

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Ивановская государственная медицинская академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

## **АРТЕРИАЛЬНЫЕ ГИПЕРТЕНЗИИ ЭНДОКРИННОГО ГЕНЕЗА**

Учебное пособие

для подготовки обучающихся по образовательным программам высшего образования – программам ординатуры по специальностям «Эндокринология», «Терапия», «Кардиология» системы подготовки медицинских кадров высшей квалификации.

Иваново 2020

Составители: Е.А. Жук  
Г.А. Батрак  
С.Е. Мясоедова

Рецензенты:

Карчевский В.С., доцент кафедры терапии Института последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, кандидат медицинских наук

Романенко И.А., профессор кафедры поликлинической терапии, общей врачебной практики и эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, доктор медицинских наук

В пособии изложены современные представления об эпидемиологии, этиологии, основах патогенеза, клинике, диагностике, лечении эндокринных заболеваний, сопровождающихся развитием вторичной артериальной гипертензии. Пособие иллюстрировано схемами, таблицами и рисунками, содержит ситуационные задачи и тестовые задания.

## Содержание

Список сокращений . . . . .	4
Введение . . . . .	5
1. Классификация вторичной артериальной гипертензии . . . . .	5
2. Артериальная гипертензия при заболеваниях надпочечников . . . . .	8
2.1. Первичный гиперальдостеронизм . . . . .	8
2.2. Гиперкортицизм . . . . .	20
2.3. Феохромоцитома . . . . .	39
3. Артериальная гипертензия при заболеваниях щитовидной железы . . . . .	49
3.1. Артериальная гипертензия при тиреотоксикозе . . . . .	49
3.2. Артериальная гипертензия при гипотиреозе . . . . .	54
4. Артериальная гипертензия при других эндокринных заболеваниях. . . . .	59
4.1. Артериальная гипертензия при акромегалии . . . . .	59
4.2. Артериальная гипертензия при гиперпаратиреозе. . . . .	65
Тестовые задания для самоконтроля знаний. . . . .	67
Ситуационные задачи . . . . .	72
Ответы на тестовые задания. . . . .	76
Рекомендуемая литература . . . . .	77
Приложения . . . . .	78

### *Список сокращений*

АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
АКТГ – адренокортикотропный гормон  
АПФ – ангиотензин превращающий фермент  
АРП – активность ренина плазмы  
АРС – альдостерон-рениновое соотношение  
БИК – болезнь Иценко-Кушинга  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
ДТЗ – диффузный токсический зоб  
ГКС – глюкокортикостероиды  
ГР – гормон роста  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИРФ1 – инсулиноподобный ростовой фактор 1  
КА - катехоламины  
КРГ – кортикотропин-рилизинг гормон  
КТ – компьютерная томография  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
ОГТТ – оральная глюкозотолерантная проба  
ОПС – общее периферическое сопротивление  
ПГА – первичный гиперальдостеронизм  
ПКР – прямая концентрация ренина  
ПТГ – паратиреоидный гормон  
САД – систолическое артериальное давление  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
СМАД – суточное мониторирование артериального давления  
СТГ – соматотропный гормон  
ТТГ – тиреотропный гормон  
Т3 – трийодтиронин  
Т4 – тироксин  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ФЭГДС - фиброгастродуоденоскопия  
ХПН – хроническая почечная недостаточность  
ЦНС – центральная нервная система  
ЩЖ – щитовидная железа  
ЭКГ – электрокардиограмма  
ЭхоКГ - эхокардиография

## Введение

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) в современном обществе оценивается как значительная, составляя среди взрослого населения по данным зарубежных и российских эпидемиологических исследований 30–45% и около 40% соответственно. АГ является основным фактором риска развития сердечно-сосудистых (инфаркт миокарда, инсульт, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность), цереброваскулярных (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) и почечных (хроническая болезнь почек) заболеваний.

Идиопатическая (первичная, эссенциальная) АГ (или гипертоническая болезнь) составляет приблизительно 75–85% диагностированных случаев АГ. Считается, что у 15–25% гипертензивных пациентов имеется заболевание, одним из проявлений которого выступает АГ. В таких ситуациях АГ называется вторичной, или симптоматической. Причины вторичной АГ многообразны и их выявление может представлять значительные трудности на практике. Если диагноз вторичной АГ установлен, появляется возможность назначения патогенетической терапии, а в некоторых случаях к выздоровлению либо отсутствию потребности в пожизненном лечении может привести хирургическое вмешательство.

### 1. Классификация вторичной артериальной гипертензии

Вторичная (симптоматическая) АГ – АГ, обусловленная известной причиной, которую можно устранить с помощью соответствующего вмешательства.

В настоящее время клинических вариантов заболеваний, сопровождающихся повышением артериального давления (АД), насчитывается по разным авторам от 50 до 70. Существуют различные классификации вторичных форм АГ, одна из которых представлена в таблице 1.

Таблица 1

Классификация вторичной артериальной гипертензии

Вид вторичной АГ	Заболевания
АГ при хронических заболеваниях почек	Хронический гломерулонефрит Хронический пиелонефрит Диабетическая нефропатия (гломерулосклероз) Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек Амилоидоз почек Туберкулез почек Опухоли и травмы почек Нефропатия беременных (первичная и вторичная) Врожденные аномалии (гипоплазия, удвоение, дистопия почек, гидронефроз и др.) Вторичное поражения почек при других заболеваниях (системных заболеваниях соединительной ткани,

	васкулитах)
Вазоренальная АГ	Атеросклероз почечных артерий Фибромышечная дисплазия почечных артерий Неспецифический аортоартериит Гематомы и опухоли, сдавливающие почечные артерии Врожденная патология: атрезия и гипоплазия почечных артерий, ангиомы и артериовенозные фистулы, аневризмы
Эндокринная АГ	Поражение коры надпочечников: • гиперсекреция минералокортикоидов (аденома надпочечника, гиперплазия коры надпочечников, семейная форма гиперальдостеронизма типа I) • гиперсекреция глюкокортикоидов (синдром Иценко–Кушинга) Поражение мозгового вещества надпочечников: • гиперсекреция катехоламинов (феохромоцитома) Нарушение функции щитовидной железы: • гипотиреоз • гипертиреоз Гиперпаратиреоз Поражение гипофиза: • болезнь Иценко–Кушинга • акромегалия
АГ, обусловленная поражением крупных артериальных сосудов	Атеросклероз Коарктация аорты Стенозирующее поражение аорты и брахиоцефальных артерий при неспецифическом аортоартериите
Центрогенная АГ	При органических поражениях центральной нервной системы, повышении внутричерепного давления: опухоли, травмы, энцефалит, полиомиелит, очаговые ишемические поражения Синдром обструктивного апноэ во время сна Интоксикация свинцом Острая порфирия
Лекарственные средства и экзогенные вещества, способные вызвать АГ	Пероральные контрацептивы Нестероидные противовоспалительные средства Кортикостероиды Циклоспорин Эритропоэтин Симпатомиметики (входят в состав анорексантов) Минералокортикоиды Кокаин, амфетамин

	Пищевые добавки (корень солодки, женьшень, йохимбин, померанец) Ингибиторы моноаминооксидазы Препараты, применяющиеся в психиатрии (трициклические антидепрессанты) Употребление пищи или напитков, содержащих тирамин (определенные сыры, пиво, вино, бананы, шоколад) Избыточное потребление поваренной соли
--	--

Классификация уровней АД у лиц старше 18 лет представлена в таблице 2.

