортикоидными, минералокортикоидными и анаболическими действиями, жизненно необходима для больных с хронической

надпочечниковой недостаточностью и не может отменяться ни при каких условиях.

Для перорального назначения применяются синтетические аналоги глюкокортикоидного действия: гидрокортизон (кортэф), преднизолон. Для внутримышечного введения используют суспензию гидрокортизона; водорастворимые препараты гидрокортизона – для внутривенных вливаний.

При легкой степени хронической надпочечниковой недостаточности рекомендуется проводить лечение малыми дозами гидрокортизона (кортэф). Дополнительно можно назначить 1 – 1,5 г аскорбиновой кислоты в сутки во время еды.

При средней тяжести заболевания препарат назначается в 2 приема: 2/3 дозы утром, 1/3 дозы во второй половине дня.

При тяжелом течении заболевания гидрокортизон назначается в сочетании с препаратами чисто минералокортикоидного действия: флудрокортизон ацетат (кортинеф или флоринеф).

К объективным критериям эффективности заместительной терапии глюкокортикоидами относятся: увеличение массы тела, тенденция или стабилизация артериального давления, прекращение тошноты и желудочно-кишечных расстройств, уменьшение пигментации кожных покровов и слизистых.

Критериями компенсации по минералокортикоидной недостаточности является повышение АД, нормализация уровня Na^+ (повышение) и K^+ (снижение) в плазме.

Острая недостаточность коры надпочечников

Этиология

1. Первичной острой недостаточности коры надпочечников:

1.1. Декомпенсация Аддисоновой болезни (хроническая недостаточность коры надпочечников) называется аддисоническим кризом.

а) постоянное прогрессирование заболевания при отсутствии правильного лечения;

б) обострение туберкулезного процесса в надпочечниках;

в) присоединение стрессорной ситуации (физическая или психическая травма, операция, острое инфекционное заболевание, аллергическая реакция, беременность и т.д.).

1.2. Адреналэктомия:

- а) двусторонняя;
- б) односторонняя при функционально неполноценном надпочечнике;
- в) удаление почки.

1.3. Врожденная гипоплазия коры надпочечников:

- а) с вирильным синдромом и развитием стрессорной для организма ситуации;
- б) сольтеряющая форма (дефицит 21 – гидроксилаза с последующей выработкой антагониста минералокортикоидов, задержкой К и потерей Na).

1.4. Кровоизлияние в надпочечники:

- а) геморрагический диатез новорожденных;
- б) синдром Уотерхауса–Фридериксена (острый некроз, инфаркт, геморрагическое воспаление, острый тромбоз надпочечниковых сосудов на фоне вирусной, бактериальной инфекции, менингококковой, стрептококковой интоксикациях, септикопиемии, дифтерии, гипертонический криз);
- в) синдром длительного раздавливания.

2. Вторичной острой недостаточности коры надпочечников (развивается без первичного поражения надпочечников):

2.1. Заболевания и поражения гипофизарной области с недостаточностью выработки АКТГ:

- а) синдром Шиена (Шихана) – послеродовый гипопитуитаризм;
- б) удаление гипофиза вследствие опухоли;
- в) врожденный гипопитуитаризм (гипофизарный нанизм).

2.2. Большие травматические операции, предъявляющие к адаптационным механизмам требования на грани компенсаторных возможностей организма.

2.3. Понижение способности гипоталамо – гипофизарно-надпочечниковой системы адекватно реагировать на стрессовые ситуации у лиц, длительно лечившихся кортикостероидными препаратами или их аналогами.

Патофизиологические механизмы развития первичной и вторичной ОНКН

Прогрессирующий дефицит в организме кортизола, кортизона, кортикостерона, альдостерона приводит к нарушениям углеводного, белкового и водно-солевого обмена: развивается дегидратация, гипонатриемия, гипокалиемия. Уменьшение ОЦК (объема циркулирующей крови) компенсируется водой и натрием из внеклеточных пространств.

В результате нарушения осмотического равновесия между клетками и межклеточной жидкостью часть жидкости из межклеточных пространств проникает внутрь клеток, что приводит к нарастанию дегидратации и к «набуханию» клеток. Недостаток ведет к гипогликемии, кетозу и ацидозу, вместе с электролитными нарушениями – к резкой слабости мышц, в частности миокарда. Развивается выраженная артериальная гипотония, коллапс (уменьшение ОЦК), снижение содержания Na в сосудистой системе, снижение сенсibilизации артерий к норадреналину и слабости сердечной мышцы в связи с миокардиодистрофией. При резкой гипотонии снижается клубочковая фильтрация вплоть до развития анурии и азотемии.

Клиническая картина ОНКН

Независимо от многообразия причин ОНКН клиника данного ургентного состояния проходит следующие стадии развития (3 фазы ОНКН):

- 1) стадия предвестников: усиление слабости, головная боль, тошнота, диспепсические расстройства, повышение температуры, понижение артериального давления;
- 2) стадия – развернутая клиническая картина болезни: резкая слабость, озноб, судороги, рвота, боли в животе, одышка, головная боль, расширение зрачков, полификсия, олигоурия, сердцебиение, падение АД;
- 3) стадия – кома: полное падение АД, развивается коллапс, понижение температуры тела.

Особенности клинической картины в зависимости от причин ОНКН

По темпу разворачивания клинической картины ОНКН подразделяется на 4 варианта:

1. Молниеносный (синдром Уотерхауса – Фридериксена).

2. Быстрый (врожденная гипоплазия надпочечников, адреноалектомия, оперативные вмешательства, требуют повышенного выброса гормонов коры надпочечников).
3. Средней продолжительности (сольтеряющая форма ВДНК, декомпенсация Аддисоновой болезни).
4. Медленный (заболевание гипоталамо-гипофизарной области, стрессовые ситуации, превышающие компенсаторные возможности организма).

Аддисонический криз – в стадии предвестников резкое потемнение кожных покровов.

Сольтеряющая форма ВДКН – пациент сонлив, апатичен, выраженный эксикоз, во 2-ой стадии – нарушение сердечного ритма.

Синдром Уотерхауса - Фридериксена: в 1 стадии явление общей интоксикации (одышка, цианоз, геморрагическая петехиальная сыпь), во 2-ой стадии – холодный пот. Иногда ОНКН развивается по типу токсикоинфекционного шока без анатомических изменений в надпочечниках.

Лабораторная диагностика

Следует подчеркнуть, что диагноз острой недостаточности коры надпочечников – *клинический*. Лечение больного должно быть начато *до получения результатов* анализов крови, мочи, биохимических и гормональных исследований.

В клинических анализах крови при ОНКН – неспецифические изменения, отмечается сгущение крови, гиперлейкоцитоз со «сдвигом влево», но могут быть лимфоцитоз и эозинофилия, нередко ускоренное СОЭ. У большинства больных с ОНКН развивается гипогликемия, гипонатриемия, *гиперкалиемия*. Гормональные анализы имеют при ОНКН лишь теоретический интерес и могут быть использованы для посмертного подтверждения диагноза ОНКН.

Дифференциальный диагноз ОНКН чаще всего приходится проводить с токсическим гриппом, острым энтеритом, если имеются многократная рвота, учащенный жидкий стул, боли в животе.

Лечение острой недостаточности коры надпочечников

1. Инфузионная терапия:

Для увеличения объема циркулирующей жидкости в/в вводится 0,9% раствор натрия хлорида (1 л в первые 4 часа, затем скорость и объем инфузии зависит от клинического состояния). Для профилактики гипогликемий в

дальнейшем к инфузионной терапии добавляют 5–10% раствор глюкозы в количестве около 1 л в сутки (при гипогликемии добавляют 40% раствор глюкозы). Суммарный объем жидкости – 3–3.5 л в сутки. При неукротимой рвоте для восполнения дефицита электролитов в/в вводят 5–10 мл 10% раствора натрия хлорида. Введение препаратов калия при ОНН противопоказано!

2. Заместительная терапия:

Препаратами выбора являются препараты гидрокортизона – гидрокортизона натрия сукцинат (солу – кортеф), или гидрокортизона гемисукцинат, которые вводятся в/в медленно по 100 мг каждые 6 часов или инфузионно по 10–12 мг в час после струйного в/в введения начальной дозы 200 мг. Если при введении таких доз гидрокортизона нормализовать АД не удастся, необходимо подключать минералокортикоиды – флудрокортизон (кортинефф) в дозе 0,1 мг 1 раз в сутки.

Суточная доза гидрокортизона может достигать 800–1000 мг.

При улучшении самочувствия пациента (возможность пить и есть) переходят к пероральному приему глюкокортикостероидов, начиная с 20 мг 3 раза в сутки. Через 1–2 суток дозу уменьшают до 10 мг 3 раза, а далее 2 раза в сутки.

Необходимо знать, что преднизолон практически не обладает минералокортикоидной активностью и при его использовании необходимо подключение кортинефа!

3. Антибиотики, витамины (С, кокарбоксилаза).
4. При невозможности подъема АД используют допамин 2–10 мкг/кг/мин, норадреналин – 1–2 мл 0,2% р-ра в 500 мл 5% глюкозы в/в капельно или путем непрерывной инфузии.

Критерии адекватности дозы:

1. Клиника: состояние больного.
2. АД.
3. К, Na, глюкоза крови.
4. АКТГ, ренин, альдостерон.
5. ЭКГ – при подборе дозы ежедневно (гипокалиемия дает низкий, плоский зубец Т).

После изучения темы ответить на следующие вопросы

1. Основные биологические эффекты глюкокортикоидов: влияние на углеводный, белковый, жировой обмена, на минеральный обмен, на органы и системы.
2. Биологические эффекты минералокортикоидов.
3. Биологические эффекты половых гормонов.
4. Поражением какой связи обусловлен синдром гиперпигментации?
5. Чем обусловлен желудочно-кишечный синдром (выпадением каких функций коры надпочечников)?
6. Какие методы лабораторной диагностики необходимо провести для диагностики ХНКН?
7. Какие стероидные препараты вы знаете?
8. Чем заместить минералокортикоидную недостаточность?
9. Что будет при отсутствии своевременной диагностики и лечения ХНКН?
10. Как провести ортостатическую пробу?
11. Терапия при ОНКН.
12. Основной критерий (лабораторный) для оценки эффективности лечения.

Тестовый контроль

1. Синтез белка усиливает:

- а) кортизол;
- б) адреналин;
- в) инсулин;
- г) тироксин;
- д) альдостерон.

2. Введение кортиколиберина:

- а) вызывает усиление синтеза АКТГ;
- б) вызывает снижение синтеза АКТГ;
- в) не изменяет синтез АКТГ;
- г) снижает синтез кортизола;
- д) снижает синтез альдостерона.

3. Адренкортикотропный гормон (АКТГ) синтезируется:

- а) в гипофизе (в передней доле);
- б) в гипоталамусе;
- в) в коре головного мозга;
- г) в мозжечке;
- д) в лимбической системе.

4. Кортизол оказывает все перечисленные эффекты, кроме

- а) усиления глюконеогенеза;
- б) повышения глюкозы крови;
- в) увеличения распада белка;
- г) увеличения задержки натрия в почках;
- д) усиления воспалительной реакции организма.

5. Особенности клинического течения вторичного гипокортицизма является все перечисленное, кроме:

- а) отсутствия гиперпигментации;
- б) незначительной выраженности или отсутствия симптомов недостаточности минералокортикоидов;
- в) наличия клинических признаков недостаточности гонадотропинов;
- г) наличия клинических признаков недостаточности ТТГ;
- д) наличия гиперпигментации.

6. Лечение легкой формы первичной надпочечниковой недостаточности заключается в назначении всего перечисленного, кроме:.

- а) диеты, бедной солями калия;
- б) диеты, богатой солями калия;
- в) хлорида натрия до 10 г в сутки;
- г) аскорбиновой кислоты 0,5–1,0 г в сутки;
- д) анаболических стероидных препаратов

7. Патоморфологические изменения при острой надпочечниковой недостаточности в зависимости от этиопатогенетической формы характеризуются всем перечисленным, кроме:

- а) обширных кровоизлияний и геморрагического некроза в надпочечниках;

- б) атрофических, гипопластических, казеозных изменений в надпочечниках при туберкулезе;
- в) метастазов рака;
- г) сифилитических гумм;
- д) гиперпластических изменений надпочечников при туберкулезе.

8. Повышенный уровень АКТГ при низком уровне кортизола свидетельствует:

- а) о гипокортицизме;
- б) о гиперкортицизме;
- в) о нормальной функции коры надпочечников;
- г) о повышении метаболизма кортизола;
- д) о снижении метаболизма кортизола.

9. Прогноз у больных с хронической надпочечниковой недостаточностью зависит от всех перечисленных факторов, кроме:

- а) этиологических;
- б) патоморфологических изменений в надпочечниках;
- в) своевременности диагностики и лечения гипокортицизма;
- г) уровня экскреции с мочой 17-КС и 17-ОКС;
- д) эффективности лечения.

10. Острая недостаточность коры надпочечников, развившаяся на фоне хронической надпочечниковой недостаточности, клинически характеризуется всем перечисленным, кроме:

- а) постепенного развития криза;
- б) усиления в течение нескольких дней или недель симптомов гипокортицизма;
- в) развития криза, которому предшествуют острые инфекции, интоксикации, неадекватное лечение, хирургические вмешательства, беременность;
- г) внезапного развития криза;
- д) обычно благоприятного прогноза при ранней диагностике криза и своевременной адекватной терапии.

Занятие 7. Болезнь и синдром Иценко – Кушинга. Патогенез, клиника, диагностика, лечение. Первичный гиперальдостеронизм (синдром Конна). Феохромоцитома – понятие, патогенез, клиника, диагностика, лечение. Курация больных. Вопросы для контроля знаний. Тестовый контроль.

Цель занятия: Ознакомление студентов путем клинического разбора больных с использованием учебных таблиц, схем, слайдов, рентгенограмм, клиникой болезни и синдрома Иценко – Кушинга, особенностями течения болезни, методами диагностики и дифференциального диагноза, современными методами терапии указанного заболевания.

Студент должен знать:

Современные представления об этиологии, патогенезе, клинике, методах диагностики и дифференциальном диагнозе, методах лечения болезни и синдрома Иценко – Кушинга. Понятие об АКТГ – эктоническом синдроме. Этиологию, патогенез артериальных гипертензий эндокринного генеза (феохромоцитома, альдостерома). Механизм действия(физиологические эффекты) катехоламинов, альдостерона. Клинику, диагностику и дифференциальный диагноз между эссенциальной артериальной гипертензией и феохромоцитомой, альдостеромой (синдром Конна). Методы лечения феохромоцитомы и первичного гиперальдостеронизма (синдром Конна).

Студент должен уметь:

Вести диагностический поиск и проводить дифференциальный диагноз между заболеваниями, имеющих сходные клинические симптомы с болезнью Иценко – Кушинга (ожирение с артериальной гипертензией, ожирение у женщин с гирсутизмом, гипоталамический пубертатный синдром). Уметь выявлять артериальную гипертензию эндокринного генеза (феохромоцитома, синдром Конна). Оказать неотложную помощь при гипертонических (феохромоцитарных) кризах.

План занятия:

- а) контроль знаний студентов письменным или устным опросом – 20–30 мин;
- б) работа у постели больных, участие в клиническом обходе больных – 1–2 часа;
- в) разбор тематического больного, семинарское занятие – 2 часа.

Изложение материала

Болезнь и синдром Иценко – Кушинга

Болезнь Иценко – Кушинга – заболевание, в основе которого лежат нарушения центральных регуляторных механизмов, контролирующих функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и проводящих в итоге к гиперплазии и гиперфункции коры надпочечников. При болезни Иценко – Кушинга изменяется механизм контроля секреции АКТГ. Вследствие снижения дофаминовой активности, ответственной за ингибирующее влияние на секрецию КРГ и АКТГ, повышается тонус серотонинергической системы. При этом перестает действовать принцип «обратной связи» с одновременным повышением уровня АКТГ и кортизола. В этиологии заболевания, как показали исследования последних лет, почти в 80% случаев, имеет место АКТГ – продуцирующая аденома гипофиза (кортикотропинома), выявляется путем МР – томографии головного мозга.

Под синдромом Иценко – Кушинга понимают заболевание, когда причиной является аденома или аденокарцинома коры одного из надпочечников. Заболевание чаще развивается у лиц от 20 до 40 лет. Женщины болеют в 5 раз чаще мужчин.

Патологические изменения в организме, возникающие при болезни Иценко – Кушинга, обусловлены биологическим действием избытка гормонов коры надпочечников.

Механизмы развития избытка кортизола

АКТГ – независимые	АКТГ – зависимые
Ятрогенные – экзогенные стероиды	Эктопическая продукция АКТГ
Аденома надпочечника (кортикостерома)	Болезнь Кушинга
Карцинома надпочечника	Эктопическая продукция кортиколиберина

Основные синдромы и симптомы болезни и синдрома Иценко – Кушинга (БИК) и (СИК)

1. Синдром артериальной гипертонии.
2. Ожирение диспропорциональное, центральное.
3. Синдром трофических нарушений.
4. Маскулинизация у женщин (вирильный синдром). Феминизация у мужчин.
5. Психоневрологический синдром.
6. Желудочно-кишечный синдром – гиперацидный гастрит, язва желудка.
7. Нарушение углеводного обмена.
8. Нарушение электролитного обмена.
9. Гематологический синдром.

Клиника

Жалобы больных на мышечную слабость в нижних конечностях, изменение внешнего вида (лунообразное лицо, «буйловидное» ожирение при относительно тонких нижних и верхних конечностях), появление на коже живота, бедер фиолетово – красных полос. У женщин – на лице гипертрихоз (рост волос по мужскому типу), нарушение менструального цикла, частые жалобы на головные боли, боли в костях (позвоночнике, нижних конечностях).

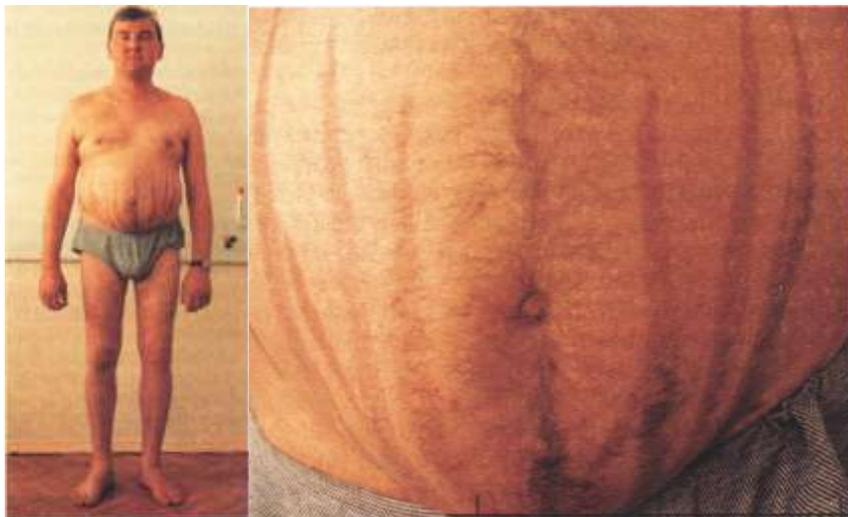
При болезни Иценко – Кушинга (БИК) патологические нарушения происходят во всех органах и системах, поэтому клинические изменения целесообразно рассмотреть по органам и системам.

Кожа. Атрофична, сухая, шершавая, так называемая «нечистая» кожа, характерно багрово-цианотичная окраска кожи лица, на других участках наблюдается «мраморный» рисунок. Характерным симптомом для БИК является наличие на коже так называемых стрий – полос растяжения красновато-фиолетового цвета длиной до 10 см и шириной до 2– 3 см, эти полосы обычно локализуются на внутренней поверхности плеч, в области молочных желез, бедер и нижних конечностей, животе.

Появление стрий на животе объясняется их истончением вследствие атрофических процессов и просвечиванием сосудов. На коже нередко появляются петехии и экхимоды, что объясняется ломкостью сосудистой стенки. У больных женского пола наблюдается гипертрихоз (по типу

гирсутизма), появлению акне, имеется повышенная склонность к гнойничковым заболеваниям.

Подкожная клетчатка. Для синдрома Иценко – Кушинга (СИК) характерно своеобразное ожирение – буйволичье, центрипетальное с перераспределением жира, преимущественно жир откладывается на лице, шее, туловище.



Мышечная система. При исследовании мышечной системы обнаруживаются явления гипотрофии мышц верхних и нижних конечностей, уменьшение их объема и массы, поэтому при наличии ожирения туловище выглядит полным, конечности – истощенными.

Костная система. Для СИК характерно развитие остеопороза в костях, выраженного преимущественно в грудном и поясничном отделах позвоночника, в трубчатых костях остеопороз бывает выражен менее интенсивно. Возможны патологические переломы позвоночника в случаях тяжелого остеопороза.

У детей остеопороз по сравнению с взрослыми, как правило, значительно слабее выражен. У детей наблюдается задержка роста скелета вследствие нарушения анаболических процессов, с одной стороны, с другой стороны, из-за избыточной продукции андрогенов и раннего закрытия зон роста.

Сердечно-сосудистая система. Характерным симптомом является гипертония, нередко бывает стойкой и высокой. Повышение АД наблюдается также у детей, страдающих данным заболеванием.

Патогенез гипертонии при СИК объясняется гиперпродукцией кортизола и его минералокортикоидным действием (задержка в организме ионов натрия), а также повышенной секрецией альдостерона. Длительно существующая гипертония может привести к развитию ангиоретинопатии, нефросклерозу, нарушению мозгового кровообращения, сердечной недостаточности.

У больных обнаруживаются расширение границ сердца, на верхушке понижение громкости тонов, акцент II тона на аорте. На ЭКГ могут обнаруживаться признаки гипертрофии левого желудочка и миокардиострофии.

Органы дыхания. В результате понижения иммунологических защитных свойств организма больные с синдромом Иценко-Кушинга склонны к бронхитам, пневмониям, их абсцедированию.

Органы пищеварения. Имеются указания на развитие язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки при синдроме Иценко-Кушинга, что вероятно обусловлено повышением кислотности желудочного сока, его гиперсекрецией, повышение катаболических процессов, вероятно способствуют повреждению слизистой желудка.

Органы мочеобразования и мочевыделения. Длительно существующая гипертония при СИК может способствовать развитию нефросклероза с соответствующими клиническими проявлениями. Декальцинация костей и гиперкальцинурия является причиной образования камней и мочевыводящих путей и развитию мочекаменной болезни.

Половые железы. У женщин наблюдается нарушение функции яичников в виде гипо-олигоменореи вплоть до стойкой аменореи, системы маскулитизации: гипертрихоз, атрофия молочных желез, угри. У мужчин наблюдается снижение либидо и потенции, сперматогенеза.