Таблица 2

Классификация АД, измеренного в медицинском учреждении, и определение степеней гипертензии

Категории АД	САД (мм рт ст)		ДАД (мм рт ст)
Оптимальное	<120	и	<80
Нормальное	120–129	и/или	80–84
Высокое нормальное	130–139	и/или	85–89
АГ 1-й степени	140–159	и/или	90–99
АГ 2-й степени	160–179	и/или	100–109
АГ 3-й степени	>180	и/или	>110
Изолированная систолическая гипертензия	>140	и	<90

Если значения САД и ДАД попадают в разные категории, то степень АГ оценивается по более высокой категории. Результаты суточного мониторирования артериального давления (СМАД) и самостоятельного контроля артериального давления (СКАД) могут помочь в диагностике АГ, но не заменяют повторные измерения АД в лечебном учреждении (офисное или клиническое АД). Критерии диагностики АГ по результатам СМАД, СКАД и измерений АД, сделанных врачом, различны (таблица 3).

Таблица 3

Пороговые уровни АД для диагностики артериальной гипертензии по данным различных методов измерения

Категории АД	САД (мм рт ст)		ДАД (мм рт ст)
АД, измеренное в медицинском учреждении	≥140	и/или	≥90
Амбулаторное АД			
Дневное (или в период бодрствования), среднее	≥135	и/или	≥85
Ночное (или во время сна), среднее	≥120	и/или	≥70
Среднее за 24 часа	≥130	и/или	≥80
Среднее при домашних измерениях	≥135	и/или	≥85

К наиболее распространенным причинам эндокринной АГ относят нарушение секреции (чаще гиперсекреция) минералокортикоидов (первичный гиперальдостеронизм), катехоламинов (феохромоцитома), гормонов щитовидной железы (болезнь Грейвса, гипотиреоз) и глюкокортикоидов (гиперкортицизм). Скрининг пациентов с целью выявления вторичных форм АГ основан на изучении анамнеза заболевания, физикальном обследовании и лабораторно-инструментальных методах диагностики.

## **2. Артериальная гипертензия при заболеваниях надпочечников**

### **2.1. Первичный гиперальдостеронизм**

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) является наиболее частой причиной вторичной АГ при эндокринных заболеваниях. Среди больных АГ распространенность ПГА составляет от 5 до 15%.

Гиперальдостеронизм - клинический синдром, обусловленный повышенной секрецией альдостерона.

Альдостерон – гормон, синтезирующийся в клубочковой зоне коры надпочечника. Альдостерон является составной частью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, сущность функционирования которой можно представить следующим образом. Снижение давления в афферентных артериолах клубочков почек рефлекторно активирует экскрецию ренина юкстагломерулярным аппаратом. Ренин отщепляет ангиотензин 1 от ангиотензиногена, образующегося в печени. Ангиотензин 1 под влиянием ангиотензин-превращающего фермента плазмы (АПФ) трансформируется в ангиотензин 2, который повышает системное АД, избирательно повышает тонус эфферентных артериол, активирует секрецию альдостерона корой надпочечников. Секреция альдостерона приводит к усилению обратного всасывания ионов натрия в почечных канальцах, в результате чего повышается концентрация натрия в крови, увеличивается осмотическое давление и объем циркулирующей крови, а также усиливается чувствительность стенок артериол к вазоактивным веществам и, как следствие, развивается повышение артериального давления (АД). Усиление секреции альдостерона происходит при гипонатриемии, гиперкалиемии, уменьшении объема плазмы крови. Схематически функционирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы представлено на рисунке 1.

Основная отличительная черта ПГА — функциональная автономность источника продукции альдостерона (полная или частичная) по отношению к ренин-ангиотензиновой системе. При ПГА повышение концентрации альдостерона обусловлено опухолевым или гиперпластическим изменением в коре надпочечника.

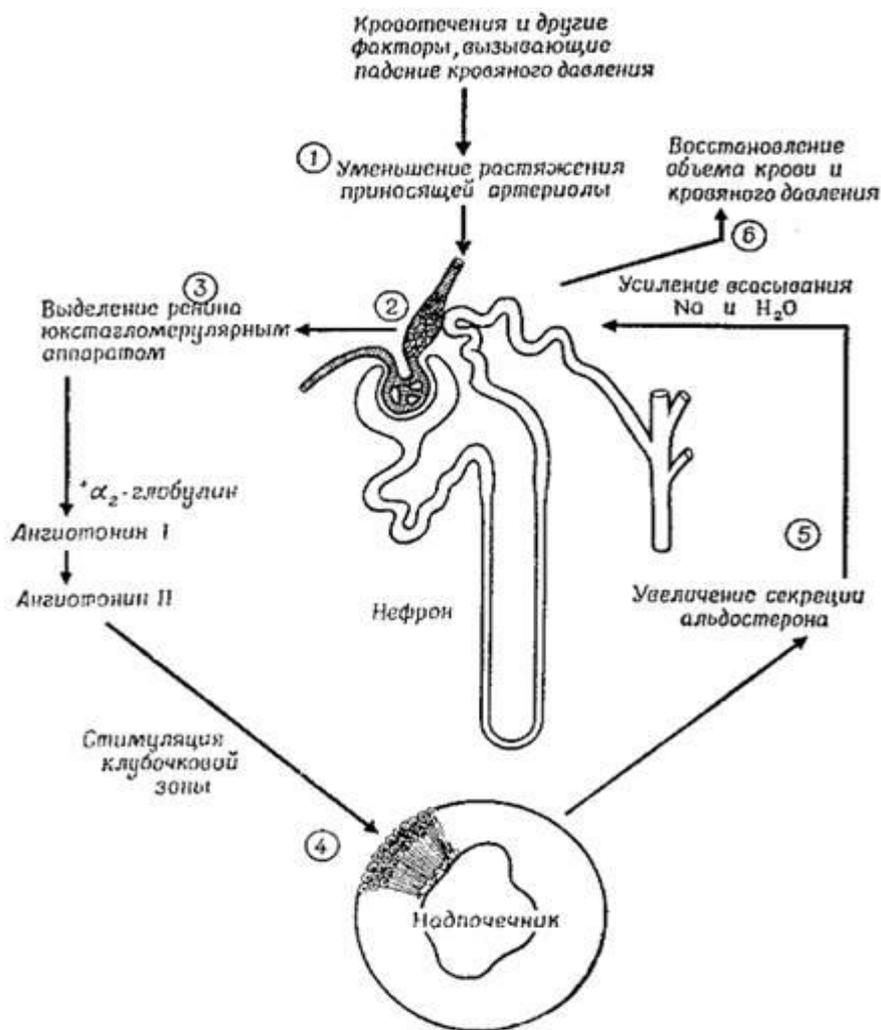


Рисунок 1. Схема функционирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

К этиологическим вариантам ПГА относятся: альдостеронпродуцирующая аденома или карцинома, идиопатический гиперальдостеронизм, глюкокортикоид-зависимый гиперальдостеронизм, односторонняя гиперплазия надпочечников, эктопированная опухолевая продукция альдостерона.