Эндокринный аппарат поджелудочной железы. При синдроме Иценко-Кушинга нередко наблюдается нарушение толерантности и глюкозе, вплоть до развития которого ведущее место занимает гиперпродукция кортизола и вызванное им нарушение обмена углеводов, белков, жиров.

Нервная система. У больных с БИК наблюдаются различные нарушения со стороны психики – депрессивные состояния, иногда наоборот, повышенная возбудимость, эйфория, галлюцинация, нарушение памяти. Значение повышенной секреции кортизола в изменении психики у многих

больных с СИК подтверждается быстрым исчезновением психических нарушений после устранения гиперкортицизма.

Кровь. Наблюдается увеличение количество эритроцитов, повышение содержания гемоглобина, нейтрофильный лейкоцитоз, лимфопения, эозинопения.

Электролитный обмен. Для БИК характерна задержка в организме натрия и хлора, повышение их уровня в сыворотке крови, уровень калия-снижается.

Диагностика

Диагноз БИК при типичной клинической картине заболевания не вызывает трудностей. Но существует необходимость проводить дифференциальную диагностику между БИК, СИК, эктопированной АКТГ, продуцирующей опухолью, гипоталамическим синдромом.

1. Функциональные тесты – пробы на подавление

Большой дексаметазоновый тест (с 8 мг):

1. Фоновые показатели кортизола, 17-ОКС в моче;
2. Дексаметазон по 2 мг 4 раза в сутки в течение 3 дней;
3. Сбор мочи на 17-ОКС на 3 день, кровь на кортизол на 4 день;
 - ❖ При БИК - снижение показателей в 2 и более раз.
 - ❖ Отсутствие подавления при СИК, эктопической продукции АКТГ.

Малый дексаметазоновый тест (с 2 мг):

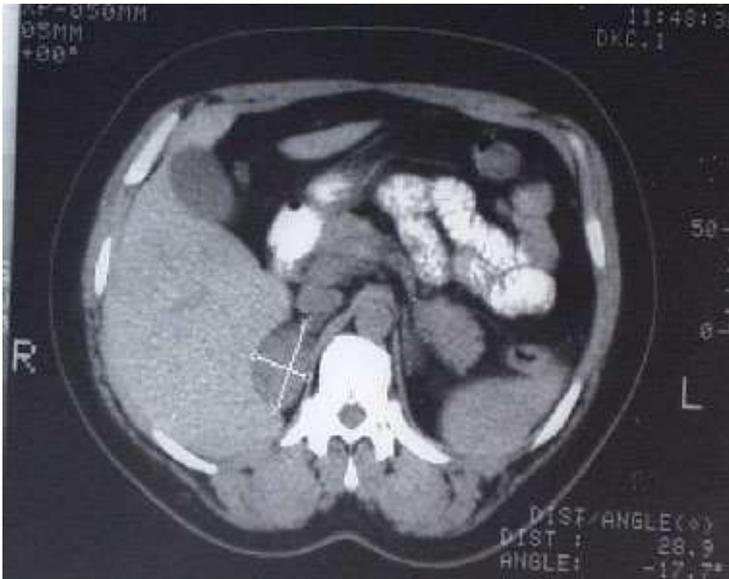
1. Фоновые показатели кортизола, 17-ОКС в моче;
2. Дексаметазон по 0,5мг 4 раза в сутки в течение 3 дней;
3. Сбор мочи на 17-ОКС на 3 день, кровь на кортизол на 4 день в 8-9 часов утра;
 - ❖ У здоровых снижение показателей в 2 и более раз.
 - ❖ При БИК - снижение показателей в 2 и более раз.
 - ❖ Отсутствие подавления при СИК, эктопической продукции АКТГ.

Укороченный малый дексаметазоновый тест (с 1 мг):

- 1) фоновые показатели кортизола;
- 2) дексаметазон 1 мг однократно в тот же день в 23 часа;
- 3) кровь на кортизол на следующий день в 8 утра;
 - ❖ У здоровых людей – кортизол снижается в 2 раза и более.

2. Топическая диагностика заболеваний надпочечников

- ❖ Ультразвуковое исследование.
- ❖ КТ, МРТ надпочечников.
- ❖ Сцинтиграфия.
- ❖ Катетеризация надпочечниковых вен с забором крови на гормоны.



Лечение

I. При болезни Иценко – Кушинга

1. При обнаружении аденомы гипофиза проводится нейрохирургическая операция (удаление аденомы) – по показаниям, либо лучевая терапия (телегамматерапия на гипофиз – “кинжальным пучком”, или облучение области гипофиза протонным пучком).

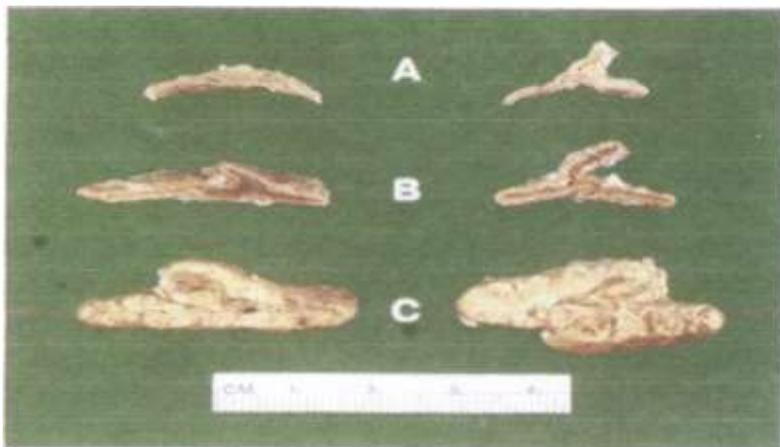
Через 6 месяцев после нейрохирургической операции (удаление аденомы гипофиза), либо лучевой терапии, если нет регресса клинических

симптомов БИК, рекомендуется 2-й этап лечения – односторонняя адреналэктомия. Другие методы лечения БИК малоэффективны или являются только паллиативными.

2. Препараты, подавляющие синтез АКТГ.
3. Препараты, блокирующие синтез кортизола: мамомит (подавляет гиперпродукцию глюко и минералокортикоидов).
4. Симптоматическое лечение.

II. При синдроме Иценко – Кушинга

Удаление надпочечника, пораженного опухолевым процессом (односторонняя адреналэктомия).



- А – болезнь Аддисона; В – норма;
С – АКТГ – зависимый гиперкортицизм

Феохромоцитома

Гормонально – активная опухоль из хромафинных клеток мозгового слоя надпочечника, редко – (в 9–10% случаев) из хромафинных клеток венадпочечникового происхождения – по ходу позвоночного столба, брюшной аорты около мочевого пузыря.

Патогенез

Патогенез феохромоцитомы обусловлен избыточной продукцией и секрецией катехоламинов (адреналин, норадреналин, дофамин) и

возникающими вследствие этого изменениями в различных органах и системах: повышение артериального давления, тахикардия, возбуждение центральной нервной системы, калоригенный эффект (повышение температуры тела), потоотделение.

Биологический эффект катехоламинов

1. Сокращение гладкой мускулатуры сосудов – повышение периферического сопротивления, повышение артериального давления (эффект норадреналина).
2. Стимуляция сердечной деятельности – тахикардия, повышение сердечного выброса (адреналин).
3. Возбуждение центральной нервной системы и вегетативной нервной системы (адреналин).
4. Калоригенный эффект – повышение основного обмена, повышение потребления кислорода организмом, повышение температуры тела (адреналин).
5. Повышение гликогенолиза в печени и скелетной мускулатуре, гипергликемия, глюкозурия (адреналин).
6. Липолитический эффект (мобилизация свободных жирных кислот) – похудание (адреналин).
7. Расслабление гладкой мускулатуры бронхов, кишечника, коронарных артерий (адреналин).

Клинические формы заболевания

1. Пароксизмальная форма

Сопровождается феохромоцитарными кризами. Кризы провоцируются чаще эмоциональным возбуждением, физическим напряжением, приёмом пищи, алкоголем, охлаждением, сдавливанием опухоли. Клиника феохромоцитарного криза: жалобы больных на сильные головные боли, тошноту, рвоту, чувство беспокойства, страха, возбуждения, учащенное сердцебиение, одышка, потливость, дрожь в теле, боли в области сердца, груди, живота, поясницы. Побледнение и покраснение кожи, тремор, расширение зрачков. Пульс – тахикардия, экстрасистолия, может развиваться пароксизмальная тахикардия. АД – резко повышенное.

Сердце – может развиваться острая левожелудочковая сердечная недостаточность, отёк лёгких. Иногда температура тела повышена. Кровь – лейкоцитоз, эозинофилия, лимфоцитоз, гипергликемия; в моче – протеинурия,

глюкозурия. Феохромоцитарный криз может осложниться кровоизлиянием в мозг, в сетчатку глаз, инфарктом миокарда, отёком лёгких и может закончиться смертью.

При пароксизмальной форме феохромоцитомы в межприступном периоде АД может нормализоваться и больные чувствуют себя хорошо, до повторения следующего криза.

2. Постоянно текущая (торпидная) форма

Характеризуется постоянно сохраняющейся высокой артериальной гипертензией, головными болями, тахикардией, потливостью, похуданием. Гипертензия плохо поддаётся лечению гипотензивными препаратами. Может развиваться сахарный диабет.

3. Смешанная форма (встречается чаще)

Характеризуется наличием артериальной гипертензии, на фоне которой возникают гипертонические кризы.

Диагноз

Диагноз феохромоцитомы ставится на основании типичных клинических симптомов. О феохромоцитоме надо думать при стойкой гипертензии у детей и молодых людей, а также при отсутствии эффекта от гипотензивной терапии у взрослых. Выявление сахарного диабета при вышеуказанных ситуациях также требует исключения феохромоцитомы, однако при этом следует остерегаться и гипердиагностики феохромоцитомы.

Для окончательного подтверждения диагноза феохромоцитомы необходимо провести следующие **исследования**:

1. Определение катехоламинов и ванилминдальной кислоты (ВМК) в суточной моче. За несколько дней до исследования мочи необходимо отменить все гипотензивные препараты, мочегонные, бета-адреноблокаторы, транквилизаторы, антибиотики тетрациклинового ряда, кортикостероиды, в день сбора мочи не употреблять в пищу кофе, чай, шоколад, цитрусовые фрукты, свёклу, морковь, томаты). В пользу феохромоцитомы можно высказаться, если количество катехоламинов (адреналин и норадреналин) превышают 200 мкг/сут, если экскреция катехоламинов вне криза от 100 до 200 мкг/сут, то требуются повторные исследования. Особую диагностическую ценность представляет исследование катехоламинов в

трёхчасовой порции мочи от начала криза. Для феохромоцитомы характерно повышение количества ВМК до 10 мкг/сут (норма – не выше 9 мкг/сут).

Норма катехоламинов в суточной моче – адреналин – 0–20 мкг/сут, норадреналин – 10–70 мкг/сут. Однако, в настоящее время определение суточной экскреции катехоламинов с мочой признано малодостоверным и неэффективным методом диагностики. Наиболее достоверным методом диагностики феохромоцитомы является определение метанефринов в моче.

2. При стойкой высокой гипертонии ставится проба с тропafenом или режитином. На фоне капельного внутривенного введения 5% р-ра глюкозы и стабилизации АД, внутривенно в течение 1 мин. вводится 1мл 1% раствора тропafenа (или 5 мг режитина) под постоянным контролем АД. Снижение через 2–5 мин систолического АД не менее, чем на 35 мм рт. ст., а диастолического не менее, чем на 25 мм рт. ст. говорит в пользу феохромоцитомы. При проведении пробы может развиваться коллапс. Ложноположительная реакция может наблюдаться у больных, получивших барбитураты, морфин, хлоралгидрат. Ложноотрицательные пробы могут наблюдаться у больных феохромоцитомой, принимавших гипотензивные препараты.

3. Для определения локализации опухоли проводится УЗИ и компьютерная томография надпочечников.

4. При подозрении на феохромоцитому вненадпочечниковой локализации проводится ангиографическое исследование – аортография и селективная артериография, флебография, однако они представляют определённую опасность, при проведении имеется угроза развития феохромоцитарного криза.

5. В план исследования больных феохромоцитомой входит определение сахара в крови натощак, проведение пробы на толерантность к глюкозе.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз феохромоцитомы проводится с гипертонической болезнью, диэнцефальным синдромом, вазоренальной гипертонией, хроническим гломерулонефритом с гипертоническим синдромом, первичным гиперальдостеронизмом (синдром Конна).

При проведении дифференциального диагноза феохромоцитомы:

а) С гипертонической болезнью, в пользу феохромоцитомы говорят следующие данные:

1. Развитие гипертонии в молодом или детском возрасте.

2. Отсутствие стойкого эффекта от гипотензивной терапии.

3. Наличие феохромоцитарных кризов с типичной симптоматикой (выраженный тремор, потливость, нервно-психическое возбуждение, повышение температуры тела, гипергликемия, глюкозурия, спонтанное прекращение криза).

4. Повышенное содержание метанефринов в моче, повышенная экскреция катехоламинов (выше 200 мкг/сут) с мочой.

б) Диэнцефальный криз представляет определённые трудности при проведении дифференциального диагноза с феохромоцитомой, при постановке диагноза требуется тщательное неврологическое обследование. У больных с диэнцефальной патологией в анамнезе необходимо выявлять перенесённые нейроинфекции, черепно-мозговые травмы, родовые травмы. Требуется определение катехоламинов в суточной моче, РКТ надпочечников.

в) При феохромоцитоме со стойким и длительным гипертоническим синдромом в почках могут развиваться вторичные изменения, что может затруднить дифференциальный диагноз. В этих случаях требуется исследование катехоламинов в суточной моче, может потребоваться изотопное и ангиографическое исследование почек.

Для исключения вазоренальной гипертензии требуется исследование катехоламинов в моче, ангиография аорты и её ветвей, РКТ надпочечников.

Лечение

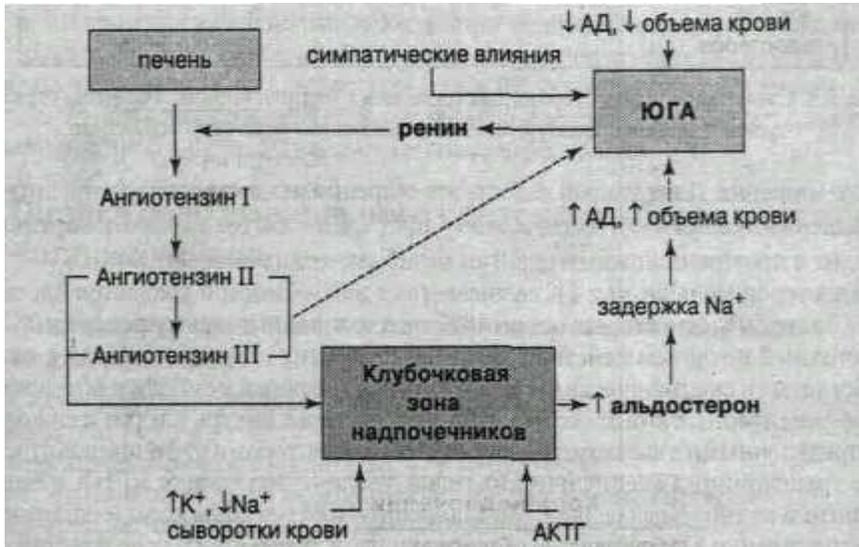
В качестве симптоматической (паллиативной) терапии рекомендуются α -адреноблокаторы (режитин, доксазозин, празозин и др.). Единственным радикальным методом лечения феохромоцитомы является хирургическая операция – удаление опухоли. В предоперационной подготовке больных обязательным условием является назначение α -адреноблокаторов и стабилизация артериального давления.

Синдром Конна (первичный гиперальдостеронизм)

Заболевание, развивающееся в результате гиперпродукции альдостерона опухолью, состоящей из клеток клубочковой зоны коры надпочечников-альдостерома. В некоторых случаях опухоль может иметь смешанное строение, так как может состоять не только из клеток клубочковой зоны, но и пучковой и сетчатой зоны. Секреция альдостерона опухолью носит

автономный характер и не подчиняется влиянию ренин – ангиотензинной системы.

Альдостерома, как правило, доброкачественная опухоль, в редких случаях встречается рак коры надпочечников, вырабатывающая альдостерон. Размеры альдостеромы обычно невелики, в диаметре около 4 см, редко встречаются большие опухоли.



Патогенез

Патологические нарушения и клинические симптомы первичного гиперальдостеронизма (ПГ) обусловлены биологическим эффектом избыточно продуцируемого гормона – альдостерона. Избыток альдостерона в организме вызывает задержку ионов натрия благодаря усилению реабсорбции его почечными канальцами. Происходит накопление ионов натрия в стенках сосудов. Гипернатриемия повышает гидрофильность тканей, происходит задержка жидкости, в основном, в сосудистом русле, что ведёт к гиперволемии. При ПГ развивается гипертонический синдром, механизм развития которого связан с гипернатриемией – накопление натрия в стенках артериол - усиление прессорных реакций – повышение периферического сопротивления сосудов - гипертония. Гиперволемия также способствует развитию артериального давления.

Избыток альдостерона вызывает нарушение обмена калия – происходит усиление экскреции калия почечными канальцами, что ведёт к развитию гипокалиемии, внутриклеточному дефициту калия. Гипокалиемия является причиной развития нервно – мышечных симптомов: тетанические судороги, нарастающая мышечная слабость до явлений миоплегии, парестезии. Развивается калиопеническая нефропатия – дистрофия клеток канальцев, утолщение базальных мембран, в дальнейшем происходит расширение канальцев с атрофией эпителия, их кальцификация.

Клиника

Ведущие и главные клинические синдромы:

- 1) гипертонический синдром;
- 2) нервно-мышечный;
- 3) почечный.

Гипертонический синдром – является наиболее постоянным, АД у некоторых больных может повышаться умеренно и нестойко, однако гипертония чаще всего бывает стойкой и значительной, могут возникать гипертонические кризы. Длительная гипертония может привести к развитию сердечной недостаточности, гипертонической ретинопатии.

Нервно-мышечный синдром – проявляется нарастающей мышечной слабостью, могут наблюдаться парестезии, преходящие приступы миоплегии – вялые параличи. На фоне мышечной слабости могут возникать тетанические судороги. Отмечаются положительные симптомы Труссо и Хвостека.

Хроническая гипокалиемия может вызвать повреждение барорецепторов, регулирующих сосудистый тонус и частоту пульса, в результате чего могут наблюдаться ортостатические гипотонии, лабильность пульса.

Почечный синдром – проявляется полиурией различной степени выраженности, жаждой. Наблюдается гипо – и изостенурия.

Дифференциальный диагноз

Синдром Конна и вазоренальная гипертония. Для вазоренальной гипертонии гипокалиемия не характерна: гипертонический синдром при вазоренальной гипертонии носит упорный характер, уровень АД высокий.

Однако окончательный дифференциальный диагноз между первичным гиперальдостеронизмом и вазо–ренальной гипертонией может быть проведён только после ангиографического исследования.

Синдром Конна и хронический гломерулонефрит с гипертоническим синдромом. При гломерулонефрите мочевого синдром (протеинурия, микрогематурия) является ранним признаком, в то время как для первичного гиперальдостеронизма почечные нарушения свойственны как поздние симптомы. С целью проведения дифференциального диагноза между синдромом Конна и почечной гипертонией нередко приходится использовать весь арсенал современных методов исследования – определение альдостерона и ангиотензина в крови, радиоизотопные методы исследования функции почек, ангиография сосудов почек, ультразвуковое исследование почек и надпочечников.

Синдром Конна и феохромоцитомы – наличие высокой гипертонии или гипертонических кризов может потребовать дифференциального диагноза между этими заболеваниями. Наличие гипокалиемии, нервно–мышечных проявлений позволяет легко исключить феохромоцитому, однако учитывая сложный характер обоих заболеваний, требуются повторные исследования катехоламинов в суточной моче, определение альдостерона и ангиотензина в крови, рентгенография и томография надпочечников на фоне пневморетроперитонеума, ультразвуковое исследование надпочечников.

Лечение

Лечение альдостеромы (первичного гиперальдостеронизма) только хирургическое – своевременное удаление опухоли (адrenalэктомии) способствует полному выздоровлению. В качестве паллиативной и гипотензивной терапии рекомендуется применение антагонистов альдостерона (верошпирона, спиролактона). Коррекция гипокалиемии.

После изучения темы ответить на следующие вопросы

1. Основные биологические эффекты глюкокортикоидов: влияние на углеводный, белковый, жировой обмена, на минеральный обмен, на органы и системы.
2. Биологические эффекты минералокортикоидов.

3. Биологические эффекты половых гормонов.
4. Основные синдромы и симптомы болезни и синдрома Иценко – Кушинга
5. Клиника болезни и синдрома Иценко – Кушинга
6. Механизмы развития избытка кортизола.
7. Диагностика и лечение болезни и синдрома Иценко – Кушинга (функциональные пробы)
8. Этиология и клинические формы феохромоцитомы.
9. Диагностика и лечение феохромоцитомы.
10. Патогенез и клиника синдрома Конна (первичный гиперальдостеронизм).
11. Дифференциальный диагноз и лечение синдрома Конна.

Тестовый контроль

1. Костные изменения при болезни Иценко - Кушинга могут проявляться всем перечисленным, кроме:
 - а) деформации и переломов костей;
 - б) остеопороза;
 - в) задержки роста в детском возрасте;
 - г) болевого синдрома различной интенсивности и длительности;
 - д) гиперостоза.
2. Лабораторные данные при болезни Иценко - Кушинга выявляют все перечисленное, кроме:
 - а) тромбоцитопении;
 - б) эритроцитоза;
 - в) эозинопении;
 - г) лимфоцитопении;
 - д) нейтрофильного лейкоцитоза.
3. Блокирование повышенного уровня АКТГ при болезни Иценко -Кушинга осуществляется всеми перечисленными препаратами, кроме:
 - а) хлоридитана;
 - б) лучевой терапии на гипоталамо-гипофизарную область;
 - в) бромкриптина;
 - г) резерпина;
 - д) перитола.