Альдостерома надпочечника — солитарная опухоль (аденома) коры надпочечника, секретирующая альдостерон. Первичный гиперальдостеронизм, обусловленный опухолью коры надпочечника, был описан впервые Дж. Конном в 1955 г. Около 80% альдостером из-за полной утраты обратной отрицательной связи между опухолевыми клетками и ренин-ангиотензиновой системой абсолютно автономно продуцируют альдостерон, а 20% аденом надпочечника, секретирующих альдостерон, бывают в разной степени чувствительными к ангиотензину II. Доля альдостером в структуре причин синдрома первичного гиперальдостеронизма составляет около 15%. Очень редким вариантом (0,3–1%) солитарной опухоли надпочечника с гиперсекрецией альдостерона считают карциному, продуцирующую

альдостерон. В силу низкой дифференцировки клеток этой опухоли характерна их резистентность к ангиотензину II.

Идиопатический гиперальдостеронизм составляет до 80% случаев первичного гиперальдостеронизма. Морфологическим субстратом служит двусторонняя диффузно-узловая гиперплазия. При этой форме заболевания аденоматозные изменения в надпочечнике нередко могут достигать размеров макроаденомы (более 1 см). Основной отличительной чертой идиопатического гиперальдостеронизма от альдостеромы надпочечника считают функциональную зависимость клеток коры надпочечника от ангиотензина II даже при самых низких значениях активности ренина в крови.

Односторонняя надпочечниковая гиперплазия — редкая форма первичного гиперальдостеронизма (менее 3% случаев). Для данной формы болезни характерно одностороннее поражение при отсутствии аденоматозных изменений.

Глюкокортикоидозависимый (глюкокортикоидоподавляемый) гиперальдостеронизм (семейный гиперальдостеронизм I типа) выявляют крайне редко (в 1–2% случаев). Это заболевание считают наследственным (аутосомно-доминантный тип наследования). При нём синтез альдостерона происходит в пучковой зоне коры надпочечника под регуляторным влиянием АКТГ, в отличие от других форм первичного гиперальдостеронизма, когда альдостерон синтезируется в клубочковой зоне. При глюкокортикоидозависимом гиперальдостеронизме, который резистентен к ангиотензину II, отмечают отчётливый терапевтический эффект после назначения глюкокортикоидов.

Синдром эктопированной продукции альдостерона — крайне редкая причина ПГА (описаны лишь единичные наблюдения). Синдром диагностируют при вненадпочечниковой локализации альдостеронпродуцирующих опухолей (щитовидная железа, яичники, поджелудочная железа, кишечник и др.).

*Патогенез первичного гиперальдостеронизма.* Избыток альдостерона способствует повышению концентрации натрия в плазме крови благодаря увеличению реабсорбции этого иона из первичной мочи и снижению содержания калия из-за ускорения его секреции. В результате задержки натрия повышается осмотическое давление крови, увеличивается объём циркулирующей жидкости. Высокое содержание натрия приводит к сенсibilизации сосудистой стенки к воздействию эндогенных прессорных веществ (катехоламинов). Результатом этих патофизиологических изменений является повышение АД. Избыток альдостерона по механизму отрицательной обратной связи подавляет клубочковый почек, в результате чего снижается количество вырабатываемого ренина и его активность.

Повышение концентрации альдостерона в крови вызывает повреждение миокарда, сосудов и почек. У больных, длительно страдающих первичным гиперальдостеронизмом, отмечают альдостеронзависимую гипертрофию миокарда. Хотя гипертрофию левого желудочка считают неспецифическим

проявлением АГ любого генеза, но увеличение массы миокарда при первичном гиперальдостеронизме развивается раньше и бывает более выражено. При первичном гиперальдостеронизме диастолическая функция миокарда нарушается в большей степени, чем при АГ другой этиологии. Диастолическая перегрузка служит причиной дилатации левого предсердия. При длительном повышении концентрации альдостерона развиваются фиброзные изменения в миокарде. После хирургического лечения альдостеромы и нормализации АД, несмотря на уменьшение гипертрофии миокарда, диастолическая дисфункция миокарда может сохраняться.

У больных ПГА наряду с неспецифическими изменениями, наблюдаемыми при любой АГ (по типу артериолосклеротического нефросклероза), описаны специфические морфологические проявления заболевания — так называемая «гипокалиемическая почка». Морфологическим субстратом этих изменений бывает межуточное воспаление и склероз интерстиция в результате повреждения эпителия канальцев при гипокалиемии и метаболическом алкалозе. «Гипокалиемическая почка» может служить причиной ренопривной АГ, т.е. формирования вторичного гиперальдостеронизма.

*Клиническая картина.* Первичный гиперальдостеронизм чаще выявляют в возрасте от 35 до 50 лет, однако описаны случаи альдостером в детском возрасте. Клинические проявления различных форм первичного гиперальдостеронизма неспецифичны, поскольку они бывают обусловлены высокой концентрацией альдостерона, проявляющейся АГ и гипокалиемией.

Для ПГА характерны 3 симптомокомплекса.

Артериальная гипертензия – самый постоянный симптом первичного гиперальдостеронизма. Её отмечают у 100% больных. Частота злокачественной АГ при ПГА составляет 6–9%, а частота сосудистых осложнений — 20–25%. АГ проявляется головной болью, головокружением, появлением «мушек» перед глазами. Характер АГ варьирует от злокачественной, резистентной к традиционной гипотензивной терапии, до умеренной и мягкой, поддающейся коррекции небольшими дозами гипотензивных препаратов. Считают, что чем выше концентрация альдостерона в крови, тем выше значения АД. АГ может иметь как кризовое течение (до 50%), так и персистирующее.

Нарушения нейромышечной проводимости и возбудимости (мышечная слабость, парестезии, судороги, брадикардия, редко тетания) выявляют в 35–75% случаев.

Изменения функций почечных канальцев отмечают у 50–70% больных. Клинически нарушения почек могут проявляться жаждой, полиурией, никтурией.

Одновременно всех указанных признаков ПГА может не быть. Отсутствие нейромышечных и почечных нарушений не следует рассматривать в качестве критерия исключения первичного гиперальдостеронизма.

Показаниями к обследованию на предмет первичного гиперальдостеронизма являются:

- **Артериальная гипертензия** средней и тяжелой степени ( $> 160-180/100-110$  мм рт.ст.),
- **Артериальная гипертензия**, резистентная к медикаментозной терапии,
- Сочетание **артериальной гипертензии** и гипокалиемии,
- Сочетание **артериальной гипертензии** и инциденталомы надпочечников,
- Сочетание **артериальной гипертензии** и отягощенного семейного анамнеза раннего развития АГ или острых церебро-васкулярных нарушений,
- Пациенты с **артериальной гипертензией**, имеющие родственников 1-й степени родства с ПГА.

К сожалению, в 30% случаев ПГА диагностируется на стадии необратимых изменений: диастолическая дисфункции миокарда с явлениями хронической сердечной недостаточности, интерстициального нефрита, церебральных последствий острого нарушения мозгового кровообращения. Причинами поздней диагностики являются отсутствие специфических клинических симптомов и недостаточная настороженность врачей в отношении возможности данной патологии.

Вторичный гиперальдостеронизм может развиваться при поражении паренхимы почек (нефрит, диабетическая нефропатия и др.), поражении почечных сосудов (атеросклероз, сосудистые аномалии, экстравазальное сдавление), сердечной недостаточности, медикаментозном гиперальдостеронизме при приёме диуретиков, оральных контрацептивов.

Патофизиологический механизм повышения концентрации альдостерона при вторичном гиперальдостеронизме связан со снижением давления в афферентных артериолах клубочков поражённой почки. В результате уменьшения перфузии снижается фильтрационное давление в клубочковом аппарате почки. С целью его поддержания активируется биохимический каскад ренин-ангиотензиновой системы. Снижение давления в афферентных артериолах клубочков рефлекторно активизирует экскрецию фермента ренина юкстагломерулярным аппаратом. Воздействуя на ангиотензиноген, ренин отщепляет от него декапептид ангиотензин I. Последний, в свою очередь, под влиянием АПФ плазмы трансформируется ангиотензин II, обуславливающий повышение системного АД, тонуса эфферентной артериолы клубочка и секреции альдостерона клубочковой зоной коры надпочечников.

**Лабораторная диагностика** гиперальдостеронизма включает три основные задачи:

- Дифференциальная диагностика первичного и вторичного гиперальдостеронизма,
- Определение нозологической формы заболевания,
- Выяснение степени нарушений водно-электролитного баланса.

Гипокалиемия отмечается только в 50% случаев альдостером и 17% - при идиопатическом гиперальдостеронизме. Низкое содержание калия в крови, как

и высокую базальную концентрацию альдостерона в крови, нельзя считать патогномичными признаками первичного гиперальдостеронизма. Эти признаки не бывают постоянными и их не следует считать единственным критерием первичного гиперальдостеронизма.

Основу дифференциального диагноза первичного и вторичного гиперальдостеронизма составляет оценка уровня активности ренина плазмы (АРП) и концентрации альдостерона. Первичный гиперальдостеронизм характеризуется низким уровнем АРП при высоком уровне альдостерона; при вторичном гиперальдостеронизме отмечают высокий уровень обоих показателей.

Важны не столько абсолютные значения показателей концентрации альдостерона и активности ренина в крови, сколько их отношение.

Альдостерон-рениновое соотношение (АРС) – самый надежный и доступный метод скрининга ПГА.

Большое значение имеет подготовка к лабораторному исследованию. Перед проведением скрининга должны быть отменены препараты, действующие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему:

- Диуретики (в том числе спиронолактон, эплеренон, амилорид, триамтерен), продукты из корня солодки должны быть отменены за 4 недели до исследования;
- Бета-блокаторы, клонидин, метилдопа, ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, ингибиторы ренина, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, нестероидные противовоспалительные средства рекомендуется отменить за 2 недели до исследования. Тем не менее, в некоторых случаях, интерпретация альдостерон-ренинового соотношения возможна и без отмены данных препаратов.

Не влияют на уровень альдостерона и ренина и могут использоваться для коррекции АГ недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем),  $\alpha$ -адреноблокаторы, вазодилататоры прямого действия.

Необходимо иметь информацию о приеме оральных контрацептивов и заместительной гормональной терапии, так как эстроген-содержащие препараты могут понизить уровень прямой концентрации ренина (ПКР), что обусловит ложноположительный результат АРС. Рекомендуется не отменять оральные контрацептивы, но использовать определение уровня АРП, а не ПКР.

Условия забора крови:

- Провести коррекцию гипокалиемии, если она была выявлена ранее;
- Пациент перед исследованием не должен придерживаться бессолевой диеты;
- Забор в утренние часы, после пребывания пациента в вертикальном положении в течение 2 часов, после нахождения в сидячей позе около 5-15 минут;
- Осуществляется шприцевым способом (вакутейнером нежелательно)
- Избегать сжимания кулака;
- Набирать кровь не ранее, чем через 5 секунд после снятия турникета;

- Сепарация плазмы не менее 30 минут после забора.

Первичный гиперальдостеронизм можно считать подтверждённым, если отношение концентрации альдостерона (в нг/дл, а при определении концентрации в пмоль/л используют увеличивающий коэффициент 27,6) к активности ренина в крови (в нг/(мл/ч)) выше 50. Если это отношение варьирует в пределах 25–50, для диагностики заболевания необходимо провести функциональные и нагрузочные пробы.

Для подтверждения диагноза ПГА, кроме увеличенного значения АРС, обязательным является повышение уровня альдостерона более 15 нг/дл (416 пмоль/л). Некоторые исследователи считают, что необходимо избегать формального значения верхней границы нормы для альдостерона. Но в этом случае существует повышенная вероятность ложно положительного результата АРС при низком уровне ренина.

**Подтверждающее тестирование** считается обязательным для окончательного диагноза первичного гиперальдостеронизма. Исключением являются очевидные случаи ПГА со спонтанной гипокалиемией и плазменной концентрацией альдостерона более 20 нг/дл (550 пмоль/л) с АРП (или ПКР) ниже предела обнаружения для анализа. Подтверждающие тесты демонстрируют гиперпродукцию альдостерона в ответ на введение препаратов, которые обычно подавляют или ингибируют циркулирующий ангиотензин 2 и приводят в норме к снижению альдостерона. Тест подтверждает, что секреция альдостерона является автономной от ренин-ангиотензиновой системы.

Калий является ключевым регулятором секреции альдостерона и гипокалиемия, если она присутствует, должна быть скорректирована приемом таблетированных препаратов с медленным высвобождением хлорида калия перед подтверждающим тестированием, потому что гипокалиемия может привести к ложно отрицательному результату. Поскольку инфузия хлорида натрия во время тестирования может дополнительно снизить уровень калия в плазме, рекомендуется употребление хлорида калия даже у пациентов с низко-нормальным уровнем калия.

Вызванное стрессом повышение АКТГ стимулирует увеличение концентрации кортизола плазмы, что может помешать подавлению альдостерона и привести к ложно-положительному результату теста. Рекомендуется контролировать уровень кортизола в крови в течение подтверждающего тестирования.

В качестве подтверждающих тестов используются тесты с натриевой нагрузкой, с физиологическим раствором, супрессивный тест с флудрокортизоном, тест к каптоприлом. Применяется один из указанных тестов. Алгоритм диагностики ПГА представлен на рисунке 2.