4. Клиническая ремиссия при болезни Иценко - Кушинга проявляется всем перечисленным, кроме:
- а) нормализации массы тела;
 - б) уменьшения трофических кожных изменений;
 - в) снижения кровяного давления;
 - г) повышения массы тела;
 - д) нормализации углеводного обмена.
5. Инсулинорезистентность может наблюдаться при всех перечисленных заболеваниях, кроме:
- а) ожирения;
 - б) акромегалии;
 - в) гипотиреоза;
 - г) синдрома Иценко – Кушинга;
 - д) диффузно-токсического зоба.
6. В патогенезе болезни Иценко - Кушинга играет роль все перечисленное, кроме:
- а) снижения тормозящего влияния дофаминовых медиаторов;
 - б) повышения тормозящего влияния дофаминовых медиаторов;
 - в) повышения уровня серотонина;
 - г) повышения уровня АКТГ;
 - д) повышения уровня кортизола.
7. Артериальная гипертензия при болезни Иценко - Кушинга обусловлена всем перечисленным, кроме:
- а) нарушения центральных механизмов регуляции сосудистого тонуса;
 - б) повышения функции коры надпочечников;
 - в) вторичного альдостеронизма;
 - г) снижения выделения ренина;
 - д) хронического пиелонефрита.
8. Альдостерон вызывает все следующие биологические эффекты, кроме:
- а) задержки натрия в дистальных отделах почечных канальцев;

- б) секреции калия дистальными канальцами;
- в) повышения артериального давления;
- г) задержки жидкости;
- д) снижения артериального давления.

9. К катехоламинам относятся:

- а) дофамин;
- б) тирозин;
- в) норадреналин;
- г) адреналин;
- д) мелатонин.

10. Феохромоцитома - гормонально-активная опухоль, продуцирующая следующие гормоны:

- а) адреналин и норадреналин;
- б) эстрогены;
- в) глюкокортикоиды;
- г) альдостерон;
- д) андрогены.

11. Нейромышечные симптомы при первичном альдостеронизме проявляются всем перечисленным, кроме:

- а) тетании;
- б) мышечной слабости;
- в) отсутствия параличей;
- г) парастезий;
- д) судорог.

12. Гормональные исследования при первичном альдостеронизме выявляют все перечисленное, кроме:

- а) увеличения уровня альдостерона в крови;
- б) увеличения экскреции альдостерона с мочой;
- в) снижения активности ренина в крови;
- г) повышения активности ренина в крови;
- д) нормальной суточной экскреции с мочой 17-оксикортикостероидов.

Занятие 8. Гипоталамо – гипофизарные заболевания: соматотропная недостаточность, соматотропинома (акромегалия). Несахарный диабет. Заболевания паращитовидных желез: гипопаратиреоз, гиперпаратиреоз. Курация больных. Тестовый контроль. Задачи.

Цель занятия: Познакомиться с основными клиническими синдромами заболеваний, связанных с дефицитом гормона роста, половых гормонов, паратгормона и избыточной продукцией гормона роста и паратгормона. Классификация. Диагностика. Методы терапии, критерии эффективности лечения указанных заболеваний.

Студент должен знать: Методы лечения гипофизарного нанизма, акромегалии, гипопаратиреоза, гиперпаратиреоза, гипогонадизма. Показания к назначению соматотропина, половых гормонов, основные группы препаратов, механизм действия (фармакологический эффект); противопоказания, возможные побочные эффекты; критерии компенсации (цели лечения). Показания к хирургическому лечению соматотропиномы и гиперпаратиреоза.

Студент должен уметь: Интерпретировать лабораторные показатели: уровень СТГ, ФСГ, ЛГ, кальция и фосфора в сыворотке крови, экскрецию кальция и фосфора с суточной мочой при изучаемой патологии. Выбрать лечение и оценивать эффективность лечения.

План занятия: Самостоятельное изучение указанной темы состоит из чтения предложенной литературы и методического пособия с последующим решением ситуационных задач и тестового контроля.

Изложение материала

Гормон роста (соматотропин или соматотропный гормон – СТГ):

- 1) влияет на рост тканей непосредственно, усиливает анаболизм белка и стимулирует процессы роста, у детей и подростков продольного роста преимущественно длинных трубчатых костей, повышает синтез аминокислот, а также усиливает их включение в белковые молекулы;
- 2) повышает активность ряда ферментов, тем самым регулирует углеводный, жировой и минеральный обмен оказывает выраженное липолитическое действие, вызывает задержку жидкости;
- 3) повышает пролиферацию костей и хрящей, образование новых капилляров;

4) является антагонистом инсулина, тормозит гексокиназу, благодаря которой возможно превращение глюкозы в гликоген.

Классификация соматотропной недостаточности

I. Врожденный дефицит ГР.

II. Приобретенный дефицит ГР:

- 1) опухоли гипоталамуса и гипофиза (краниофарингиома, гамартрома, нейрофиброма, герминома, аденома);
- 2) опухоли других отделов мозга (глиома зрительного нерва);
- 3) травмы (черепно-мозговая, хирургическая);
- 4) инфекции (энцефалит, менингит, неспецифический гипофизит);
- 5) супраселлярные арахноидальные кисты, гидроцефалия ;
- 6) сосудистая патология (аневризмы сосудов гипофиза, инфаркт гипофиза);
- 7) облучение головы и шеи (лейкемия и ретинобластинома);
- 8) токсические последствия химиотерапии;
- 9) инфильтративные болезни (гистиоцитоз, саркоидоз);
- 10) транзиторный (конституциональная задержка роста и пубертата), психосоциальный (депривационный) нанизм.

III. Периферическая резистентность к действию гормона роста.

Гипофизарный нанизм

Различают идиопатический и органический дефицит гормона роста. Значительно чаще встречается идиопатический гипофизарный нанизм, развивающийся в результате первичной недостаточности передней доли гипофиза. У мальчиков заболевание встречается чаще, чем у девочек. Нередко отмечаются семейные формы. К людям карликового роста относят мужчин ростом ниже 130 см, женщин ниже 120 см.

Клиника

Основными признаками нанизма являются резкое отставание в росте и физическом развитии. Проявления заболевания обусловлены дефицитом тропных гормонов и нарушением в силу этого функции соответствующих эндокринных желез. Больные с гипофизарным нанизмом при рождении имеют нормальную массу и длину тела. Дети с классической соматотропной

недостаточностью начинают отставать с 2 – 4-летнего возраста. На фоне отставания в росте отмечаются нормальные пропорции тела ребенка.

У нелеченных взрослых детские пропорции тела сохраняются в случае идиопатического нанизма. Черты лица мелкие (кукольное лицо), переносица западает. Кожа бледная, с желтоватым оттенком, сухая, иногда цианоз, мраморность кожи. У нелеченных больных рано появляются "старообразность", истончение и морщинистость кожи (геродерма), что связано с недостаточностью анаболического действия гормона роста. Распределение подкожной клетчатки колеблется от истощения до ожирения с преимущественно верхним, или "кушингоидным" отложением. Вторичное оволосение как правило отсутствует. Мышечная система развита слабо. У мальчиков, как правило, микропенис. Половое развитие задержано и наступает в сроки, когда костный возраст достигает пубертатного уровня.

Диагностика

Основными методами клинической диагностики задержки роста являются антропометрия и сопоставление ее результатов с перцентильными таблицами. На основании динамического наблюдения строятся кривые роста. У детей с дефицитом ГР скорость роста не превышает 4 см в год.

Для исключения различных скелетных дисплазий (ахондроплазия, гипохондроплазия) целесообразно оценивать пропорции тела. При оценке рентгенограммы кистей и лучезапястных суставов определяется костный возраст (рентгенологический) возраст, который значительно отстает при нанизме. МРТ – исследование показано при подозрении на любую внутричерепную патологию.

Для диагностики гипотизарного нанизма ведущим является изучение соматотропной функции. Однократного определения уровня ГР в крови недостаточно, обычно требуется проведение стимулирующие пробы с инсулином, клонидином, ГР–РГ (гормон роста – рилизинг гормон), аргинином и др. Тотальная соматотропная недостаточность диагностируется в случае максимального подъема уровня ГР на стимуляционных проб (инсулин, клонидин) менее 7 нг/мл, частичный дефицит – при максимальном выбросе ГР от 7 до 10 нг/мл. Необходимым условием проведения проб является эутиреоз.

Дифференциальная диагностика проводится с другими формами низкорослости: при врожденном гипотиреозе, раннем половом созревании, врожденной дисфункции коры надпочечников, сахарном диабете (синдром Мориака), на фоне тяжелых соматических заболеваний, при генетических

остеоартропатиях, а также с семейной низкорослостью и рядом генетических синдромов.

Хондродистрофия – основные признаки заболевания:

- 1) непропорциональный карликовый рост, нормальное развитие скелета туловища и головы при очень коротких конечностях – непропорционально короткие руки и ноги. Концы рук на уровне вертелов или даже пупка. Кисти рук малы, пальцы мясистые, ноги широкие и плоские. Микромегалия (короткие конечности) и особенно проксимальные отделы – плечо и бедро – риомелия;
- 2) череп увеличен абсолютно и относительно, резко выступают лобные и теменные бугры, большая водяночная голова, вдавление корня носа;
- 3) половое развитие нормально;
- 4) интеллектуальное развитие обычно хорошее;
- 5) нет отклонений в состоянии эндокринных желез;
- 6) признаки обнаруживаются вскоре после рождения;
- 7) пальцы рук остаются почти одинаковой длины;
- 8) выраженный поясничный лордоз;
- 9) семейный характер.

Патогенез: нарушение в разрастании хряща эпифизов длинных костей, что приводит к неправильному и недостаточному окостенению в области метафизов.

Рентгенологически отмечается узкая и неровная эпифизарная линия. Надкостничное окостенение не нарушено, поэтому длинные кости массивные и толстые.

Большую группу низкорослых составляют больные с хромосомными заболеваниями, сюда входят лица с дизгенезией гонад – **синдром Шерешевского-Тернера** – сочетание: нанизм + первичная аменорея + половой инфантилизм + различные врожденные пороки.

Общее с гипофизарным нанизмом – пропорциональная задержка роста, половой инфантилизм, нередко сохраненный интеллект.

Отличия:

- 1) врожденные пороки развития – высокое твердое небо, широкая короткая шея, крыловидные складки, вдавливание нижней части грудины, низкая граница роста волос на шее, низкое расположение ушных раковин;

- 2) врожденные дефекты развития скелета (синдактилия, деформация лучезапястного сустава типа Маделунга), сосудистые пороки ;
- 3) отрицательный половой хроматин;
- 4) постоянный половой инфантилизм проявляется с детства и продолжается у взрослых: бесплодие, слабое развитие вторичных половых признаков, абсолютная аменорея у девочек.
У мальчиков – гипоплазия половых признаков, крипторхизм, бесплодие;
- 5) запаздывание роста становится очевидным в пубертатном периоде, рост костей запаздывает, возраст отстает на 2-3 года.

Патологическая анатомия: гипотрофия и атрофия яичников, недоразвитие матки.

Прогноз: бесплодие. Нарушение психики вторичного характера. Сердечно-сосудистые осложнения. Сахарный диабет.

Лечение: эстрогены после 15-16 лет для стимуляции развития вторичных половых признаков.

Рахитический карликовый рост

- Признаки рахита (остеомалация, остеоплазия), клиника.
- Диспропорциональное отставание роста (конечности короче, большой череп, искривление конечностей).
- Гипотония мышц.
- Рецидивирующее течение (окостенение то замедлено, то ускорено).
- Нет разницы между костным возрастом и паспортом (или незначительная).
- Рентгенологически – выражен остеопороз, расширение зон предварительного окостенения, расширение метафиза (бокаловидная форма).
- Отсутствие нарушения эндокринных желез.
- Нормальное психическое развитие.
- Сохранный интеллект
- Динамика возрастная.

Примордиальный (первичный) нанизм - является следствием внутриутробного поражения центральной нервной системы. Причины

заболевания неясны. Повторных заболеваний в одной и той же семье не наблюдается.

Доношенный ребенок рождается с чрезвычайно низким весом и длиной, часто с картиной микроцефалии или гидроцефалии, с черепно-лицевыми дизостозами, прогерией. Имеют картину органического поражения ЦНС.