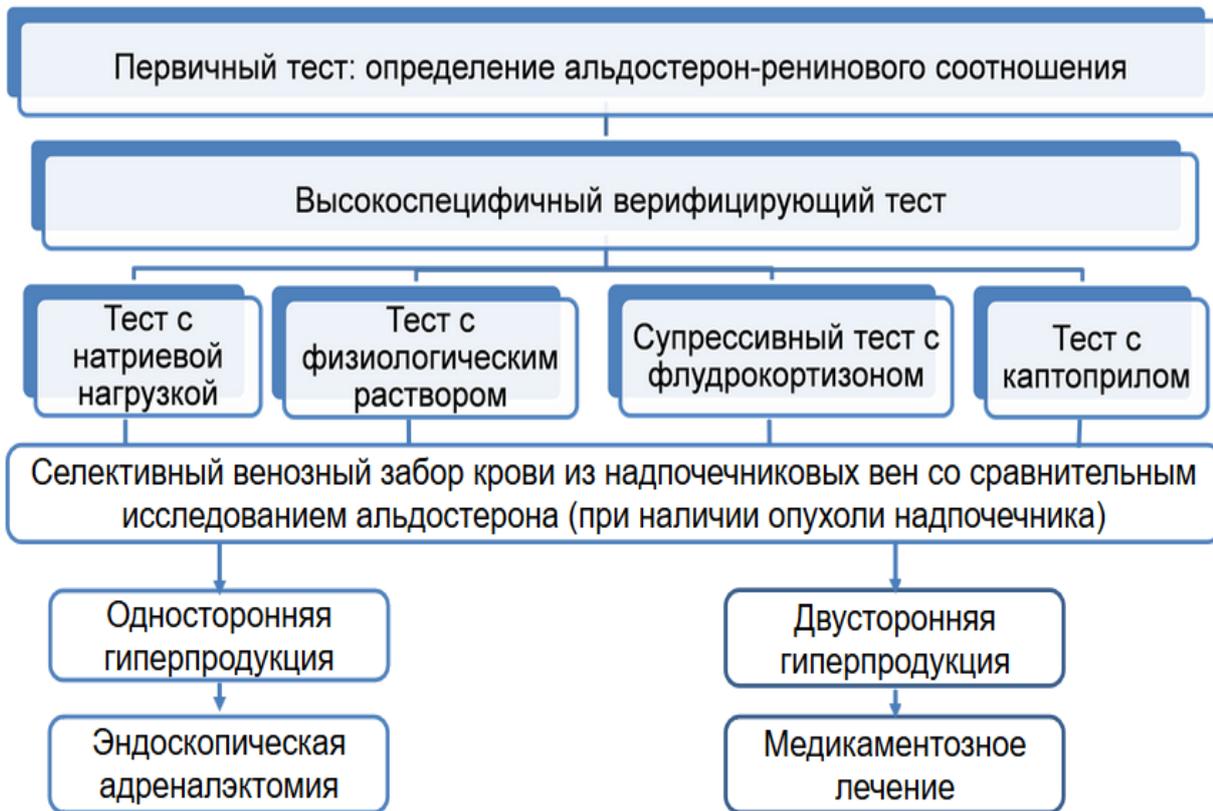


Рисунок 2. Алгоритм диагностики первичного гиперальдостеронизма.

*Тест с натриевой нагрузкой.* Пациенту рекомендуют увеличить потребление натрия  $>200$  ммоль ( $\sim 6$  г) в день в течение 3 дней, под контролем суточной экскреции натрия; осуществляется постоянный контроль нормокалиемии на фоне приема препаратов калия. Суточная экскреция альдостерона определяется с утра 3-его дня теста.

Диагноз ПГА высоковероятен при суточной экскреции альдостерона  $>12$  мг ( $>33,3$  нмоль) по данным клиники Мейо, и  $>14$  мг ( $38,8$  нмоль) по данным Кливлендской клиники. ПГА маловероятен при суточной экскреции альдостерона менее 10 мг или 27,7 нмоль (исключая сопутствующую ХПН, когда экскреция альдостерона снижена).

Тест противопоказан при тяжелых формах АГ, ХПН, сердечной недостаточности, аритмии или тяжелой гипокалиемии. Неудобен сбор суточной мочи. Диагностическая точность снижается из-за лабораторных проблем с радиоиммунологическим методом (18-оксо-глюкоронид альдостерона неустойчивый в кислой среде метаболит). В настоящее время доступна и наиболее предпочтительна HPLC-танDEMная масс-спектрометрия. При ХПН может не отмечаться повышенного выделения 18-оксоглюкоронида альдостерона.

*Тест с физиологическим раствором.* Рекомендуется лежачее положение за 1 час до начала утренней (с 8:00 - 9.30) 4-х часовой внутривенной инфузии 2

л 0.9% раствора хлорида натрия. Исследование крови на ренин, альдостерон, кортизол, калий проводится в базальной точке и через 4 часа. Проводится мониторинг АД, пульса во время теста. В норме альдостерон снижается.

Диагноз ПГА высоковероятен при альдостероне  $>10$  нг/дл. ПГА маловероятен при пост-инфузионном уровне альдостерона  $<5$  нг/дл. Серая зона между 5 и 10 нг/дл. Тест противопоказан при тяжелых формах АГ, ХПН, сердечной недостаточности, аритмии или тяжелой гипокалиемии.

*Супрессивный тест с флюдрокортизоном.* Флюдрокортизон назначается по 0,1 мг перорально каждые 6 часов в течение 4 дней; прием пролонгированных препаратов хлорида калия каждые 6 часов под контролем уровня калия 4 раза в день (целевое значение около 4.0 ммоль/л); медленная инфузия 30 ммоль хлорида натрия 3 раза в день. Без ограничения пищевой соли, для поддержания суточной натрийурии на уровне 3 ммоль на кг массы. На 4 день определяют утренний альдостерон и АРП в сидячем положении и кортизол в 7.00 и 10.00. Повышение альдостерона на 4 день  $> 6$  нг/дл подтверждает ПГА при АРП  $<1$  нг/мл/час и уровне кортизола не ниже, чем при заборе в 7 утра (для исключения влияния кортикотропина). Считается самым чувствительным тестом в отношении ПГА; безопасным в сравнении с нагрузочными натриевыми тестами; не зависит от влияния ренина на уровень альдостерона; необходимо учитывать влияние калиемии и кортикотропина.

*Тест с каптоприлом.* Пациенты получают 25-50 мг каптоприла перорально не ранее, чем через час после утреннего подъема. Забор крови на АРП, альдостерон и кортизол осуществляется перед приемом препарата и через 1-2 часа (все это время пациент сидит).

В норме каптоприл снижает уровень альдостерона более, чем на 30% от исходного. При ПГА альдостерон сохраняется повышенным при низкой АРП. При идиопатическом гиперальдостеронизме, в отличие от альдостеромы может отмечаться некоторое снижение альдостерона. Есть сообщения о существенном количестве ложно-отрицательных и сомнительных результатов.

Для дифференциальной диагностики вариантов первичного гиперальдостеронизм может применяться «маршевая» проба. Противопоказанием ее проведению является некомпенсированная гипокалиемия.

Перед проведением пробы необходимо отменить приём ингибиторов АПФ, антагонистов ангиотензина II, нестероидных противовоспалительных средств, диуретиков и  $\beta$ -адреноблокаторов за 2–4 нед, спиронолактона — за 6–8 нед. Поскольку гипокалиемия может быть причиной низкой секреции альдостерона, то при подтверждённой гипокалиемии (концентрация калия в крови менее 3,5 мэкв/л) следует предварительно восполнить дефицит калия (диета, содержащая 200 мэкв/сут калия в течение 5 дней или введение пациенту 60–120 мэкв/сут раствора калия хлорида) и повторно определить концентрацию альдостерона.

В 8.00 после ночного (как минимум в течение 3 ч) пребывания в горизонтальном положении у пациента берут кровь для определения концентрации альдостерона и АРП. Через 2–4 ч после вставания и нахождения пациента в вертикальном положении повторно берут кровь. Точность исследования повышается при одновременном определении концентрации свободного кортизола.