Нарушения секреции СТГ и тропных гормонов гипофиза не наблюдается. Половое развитие и дифференцировка скелета соответствуют возрасту. Дети вырастают, приобретая характерный вид миниатюрных взрослых, сравнительно нормальных во всем, за исключением размеров. Такие карлики часто женятся, выходят замуж, за редким исключением потомство бывает нормального роста.

Первичный нанизм часто сопровождается различными формами врожденных аномалий, причудливые формы прогерических или кахектических карликов с необычными аномалиями развития черепно-лицевой конфигурации.

Гипотиреоз

Дает клиническую картину карликовости; после гипофиза на процессы роста больше всего влияет щитовидная железа.

Характерно: непропорциональная задержка роста, отставание умственного развития с резким понижением интеллекта (кретинизм).

Клиника: гипотиреоза – «микседема», вялость, сухость кожи, снижение основного обмена. Замедление окостенения эпифизарных линий, образования ядер окостенения, прорезывания зубов, закрытия большого родничка, замедление развития статических функций.

Лечение

В основе патогенетической терапии лежит заместительная терапия препаратами гормона роста. Препаратом выбора является генно-инженерный человеческий ГР. Рекомендованная стандартная доза при лечении классического гипофизарного нанизма – 0,07 – 0,1 ЕД/кг массы тела на инъекцию ежедневно подкожно в 20.00 – 22.00 ч. Назначение ГР при периферической резистентности к ГР (синдроме Ларона) неэффективно, при этом перспективным направлением терапии является лечение рекомбинантным ИФР-1 (соматомедин С). Если дефицит гормона роста развился в рамках пангипопитуитаризма, кроме этого назначается заместительная терапия гипотиреоза, гипокортицизма, гипогонадизма, несахарного диабета.

Лечение соматотропной недостаточности у взрослых проводится генно-инженерным человеческим ГР в дозе от 0,125 ЕД/кг (начальная доза) до 0,25 ЕД/кг (максимальная доза). Поддерживающая доза подбирается индивидуально.

Гигантизм и акромегалия

Гигантизм (рост более 190 см) – заболевание, которое характеризуется пропорциональным, ускоренным ростом костей, мягких тканей и органов, развивающиеся вследствие избыточной продукции гормона роста. Возникает у детей и подростков с незакончившимся физиологическим ростом (зоны роста открыты). У взрослых, поскольку после окостенения эпифизарных хрящей дальнейший рост невозможен, развивается акромегалия. При этой патологии также отмечается ускоренный рост тела, но не в длину, а в ширину за счет мягких тканей, что проявляется диспропорциональным периостальным ростом костей скелета, увеличением массы внутренних органов и характерным нарушением обмена веществ.

Этиология – чаще всего аденома гипофиза – соматотропинома или смешанная – пролактосоматотропинома; может быть эктопированная продукция ГР при раке легкого, молочной железы, опухолях поджелудочной железы и яичников.

Клиническая картина акромегалии

Жалоба, %		Объективный признак, %	
Увеличение конечностей	–100	Увеличение черт лица	– 100
Головная боль	– 86	Диастема (расхождение межзубных промежутков)	– 73
Парестезии	– 78	Прогнатизм (изменение прикуса)	– 16
Отечность рук и лица	– 67	Отечность рук и лица	– 71
Выраженная потливость	– 62	Изменения кожи: себорея, акне	– 24
Выраженная утомляемость	– 61	Выраженная влажность кожи	– 36
Боли в спине, суставах	– 56	Гирсутизм	– 32
Нарушения менстр/ цикла	– 52	Повышение кровяного давления	– 24
Боли в области сердца	– 36	Деформация скелета	– 9,1
		Зоб	– 7,3
		Нарушения углеводного обмена	– 49
		Аденома гипофиза	– 100

Диагностика

В основе лабораторной диагностики лежит исследование уровня гормона роста. У многих больных он резко повышен и наличие при этом развернутой клинической картины позволяет выставить диагноз. Если у больного уровень ГР слегка повышен или соответствует нормальному (0,5–5,0 нг/мл), возникает необходимость проведения функциональных проб.

Глюкозотолерантный тест подразумевает исследование плазменного уровня гормона роста исходно, а также в пробах крови каждые 30 мин на протяжении 2,5 – 3 часов после введения 75 г глюкозы. В норме при нагрузке глюкозой уровень ГР снижается. В активной фазе акромегалии уровень ГР не снижается ниже 2 нг/мл или выявляется парадоксальное повышение уровня ГР.

Наиболее информативным исследованием при лабораторной диагностике акромегалии является определение уровня ИФР-1 (соматомедина С). Единственной причиной его повышения у взрослых является акромегалия, а выявление нормального уровня практически исключает диагноз.

Дифференциальная диагностика

Гигантизм дифференцируют от других форм высокорослости (конституционально высокий рост, синдром Кляйнфельтера, первичный гипогонадизм различной этиологии). Акромегалию дифференцируют от пахидермопериостоза, тяжелого гипотиреоза, болезни Педжета, синдрома Мари – Бамбергера.

Лечение

Целью лечения акромегалии являются ликвидация автономной гиперпродукции плазменного уровня ГР, нормализация уровня ИФР-1 в крови и отсутствия повышения плазменного уровня ГР в глюкозотолерантном тесте выше 1 нг/мл. Указанные критерии соответствуют ремиссии заболевания. Эта цель достигается удалением опухоли или редукцией опухолевой массы.

Методом выбора является трансфеноидальное удаление аденомы гипофиза.

С помощью протонотерапии на область гипофиза у большинства больных удается достичь снижения уровня ГР через год после проведения курса лечения. Медикаментозная терапия носит паллиативный характер.

Применяются дофаминиметики (бромокриптин, парлодел) и аналоги соматостатина (октреотид, сандостатин, сандостатин – лар).

Несахарный диабет

Несахарный диабет – (греч. diabetes от diabáino – прохожу) несахарное мочеиснувание, эндокринное заболевание, связанное с пониженным содержанием в крови гормона вазопрессина и характеризующееся постоянной усиленной жаждой и чрезмерно повышенным мочеотделением. Больные с несахарным диабетом выделяют за сутки от 5 до 50 л прозрачной мочи с очень низким удельным весом (1,005–1,001) без запаха, не содержащей патологических компонентов, в том числе сахара (в отличие от мочи больных с сахарным диабетом). Вследствие обезвоживания организма у больных с несахарным диабетом отмечаются сухость кожи и слизистых оболочек, резкое исхудание, общая слабость, подавленное настроение, головокружения и головные боли, тошноты, а иногда и рвоты.

По этиологическим причинам различают три основные формы несахарного диабета:

- 1) приобретенный,
- 2) генетический,
- 3) идиопатический.

Центральный несахарный диабет в большинстве случаев обусловлен дефицитом нейросекреторных клеток, формирующих нейрогипофиз. Для того чтобы секреторная способность нейрогипофиза снизилась до того минимума (на 85%), при котором возникают клинические признаки несахарного диабета, целостность нейрогипофизарного тракта должна быть нарушена на уровне воронки гипофиза или выше.

Развитие центрального несахарного диабета почти у 50% детей и 29% взрослых больных связано с наличием первичной или вторичной опухоли в области гипоталамуса (краниофарингиомы, менингиомы, герминомы, пинеаломы, аденомы гипофиза) или операцией по поводу этих опухолей. Несахарный диабет чаще сопровождают краниофарингиомы или другие повреждения гипоталамуса, чем аденомы гипофиза, которые в данном случае должны иметь значительный супраселлярный рост. Хирургическая травма нейрогипофиза в течение гипофизэктомии или селективной аденомэктомии часто приводит к транзиторному несахарному диабету, продолжающемуся от

нескольких часов до нескольких дней с последующим полным клиническим восстановлением.

Травма ЦНС является причиной несахарного диабета почти в 17% случаев у взрослых и в 2% случаев у детей. Несахарный диабет при переломах основания черепа и других травмах может проявляться в остром периоде и в 50% случаев проходит через несколько дней (от 7 до 14 дней). В остальных случаях (30–40%) несахарный диабет остается на длительное время и, как правило, в своем развитии проходит три фазы:

- 1) внезапно развившаяся полиурия с длительностью течения от нескольких часов до 5–6 дней;
- 2) период антидиуреза, продолжительностью от нескольких часов до нескольких (7–12) дней и связанный с высвобождением АДГ из поврежденных аксонов гипоталамо-гипофизарного тракта;
- 3) постоянный несахарный диабет.

Знание этих фаз помогает клиницистам правильно назначать лечение в посттравматическом периоде.

Недостаточность секреции АДГ может быть следствием перенесенного базального менингита, энцефалита, сифилиса, а также аневризмы сосудов мозга, саркоидоза, гистиоцитоза и других поражений гипоталамической области, а также наличием метастазов бронхогенного рака или рака молочной железы в гипоталамической области или воронке гипофиза.

С высокой частотой встречается **идиопатическая форма** центрального несахарного диабета (около 27–30%), наблюдающаяся преимущественно у мужчин (70%). Такой диагноз устанавливается только лишь после тщательных поисков любых признаков опухоли, инфильтративного процесса, сосудистого повреждения или других возможных причин недостаточности АДГ. Имеются сообщения, что при идиопатической форме несахарного диабета в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах уменьшено число нейронов.

Иногда несахарный диабет является **семейным заболеванием** и существует с младенческого возраста. При таких формах несахарного диабета гипоталамические ядра теряют способность к синтезу биологически активных форм АДГ (генетические дефекты синтеза препроАДГ в гипоталамусе, либо дефекты процессинга и транспорта проАДГ). Показано аутосомно-доминантное наследование семейных форм несахарного диабета и выявление при этом нарушения 20-й хромосомы. Несахарный диабет является одним из компонентов синдрома DIDMOAD, или синдрома Вольфрана. Синдром включает несахарный диабет, сахарный диабет, атрофию зрительного нерва и

глухоту, и его название DIDMOAD соответствует первым буквам от: diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, sensorineural deafness. Заболевание характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования.

В последние годы установлено, что несахарный диабет может иметь **аутоиммунное** происхождение. Несколько исследований показали, что у 1/3 – 1/4 больных с идиопатической формой несахарного диабета выявляются антитела к нейронам гипоталамуса, синтезирующим АДГ, что приводит к нейрогенному несахарному диабету. Антитела к вазопрессину могут появиться у больных в ответ на лечение препаратами АДГ, и в таких случаях их наличие сопровождается вторичной резистентностью к его антидиуретическому эффекту.

Гестагенная форма несахарного диабета встречается только во время беременности и исчезает после родов. Имеются данные, что в таких случаях базальная секреция АДГ и вне беременности находится на грани нормы, плацента же увеличивает распад этого гормона и тем самым манифестирует скрытую его недостаточность.

Нефрогенный несахарный диабет, как и центральный несахарный диабет, может быть генетическим и приобретенным.

Генетический (семейный) нефрогенный несахарный диабет обусловлен мутацией гена рецептора АДГ типа V2 на Xq28. Заболевание наследуется рецессивно, сцеплено с X-хромосомой: у гомозиготных мужчин генетический дефект проявляется во всех случаях. Наследственная форма болезни, как правило, уже у грудных детей сопровождается дегидратацией, рвотой, повышением температуры. Моча при этом имеет низкую относительную плотность.

Причинами приобретенного нефрогенного несахарного диабета являются гипокалиемия, гиперкальциемия, серповидно-клеточная анемия, обструкция мочевых путей, а также прием лекарственных средств (лития, гентамицина, изофосфамида, метациклина, колхицина, винбластина, демеклоциклина, глибурида, ацетогексамида, толазамида, фенитоина, норадреналина, фуросемида и этакриновой кислоты, осмотических диуретиков). Главным механизмом развития нефрогенного несахарного диабета является отсутствие усиления под влиянием АДГ пассивной реабсорбции воды в дистальных канальцах и собирательных трубочках, что приводит к гипостенурии. При наследственном нефрогенном несахарном диабете нарушена передача сигнала от рецепторов АДГ к аденилатциклазе, снижена продукция цАМФ в ответ на действие АДГ, под действием АДГ не увеличивается число водных каналов в клетках дистальных канальцев и собирательных трубочек.

Лечение

Лечение направлено прежде всего на ликвидацию причины заболевания. При нейроинфекции назначают антибиотики, при опухоли гипоталамо-гипофизарной системы — лучевую терапию или оперативное лечение.

Основным методом лечения гипоталамического несахарного диабета является заместительная терапия, цель которой — увеличение реабсорбции воды. В настоящее время широкое применение для компенсации этого типа несахарного диабета получили препараты десмопрессина (1-дезамино-8-О-аргинин — вазопрессин). Первое же клиническое исследование десмопрессина показало его явные преимущества перед вазопрессином, заключающиеся в более мощном, пролонгированном антидиуретическом эффекте по сравнению с природным гормоном. Десмопрессин не оказывает сосудосуживающего эффекта в отличие от вазопрессина, поскольку первый не действует на V_j — рецепторы гладкой мускулатуры кровеносных сосудов, матки и кишечника. Десмопрессин производится в двух формах: таблетки для приема внутрь (минирин 0,1 и 0,2 мг) и капли для интраназального введения (адиуретин, флаконы 5 мл)

Для этого вводят **адиуретин** — интраназально по 0,03 – 0,05 г 2–3 раза в день. Продолжительность антидиуретического эффекта адиурекрина 6–8 ч. При интраназальном лечении больных с центральным несахарным диабетом суточные дозы десмопрессина должны составлять в среднем 10 – 20 мкг 1 или 2 раза в день для взрослых и 5 – 10 мкг — для детей. Как правило, в начале определяют реакцию больного на 1–2 капли препарата, вводимого вечером или на ночь, а затем постепенно увеличивают дозу вплоть до нормального диуреза. Прием 0,1 – 0,2 мг **минирина** (таблетированная форма десмопрессина) обеспечивает у большинства пациентов антидиуретический эффект продолжительностью 8 – 12 ч. Начальная доза для взрослых и детей — по 0,1 мг 3 раза в день. Затем доза подбирается в зависимости от реакции пациента. По результатам клинических исследований ежедневная доза минирина варьирует от 0,2 до 1,2 мг в сутки. Для больных с центральной формой НД чаще всего адекватная доза составляет 0,1 – 0,02 мг от 2 до 3 раз в день, в редких случаях применяются более высокие дозы — 0,8 – 1,6 мг в день. Переводить больных с интраназальной терапии на пероральную рекомендуется, начиная с вечера. Соотношение дозового эквивалента для интраназальной и пероральной формы десмопрессина варьирует у разных больных и составляет в среднем 1:8.

Для усиления секреции антидиуретического гормона и повышения

чувствительности к нему дистальных отделов канальцев почек применяют карбамазепин (финлепсин, тегретол).

Для компенсации гипоталамической формы несахарного диабета (особенно при его сочетании с сахарным диабетом) назначают комбинированное лечение адуртином и хлорпропамидом или манинилом. Хлорпропамид назначают внутрь в дозе от 250 до 750 мг в сутки, манинил – от ¼ таблетки (в таблетке 5 мг) 3 раза до 1/2 таблетки 2 – 3 раза в день после еды. Терапевтический эффект обычно наступает на 2 – 4-е сутки.

Гиперпаратиреоз

Гиперпаратиреоз – заболевание, обусловленное гиперсекрецией паратгормона. Различают первичную, вторичную и третичную формы гиперпаратиреоза. Первичный гиперпаратиреоз – самостоятельное заболевание, вторичный и третичный – являются синдромами, возникающими, как правило, на фоне других, основных заболеваний.

Классификация

1. Первичный гиперпаратиреоз:
 - Солитарная аденома (80%), множественные аденомы (5%).
 - Гиперплазия паращитовидных желез (15%) .
 - Карцинома паращитовидных желез (около 5%).
 - Первичный гиперпаратиреоз в рамках синдромов множественных эндокринных неоплазий 1- и 2-типов (МЭН-1 и МЭН-2).
2. Вторичный гиперпаратиреоз (на фоне ХПН, синдрома мальабсорбции, редко – на фоне цирроза печени, холестаза).
3. Третичный гиперпаратиреоз.

Первичный гиперпаратиреоз (болезнь Реклингаузена)

Первичный гиперпаратиреоз (ППТ), по данным зарубежных авторов, встречается с частотой порядка 25 новых случаев на 100 000 населения в год, в 2 раза чаще у женщин.

Этиология

Чаще всего причиной первичного гиперпаратиреоза является солитарная аденома паращитовидной железы, редко – множественные аденомы, еще

реже – рак паращитовидной железы. Нужно помнить, что аденома паращитовидной железы может быть проявлением синдрома МЭН-1 и МЭН-2, т.е. сочетаться с феохромоцитомой, медуллярным раком щитовидной железы, инсулиномой.

Патогенез

Избыточная секреция паратгормона (ПГ) ведет к повышенной потере фосфора и его солей почками (гиперфосфатурия), что, в свою очередь, вызывает снижение уровня фосфора в крови. Фосфор выделяется почками в виде сложных соединений с солями кальция, т.е. наблюдается также и гиперкальциурия. Избыток ПГ активизирует функцию остеокластов, что усиливает резорбцию костной ткани, происходит усиленное поступление кальция в кровоток, что доминирует над выведением кальция почками – развивается гиперкальциемия.

В результате гиперкальциурии повреждается эпителий почечных канальцев, происходит образование камней в мочевых путях и почках. Гиперкальциемия ведет к отложению солей кальция в паренхиме почек (нефрокальциноз), в поджелудочной железе, в стенке артерий, на сердечных клапанах.

Встречается развитие язвы желудка и 12-перстной кишки, что объясняется усилением секреции гастрина, продукции соляной кислоты под воздействием гиперкальциемии.

В результате длительной резорбции костной ткани, вымывания солей кальция, в костях скелета развивается диффузный генерализованный остеопороз с образованием в костях кистозных образований (кистозно-фиброзная остео дистрофия).

Клиника

Клиническая картина первичного гиперпаратиреоза проявляется самыми разнообразными, неспецифическими симптомами. В клинике первичного гиперпаратиреоза выделяют почечные, костные, нейромышечные и гастроинтестинальные синдромы.

Диагностика

Диагноз первичного гиперпаратиреоза подтверждается на основании клинических симптомов, обнаружении гиперкальциемии (повторно), гипофосфатемии, повышенного уровня щелочной фосфатазы в плазме, повышенного уровня в крови паратгормона; рентгенологически в костях

выявляется диффузный остеопороз, кистозные изменения, деформации костей.

Аденома паращитовидной железы может быть выявлена с помощью УЗИ. Подозрение на первичный гиперпаратиреоз может возникнуть при патологических переломах, рецидивирующем течении мочекаменной болезни, при появлении жажды и мочеизнурения неясного генеза.

Дифференциальный диагноз

Необходимо помнить, что гиперкальциемия может наблюдаться при некоторых злокачественных опухолях (рак легкого, молочной железы), миеломной болезни.

Лечение

При аденоме паращитовидной железы единственный метод лечения – ее оперативное удаление. Для устранения остеопороза назначаются препараты кальция, витамины группы ДЗ.

Гипопаратиреоз

Гипопаратиреоз – недостаточность функции паращитовидных желез, при котором возникает дефицит паратгормона, и главный синдром заболевания – гипокальциемия.

Классификация

1. Послеоперационный гипопаратиреоз
2. Идиопатический (аутоиммунный) гипопаратиреоз;
 - Изолированный.
 - В рамках аутоиммунного полигландулярного синдрома 1-го типа (кандидополиэндокринного синдрома).
3. Гипопаратиреоз как следствие повреждения околощитовидных желез в результате облучения, воздействия инфекционных факторов, при амилоидозе, кровоизлияниях в гормонально-неактивную опухоль железы.
4. Аплазия паращитовидных желез и тимуса (синдром Di George).

Этиология

Наиболее частой причиной развития гипопаратиреоза являются хирургические вмешательства в области щитовидной железы. Даже у

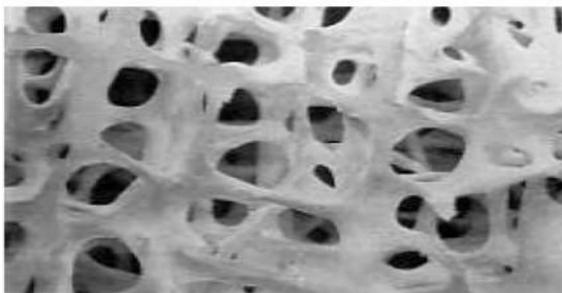
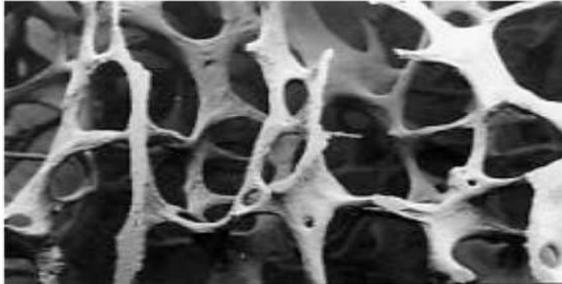
квалифицированных хирургов, оперирующих на щитовидной железе, в 2% случаев встречается развитие послеоперационного гипопаратиреоза.

Идиопатический гипопаратиреоз встречается в виде аутоиммунного полигландулярного синдрома 1-го типа (триада Уайтекера: гипопаратиреоз, слизисто-кожный кандидоз, первичный гипокортицизм). У этих больных, в дальнейшем, может развиваться сахарный диабет 1 типа, аутоиммунный гепатит.

Патогенез

Дефицит паратгормона ведет к развитию главного синдрома – гипокальциемии, что обусловлено снижением всасывания кальция в кишечнике, снижением активности остеокластов и уменьшением мобилизации кальция из костей, а также снижением его реабсорбции в почечных канальцах. Параллельно происходит повышение уровня фосфора в крови из-за уменьшения выделения его почками. При других заболеваниях, протекающих также с гипокальциемией (дефицит витамина D), наблюдается гипофосфатемия.

Гипокальциемия и гиперфосфатемия ведут к универсальному нарушению проницаемости клеточных мембран, а отсюда – к повышению нервно-мышечной возбудимости и судорожной готовности, вегетативной лабильности; развиваются трофические нарушения со стороны кожи и ногтей.



Клиника

Различают латентную и манифестную формы гипопаратиреоза. Латентная форма гипопаратиреоза может быть выявлена лишь с помощью специальных исследований и провокационных проб.