**Положительная проба.** При наличии альдостеромы концентрация АРП снижена исходно и не повышается после маршевой пробы. Что касается концентрации альдостерона, то после маршевой пробы его исходно повышенный уровень либо не изменяется (в 90% случаев), либо незначительно повышается (менее чем на 30% от исходных показателей), либо парадоксально снижается. Это указывает на то, что у больных с альдостеромой секреция ренина стойко подавлена, а концентрация альдостерона не зависит от реального положения тела.

**Отрицательная проба.** Для идиопатического гиперальдостеронизма, когда чувствительность альдостеронпродуцирующих клеток к ангиотензину II сохранена, характерна следующая картина: концентрация АРП исходно снижена, но увеличивается при проведении маршевой пробы. Исходно повышенная базальная концентрация альдостерона еще более увеличивается (>30%) в ответ на ортостатическую нагрузку.

У здоровых людей секреция ренина зависит от объема циркулирующей крови, степени растяжения афферентных артерий клубочкового аппарата нефрона и отношения концентраций калия и натрия. При проведении «маршевой» пробы у здоровых лиц с сохраненной функцией ренин-ангиотензиновой системы отмечают повышение исследуемых показателей. Это связано со снижением почечного кровотока в результате перераспределения объема циркулирующей жидкости, с уменьшением скорости клиренса альдостерона, повышением секреции альдостерона.

При проведении пробы у больных с ареактивностью к компонентам ренин-ангиотензиновой системы обнаруживают «парадоксальное» снижение концентрации альдостерона в крови после ходьбы. У больных с идиопатическим гиперальдостеронизмом и низкорениновой формой АГ (чувствительность к ангиотензину II при этих вариантах первичного гиперальдостеронизма сохранена) этот показатель возрастает, коррелируя с показателями активности ренина в крови. У части больных с альдостеромой отмечают повышение концентрации альдостерона после «маршевой» пробы при так называемых ангиотензин II-чувствительных альдостеромах (около 20% всех альдостером). Таким образом, с помощью «маршевой пробы» не всегда можно провести дифференциальную диагностику между формами АГ, протекающими с низкой активностью ренина в крови.

**Инструментальная диагностика.** Размер альдостером обычно варьирует в диапазоне 1–2 см. Чувствительность современного УЗИ достигает 96%. Высокая чувствительность (до 99%) характерна для КТ (спиральная КТ,

мультиспиральная КТ с трёхмерной реконструкцией, КТ с контрастированием) и МРТ. Определение морфологической структуры опухоли при УЗИ, КТ и МРТ не проводят, поэтому специфичность данных методов исследования в выявлении альдостеромы не указывают.

Существуют определенные трудности при диагностике ПГА по данным КТ. Небольшие альдостеромы могут быть интерпретированы, как идиопатический гиперальдостеронизм при двустороннем или множественном характере узлового поражения надпочечников или не быть выявлены за счет малого размера. «Очевидные» надпочечниковые микроаденомы фактически могут оказаться участками очаговой гиперплазии - диагностическая ошибка в этом случае приводит к необоснованному выполнению односторонней адреналэктомии. Односторонние гормонально-неактивные макроаденомы надпочечника достаточно типичны для возрастных пациентов старше 40 лет и при КТ не отличаются от альдостеромы. Односторонняя надпочечниковая гиперплазия может выявляться на КТ в виде увеличения надпочечника в размерах или полностью соответствовать рентгенологической картине нормальных надпочечников.

Если для терапии ПГА рассматривается хирургическое лечение, то для подтверждения односторонней гиперпродукции альдостерона рекомендовано проведение селективного венозного забора крови в рамках учреждения, имеющего опыт проведения и оценки результатов данного исследования.

Катетеризация надпочечниковых вен с проведением селективного венозного забора крови является наиболее точным методом оценки функциональной активности надпочечников. Только с помощью данного метода исследования возможна дифференциальная диагностика между идиопатическим гиперальдостеронизмом, проявляющимся макроаденоматозом, гормонально-неактивной опухолью в сочетании с идиопатическим гиперальдостеронизмом и альдостеромой. При проведении сравнительного селективного венозного забора крови необходим контроль точности расположения катетера во время процедуры, который осуществляют с помощью одновременного определения содержания кортизола и альдостерона в одних и тех же пробах крови. В крови, собранной непосредственно в надпочечниковой вене, концентрация свободного кортизола выше соответствующего показателя в нижней полой вене приблизительно в 10 раз. Если концентрация кортизола в «селективной» пробе незначительно выше, чем в крови, собранной в нижней полой вене, то селективная катетеризация надпочечниковой вены произведена не была и интерпретировать данные о сравнительном содержании альдостерона из разных надпочечниковых вен нельзя.

При обнаружении большей концентрации альдостерона со стороны опухолевого поражения наиболее вероятно альдостерома, а при одинаковом содержании альдостерона — идиопатический гиперальдостеронизм или гормонально-неактивная опухоль надпочечника. Диагностически значимым для

односторонней продукции альдостерона считается индекс латерализации 4:1 между стороной с повышенной секрецией и низким уровнем секреции. Индекс латерализации меньше, чем 3:1, свидетельствует о двусторонней причине гиперсекреции альдостерона.

Глюкокортикоид-зависимый гиперальдостеронизм наследуется по аутосомно-доминантному типу и обуславливает менее 1% случаев ПГА. Возникает вследствие неравновесного кроссинговера между генами CYP11B1 (кодирует 11 $\beta$ -гидроксилазу) и CYP11B2 (кодирует 18-гидроксилазу), в результате синтез альдостерона происходит в пучковой зоне под регуляторным влиянием АКТГ. Дебют глюкокортикоид-зависимого гиперальдостеронизма variabelен и представлен либо нормальным уровнем альдостерона и подавленным уровнем ренина, либо ранним проявлением АГ, резистентной к антигипертензивному лечению.

Генетическое тестирование на глюкокортикоид-зависимый гиперальдостеронизм выполняется больным с ПГА, у которых отягощен семейный анамнез в отношении ПГА, острого нарушения мозгового кровообращения в молодом возрасте, дебюта АГ в молодом возрасте (например, младше 20 лет). Может применяться также супрессивный тест с дексаметазоном: измеряют содержание альдостерона в суточной моче и кортизола в сыворотке или суточной моче до и через 48 ч после приема 2 мг дексаметазона (секреция альдостерона полностью подавляется, а секреция кортизола не изменяется).

*Лечение ПГА.* Нозологическая форма ПГА определяет вариант лечения: хирургическое или медикаментозное. Для пациентов с односторонним ПГА может быть рекомендована адреналэктомия, которая способствует ремиссии или клиническому улучшению течения артериальной гипертензии и купированию избыточной секреции альдостерона. Оптимальным вариантом хирургического лечения является эндоскопическая адреналэктомия. Нормализация АД (примерно у 60% больных) или улучшение течения АГ (легко поддается консервативной терапии) наблюдается через 1-6 месяцев после односторонней адреналэктомии. Успешный биохимический результат (коррекция гипокалиемии и нормализация АРС) достигается у 94% пациентов.

Пациентов с идиопатическим гиперальдостеронизмом, а также при отказе от операции или невозможности хирургического лечения, можно эффективно лечить антагонистами минералокортикоидов. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон, эплеренон) снижают АД и обеспечивают независимую от АГ органную защиту от избытка минералокортикоидов.

Спиронолактон является конкурентным антагонистом альдостерона к минералокортикоидному рецептору. Он неселективный и проявляет также антагонистическую активность к рецептору андрогенов и активность агониста к рецептору прогестерона. При двусторонней гиперплазии надпочечников рекомендуется начальная доза спиронолактона 12,5-25 мг однократно,

ежедневно. Эффективная доза титруется постепенно до максимальной дозы 100 мг в день. Неселективное действие спиронолактона может вызвать связанные с ним неблагоприятные эффекты, включая гинекомастию, эректильную дисфункцию и нарушения менструального цикла. Частота гинекомастии увеличивается от 6,9% при дозе менее 50 мг в день до 52% при дозе более 150 мг в сутки.

Эплеренон представляет собой селективный антагонист минералокортикоидных рецепторов, что снижает частоту побочных эффектов. Лечение следует начинать с дозы 25 мг 2 раза в сутки с учетом концентрации калия в сыворотке крови. После временного прекращения приема препарата в случае повышения концентрации калия в сыворотке до или более 6 ммоль/л терапию препаратом можно возобновить в дозе 25 мг через день, когда концентрация калия составит менее 5 ммоль/л.

Лечение глюкокортикоид-зависимого гиперальдостеронизма проводится глюкокортикоидами с целью частичной супрессии кортикотропина. Рекомендуется минимальная титрованная доза глюкокортикоидов, которая нормализует АД и уровень калия крови. Начальная доза дексаметазона для взрослых 0,125- 0,25 мг ежедневно, преднизолон 2,5-5 мг ежедневно.

## 2.2. Гиперкортицизм

Синдром гиперкортицизма — множество специфических симптомов, развивающихся вследствие воздействия на организм больших доз гормонов коры надпочечников (в первую очередь глюкокортикоидов).

Классификация гиперкортицизма:

### 1. Эндогенный гиперкортицизм

#### 1.1. АКТГ-зависимый гиперкортицизм

##### 1.1.1. Болезнь Иценко–Кушинга

##### 1.1.2. АКТГ-эктопированный синдром

#### 1.2. АКТГ-независимый гиперкортицизм

##### 1.2.1. Кортикостерома (кортикобластома)

##### 1.2.2. Макронодулярная гиперплазия коры надпочечников

##### 1.2.3. Микронодулярная гиперплазия коры надпочечников (синдром Карней)

1.2.4. Пре-Кушинг — «неполный» или «скрытый» синдром гиперкортицизма при «неактивных» опухолях надпочечника (у пациента не выражена клиническая манифестация гиперкортицизма, но имеется полная автономность секреции кортизола опухолью)

### 2. Экзогенный (медикаментозный или ятрогенный) гиперкортицизм

3. **Функциональный** гиперкортицизм. Развитие клинических симптомов гиперкортицизма на фоне адекватной работы коры надпочечников (при ожирении, метаболическом синдроме, алкоголизме, заболеваниях печени, почек, депрессии, беременности)

4. Циклический синдром Кушинга – редкий вариант эндогенного гиперкортицизма разной этиологии, который характеризуется неоднократными эпизодами повышения уровня кортизола, чередующимися с периодами нормальной его секреции.

Распространённость эндогенного гиперкортицизма составляет от 6 до 39 случаев на 1 млн человек, ежегодно выявляют 1–2 новых случая на 1 млн. У 80% пациентов причиной заболевания служит гиперсекреция АКТГ, у 20% больных гиперкортицизм АКТГ-независимый.

Среди больных с АКТГ-зависимым гиперкортицизмом в 80–85% случаев причиной гиперсекреции АКТГ служит опухоль или гиперплазия гипофиза, в 15–20% — опухоль из клеток APUD-системы, продуцирующих АКТГ и/или кортиколиберин. Среди больных с АКТГ-независимым гиперкортицизмом в подавляющем большинстве случаев (98–99%) причиной заболевания служит новообразование коры надпочечника (кортикостерома или, реже, кортикобластома). В остальных случаях (1–2%) обнаруживают макронодулярную или микронодулярную гиперплазию надпочечников.

Эндогенный гиперкортицизм выявляют у лиц с АГ в 0,5% случаев.

Распространённость экзогенного (медикаментозного) гиперкортицизма определить сложно, так как она зависит от частоты назначения глюкокортикоидов по поводу аллергических, ревматологических и других заболеваний. Однако считают, что экзогенный гиперкортицизм встречается в 6–8 раз чаще, чем эндогенный.

Болезнь Иценко-Кушинга (БИК) – заболевание, сопровождающееся появлением множества специфических симптомов и развивающееся вследствие повышенной продукции гормонов коры надпочечников, что обусловлено избыточной секрецией АКТГ клетками гиперплазированной или опухолевой ткани гипофиза.

Чаще заболевают женщины в возрасте 25–40 лет. Соотношение заболеваемости женщин и мужчин — от 3:1 до 8:1.

Наиболее часто (в 80–85% случаев) причиной гиперкортицизма центрального происхождения служит продуцирующая АКТГ опухоль гипофиза (кортикотропинома). В подавляющем большинстве случаев такие опухоли носят доброкачественный характер, описано всего 20 случаев АКТГ-секретирующих карцином гипофиза. Соотношение частот, с которыми диагностируют микро- и макроаденомы, составляет 4:1. В некоторых случаях размеры кортикотропиномы могут быть <2 мм, когда опухоль не визуализируется при МРТ, однако её наличие подтверждают при гистологическом послеоперационном исследовании. В 10–15% случаев у больных с АКТГ-зависимым гиперкортицизмом опухоль не обнаруживают, а по данным гистологического исследования удалённой ткани гипофиза выявляют гиперплазию кортикотрофов.

Суточные изменения концентрации кортизола в крови в норме представляют собой кривую с резкими подъемами и падениями. Максимальные

по амплитуде импульсы секреции отмечаются утром, а минимальные – вечером или ночью. Продукция АКТГ гипофизом также меняется в течение суток. Выделяется 4 секреторные фазы:

- Фаза минимальной секреторной активности – 4 часа до сна и первые 2 часа сна,
- Ночная фаза – 3-5 часов сна,
- Фаза основной секреции – 2 часа до и 2 часа после пробуждения,
- Фаза периодической активности – остальное время бодрствования.

При болезни Иценко–Кушинга нарушен нормальный циркадный ритм секреции АКТГ. Частота эпизодов (пиков) секреции АКТГ сохранена, однако повышена их амплитуда и длительность. Отсутствует чёткая синхронизация секреторной динамической активности АКТГ и кортизола, секреция АКТГ не контролируется гипоталамусом и не подавляется высокими концентрациями периферических глюкокортикоидов по принципу отрицательной обратной связи. Высокие концентрации АКТГ (изолированно или вместе с другими ростовыми факторами) воздействуют на клетки коры надпочечников, вызывая их гиперплазию и гиперсекрецию глюкокортикоидов. Вследствие этого утрачивается и нормальный ритм секреции глюкокортикоидов.