Манифестная форма болезни проявляется у больных в виде тетанических (тонических) судорог скелетной и гладкомышечной мускулатуры. Судороги наблюдаются при полном ясном сознании, как правило, они болезненные (судороги кистей рук в виде «руки акушера», на лице в виде «рыбьего рта», в области стоп в виде «конской стопы»). Описаны специальные симптомы: симптом Хвостека – сокращение лицевой мускулатуры при постукивании неврологическим молоточком в месте выхода n. facialis; симптом Труссо – судорожное сокращение кистей рук после сдавливания плеча манжетой тонометра; могут быть судорожные сокращения мышц гортани (ларингоспазм), бронхов (бронхоспазм); вегетативные нарушения в виде периодических чувств жара и озноба, сердцебиений, болей в области сердца; трофические нарушения в виде ломкости ногтей, сухости кожи, дефектов зубной эмали, нарушения роста волос, раннее развитие катаракты.

Клинические симптомы гипопаратиреоза

Судорожные парестезии	Фибриллярные подергивания, сокращения различных мышечных групп, тонические судороги
Желудочно-кишечные нарушения	Дисфагия, рвота, понос и запор
Дыхательные нарушения	Ларинго- и бронхоспазм
Вегетативные нарушения	Жар, озноб, головокружение, боли в области сердца
Трофические нарушения	Катаракта, дефекты эмали зубов, ломкость ногтей, нарушение роста волос, раннее поседение
Изменения психики	Неврозы, снижение памяти, бессонница, депрессия, психозы, эпилептиформные приступы

Диагностика

Данные анамнеза (перенесенная хирургическая операция на щитовидной железе). Проводится денситометрия.

Диагноз гипопаратиреоза подтверждается лабораторным исследованием на основании выявления гипокальциемии, гиперфосфатемии, низкого уровня паратгормона. При этом нужно помнить, что у больных необходимо исследовать также функцию почек, т.е. должны быть исключены острые или хронические заболевания почек. Выраженная гипокальциемия может наблюдаться при остром и тяжелом распаде клеточных масс (острый панкреонекроз, распад опухоли при проведении цитостатической терапии, травматическое сдавливание мышц, при некоторых острых отравлениях).

В этих ситуациях обнаруживается гипокальциемия, гипофосфатемия, высокий уровень лактатдегидрогеназы, креатининкиназы, мочевой кислоты.

Лечение

Судорожный приступ при гипопаратиреозе купируется внутривенным введением 10–20 мл 10% раствора хлористого кальция или глюконата кальция.

Для хронической терапии гипопаратиреоза используются препараты кальция и витамина Д. Из препаратов кальция применяются глюконат кальция, лактат, карбонат кальция (дозы подбираются индивидуально), как правило, приходится назначать и препараты вит.Д : дигидротрахистерол (АТ-10, тахистин), холекальциферол (вигантол, кальцинова) ; 12-ОН-Д3 (альфа-Д3-Тева, оксидевит, ванальфа).

Эффективность лечения обычно контролируется доступным методом – путем исследования уровня кальция в сыворотке (плазме) крови.

Тестовый контроль

1. Выберите правильные ответы: для соматотропной недостаточности характерно:

- 1) отставание роста на 30%;
- 2) отставание роста на 10%;
- 3) непропорциональное телосложение;
- 4) сухость кожи;
- 5) отеки;
- 6) пастозность;
- 7) отставание костного возраста на 4–5 лет и более;

8) отставание костного возраста менее 5 лет.

2. Этиологическими факторами акромегалии являются все перечисленные, кроме:

- 1) соматотропиномы;
- 2) соматомаммотропной опухоли гипофиза;
- 3) опухоли гипоталамуса;
- 4) черепно-мозговой травмы;
- 5) туберкулезного менингита.

3. Противопоказанием для проведения лучевой терапии при акромегалии является все перечисленное, кроме:

- 1) лейкоцитопении;
- 2) тромбоцитопении;
- 3) отсутствия активности процесса;
- 4) наличия микросоматотропиномы;
- 5) наличия гипотироза.

4. Для активной стадии акромегалии характерно все перечисленное, кроме:

- 1) апотливости;
- 2) артропатии;
- 3) отеков;
- 4) гипертрофии мягких тканей;
- 5) снижения функции щитовидной железы.

5. Клиническая картина акромегалии все, кроме:

- 1) уменьшение конечностей;
- 2) головная боль;
- 3) парестезии;
- 4) отечность рук и лица;
- 5) выраженная потливость;
- 6) укрупнение конечностей.

6. Основной причиной первичного гиперпаратиреоза является:

- 1) аденома околощитовидной железы;
- 2) гиперплазия околощитовидной железы;
- 3) множественные аденомы околощитовидной железы;
- 4) рак околощитовидной железы;
- 5) гиперфункция добавочных околощитовидных желез.

7. Патогномичным для гиперпаратиреоза является:

- 1) гиперкальциемия с гиперкальциурией;
- 2) гипофосфатемия с непостоянным уровнем выделения фосфора мочой;
- 3) высокая активность щелочной фосфатазы ;
- 4) верно 1) +2);
- 5) все верно.

8. Поражение почек при гиперпаратиреозе проявляется в виде всего, кроме :

- 1) нефролитиаза;
- 2) нефрокальциноза;
- 3) щелочной реакции мочи;
- 4) повышенного удельного веса мочи;
- 5) инсипидарного синдрома.

9. Поражение костной системы при гиперпаратиреозе может проявляться в виде всего, кроме:

- 1) остеопороза;
- 2) «педжетоидного» поражения;
- 3) периостоза длинных трубчатых костей;
- 4) фиброзно-кистозного поражения;
- 5) эпюлидов .

10. Для гиперпаратиреоза характерно развитие язвенных поражений ЖКТ с преимущественной локализацией в области:

- 1) желудка;
- 2) двенадцатиперстной кишки;
- 3) пищевода;
- 4) тонкого кишечника;
- 5) не характерно.

11. Для гипопаратиреоза характерно все, кроме:

- 1) патологических переломов;
- 2) приступов тетании;
- 3) нарушения роста волос и ногтей;
- 4) обызвествлений в мягких тканях;
- 5) вегетативных нарушений и изменений психики.

12. Тяжелая гипокальциемия может наблюдаться при:

- 1) остром панкреонекрозе;
- 2) гипопаратиреозе;
- 3) распаде опухоли;
- 4) тяжелом рабдомиолизе после травм;
- 5) всем перечисленном.

13. Для гипопаратиреоза характерно все, кроме:

- 1) гипокальциемии;
- 2) гипофосфатемии;
- 3) гиперфосфатемии;
- 4) гипомагниемии;
- 5) гипофосфатурия.

14. Развернутая картина гипопаратиреоидного криза развивается при уровне кальция в крови:

- 1) 1,9–2,0 ммоль\л;
- 2) 2,25–2,75 ммоль\л;
- 3) 3–4 ммоль\л;
- 4) 0,2–0,5 ммоль\л;
- 5) 3,5–5 ммоль\л.

15. Рентгеносемиотика гипопаратиреоза проявляется в виде всего, кроме:

- 1) остеосклероза;
- 2) лентовидных уплотнений метафизов;
- 3) явления субпериостальной резорбции;
- 4) преждевременного обызвествления реберных хрящей;
- 5) периостоза длинных трубчатых костей.

Задачи

Задача № 1

Больной О., 40 лет. Поступил в стационар с жалобами на боль в суставах, ребрах, усиливающуюся при движении, плохой аппетит, головную боль, слабость, учащенное мочеиспускание. Впервые указанные жалобы появились 16 лет назад. За эти годы больной принимал витамины, экстракт алоэ, но состояние не улучшалось. Безуспешно лечился в неврологическом отделении,

затем был направлен на курортное лечение в Пятигорск. После этого состояние больного еще больше ухудшилось, появилась боль в груди и области сердца. В последнее время находился на лечении в терапевтическом отделении по поводу ревматизма, но также безуспешно.

Объективно: Общее состояние тяжелое. Мышечная сила снижена, отмечается атрофия мышц. Пульс – 96 в мин, ритмичный, АД – 135/80 мм рт.ст. Границы относительной сердечной тупости в пределах нормы. Дыхание везикулярное. Живот при пальпации безболезненный.

Дополнительные исследования. Анализ крови: гемоглобин – 10,95 г/л, лейкоциты – 6700, СОЭ – 25 мм/ч, глюкоза крови – 4,07 ммоль/л, кальций плазмы – 3,8 ммоль/л, кальций эритроцитов – 1,5 ммоль/л, калий плазмы – 4,5 ммоль/л. Анализ мочи: белок – 0,033 г/л, колебания относительной плотности в течение суток – 1,006 – 1,01.

На рентгенограмме трубчатых костей, ребер определяется диффузный остеопороз, местами кисты, субпериостальная резорбция кистей.

Вопросы и задания:

1. Оцените данные анамнеза, клинические признаки заболевания, результаты лабораторного и рентгенологического исследования.
2. Поставьте диагноз и проведите дифференциальную диагностику заболевания.
3. Объясните механизм возникновения остеопороза полиурии; проведите дифференциальную диагностику этих синдромов.
4. После обследования больной переведен в хирургическое отделение, где произведена ревизия паращитовидных желез и удалена аденома одной железы. На следующие сутки после операции развилась тетания. Каков ее патогенез?
5. Составьте схему диспансерного наблюдения и лечения больного.
6. Определите трудоспособность больного, оцените прогноз заболевания.

Задача № 2

Больная Я., 30 лет. В течение 11 лет страдает мочекаменной болезнью, трижды была оперирована по поводу этого заболевания. Во время четвертой такой же операции умерла. На секции обнаружена аденома паращитовидной железы.

Вопросы и задания:

1. Оцените особенности клинического течения и диагностики гиперпаратиреоза в приведенном случае.

2. Проанализируйте висцеропатические формы гиперпаратиреоза.

3. Проведите дифференциальную диагностику почечной формы гиперпаратиреоза и мочекаменной болезни.

Задача № 3

У женщины 40 лет на третий день после струмэктомии появились приступы судорог.

Вопросы и задания:

Укажите, какие из приведенных лекарственных средств следует ввести больной:

- а) седативные препараты;
- б) противосудорожные средства;
- в) препараты кальция.

Задача № 4

Больная 47 лет в течение четырех лет обращалась к различным специалистам с жалобами на слабость в конечностях, постоянную боль в икроножных мышцах и спине. На рентгенограммах костей обнаружены остеопороз, кисты, патологические переломы.

Вопросы и задания:

1. Укажите, какой из приведенных диагнозов наиболее вероятен в данном случае:

- а) миеломная болезнь;
- б) остеобластома;
- в) гиперпаратиреоз.

2. Определите объем необходимых исследований.

Задача № 5

Больной 40 лет трижды оперирован по поводу мочекаменной болезни. В настоящее время поступил в стационар с рецидивом заболевания.

Вопросы и задания:

1. Укажите вероятную причину частого рецидива мочекаменной болезни.
2. Определите объем дополнительных исследований, необходимых для установления диагноза.
3. Ваш прогноз.
4. Рекомендации.

Литература

- 1) Эндокринология (учебник)/ М.И. Балаболкин. – М, 1996.
- 2) Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний/ М.И. Балаболкин. и др. – М, 2002. – 325 с.
- 3) Нейроэндокринология (монография)/ Под ред. Е.И. Маровой. – Ярославль, 2000.
- 4) Эндокринология/ И. И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев. – М., 2000.
- 5) Щитовидная железа и её заболевания/ И.И. Дедов, В.В. Фадеев, Г.А.Мельниченко. – М., 2000.
- 6) Заболевания щитовидной железы/ Г.С.Зефирова. – М.: Арт-Бизнес-Центр, 1999.
- 7) Синдром гипотиреоза в практике интерниста/ Метод. пособие для врачей. – М., 2003.
- 8) Гипотиреоз. Руководство для врачей/ В.В.Фадеев, Г.А.Мельниченко. – М., 2002.