Содержание АКТГ и кортизола в плазме крови в утренние часы может быть в пределах физиологической нормы, однако концентрация этих гормонов вечером всегда повышена. Вследствие избыточной продукции кортизола повышается суммарная суточная экскреция свободного кортизола с мочой. Хроническая гиперкортизолемиа подавляет секрецию кортиколиберина гипоталамусом и ингибирует продукцию АКТГ нормальными кортикотрофами, что приводит к их атрофии.

АКТГ-эктопированный синдром – опухоль различной локализации из клеток APUD-системы, избыточно продуцирующая кортиколиберин и/или АКТГ: чаще всего — мелкоклеточный рак лёгких, возможно — карциноид бронхов, опухоли из клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, медуллярный рак щитовидной железы.

Кортикостерома - гормонально-активная опухоль из клеток коры надпочечника (преимущественно пучковой зоны), продуцирующая глюкокортикоиды в избыточном количестве, что приводит к эндогенному гиперкортицизму. Адренкортикальные опухоли могут быть доброкачественными (90%) или злокачественными — кортикобластома или адренкортикальный рак (10%).

Основные эффекты избытка глюкокортикоидов:

со стороны **сердечно-сосудистой** и **мочевыделительной** систем —

- повышенная активация ренина в почках,
- гиперстимуляция синтеза ангиотензина в печени,
- излишняя задержка воды и натрия, избыточная потеря калия, поражение почечных канальцев,

- диастолическая АГ, изменение сосудистой реактивности и повышение сосудистого тонуса, потенцирование глюкокортикоидами прессорного эффекта катехоламинов и других биогенных аминов;  
со стороны **нервной и гипоталамо-гипофизарной** систем — вегетативная дистония, подавление секреции гонадотропных гормонов, гормона роста, ТТГ, атрофия головного мозга;
- со стороны **обмена белков и состояния соединительной ткани** — усиленный катаболизм белков, распад коллагеновых волокон;
- со стороны **жирового и углеводного обмена** — инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, гиперглюкагонемия, повышенное накопление гликогена в печени, усиление липолиза, увеличение висцеральной жировой ткани, повышение содержания общего холестерина и триглицеридов, снижение содержания ЛПНП;
- со стороны **костной системы и минерального обмена** — подавление костеобразования, усиление костной резорбции, деградация костного матрикса (уменьшение содержания органических веществ — коллагена и мукополисахаридов), избыточное выведение кальция с мочой, торможение процессов гидроксилирования кальциферола, снижение концентрации активных метаболитов витамина D в крови, снижение абсорбции кальция в кишечнике, подавление продукции остеокальцина;
- со стороны **иммунной системы и крови**: нейтрофилёз, лимфоцитопения, тромбоцитоз, иммуносупрессия.

**Клиническая картина** заболевания является результатом длительной хронической гиперкортизолемии и характеризуется полиорганным поражением.

Жалобы больных с гиперкортицизмом:

- Изменение внешнего вида, прибавка массы тела при неравномерном распределении жира,
- Изменения кожи (стрии, синяки),
- Повышение АД,
- Сухость во рту, жажда, учащенное мочеиспускание,
- Избыточный рост волос на лице и теле у женщин,
- Ослабление половой функции (аменорея у женщин, снижение потенции у мужчин),
- Боли в спине и нижних конечностях, снижение роста,
- Общая и мышечная слабость, особенно в ногах,
- Головная боль, снижение памяти и настроения, депрессия.

Центральное «кушингоидное» ожирение является одним из типичных проявлений, наблюдается в 79–97% случаев гиперкортицизма. Характерно перераспределение жировой клетчатки с максимальным отложением на лице, груди, спине, животе при относительно худых руках и ногах. Отмечается лунообразное лицо, гиперемия щек – «матронизм». Наблюдаются жировые подушечки над ключицами и в области верхних грудных позвонков

(«климактерический» горбик), сглаженность и атрофия ягодичных мышц. Эти особенности объясняются неодинаковой чувствительностью жировой ткани разных частей тела к влиянию ГКС.

Изменения со стороны кожных покровов:

- Багрово-цианотичная окраска на лице, шее, верхней части груди;
- Мраморный или сетчатый сосудистый рисунок кожи;
- Усиление пигментации кожных покровов, особенно в местах трения (шея, подмышечные впадины), симптом «грязных локтей». Пигментация обусловлена избыточным отложением меланина в коже вследствие избыточной продукции АКТГ и меланоцитостимулирующего гормона и наиболее характерна для пациентов с БИК и АКТГ-эктопированным синдромом;
- Кожа сухая, истончена;
- Нередко множественные экхимозы и кровоизлияния, которые возникают без видимых причин;
- Поверхностные повреждения кожных покровов долго не заживают, нередко нагнаиваются с образованием трофических язв;
- На коже спины, груди появляются гнойничковые высыпания (акне). Имеется склонность к фурункулезу, грибковым поражениям кожи и ногтей.
- Полосы растяжения (стрии) выявляются у 77% пациентов на передней брюшной стенке, бедрах, груди, в подмышечных областях. Стрии багровые, цианотичные, широкие.
- Гипертрихоз на лице (усы, борода, бакенбарды), груди, конечностях. Волосы на голове часто выпадают, облысение у женщин идет по мужскому типу.

Некоторые особенности внешнего вида пациента с гиперкортицизмом представлены на рисунке 3.



Рисунок 3. Внешний вид пациента с синдромом Кушинга.

Артериальная гипертензия отмечается у 75-90% пациентов с гиперкортицизмом. В большинстве случаев АГ бывает стойкой, со значительным повышением как систолического, так и диастолического АД. Часто жалобы на ноющие и давящие боли в области сердца, сердцебиение, одышку при незначительной физической нагрузке, отеки голеней. Развивается электролитно-стероидная кардиопатия. Причинами смерти у больных с нелеченным гиперкортицизмом являются застойная сердечная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии и сосудов головного мозга (частота тромбоэмболии легочной артерии в 4 раза выше, чем в популяции).

Характерна стероидная миопатия. Развиваются атрофические процессы в мышцах проксимальных отделов конечностей (83%) – выраженная мышечная слабость. Особенно затруднено вставание.

Нарушения углеводного обмена выявляются 92% случаев. С увеличением длительности заболевания и возрастом нарастает частота нарушения толерантности к глюкозе. «Стероидный диабет» диагностируется в 15-20%. Ликвидация гиперкортицизма не всегда сопровождается нормализацией углеводного обмена.

В результате вторичного иммунодефицита нередко развиваются воспалительные и инфекционные процессы, наиболее часто со стороны кожи и мочевыводящих путей: пиодермия, хронический пиелонефрит, воспалительные процессы органов малого таза, длительно не заживающие раны. Отмечается лимфопения с уменьшением абсолютного числа Т- и В-лимфоцитов, низкая фагоцитарная активность нейтрофилов.

Мочекаменная болезнь (20-30%) часто протекает латентно, проявляясь микрогематурией и обнаруженными конкрементами во время проведения УЗИ почек. Камни состоят в основном из фосфатов и уратов. Нефролитиаз может осложняться пиелонефритом.

Часто имеются нарушения со стороны половой системы: у мужчин снижение полового влечения (85%), эректильная дисфункция (35%), расстройства эякуляции (35%), нарушения сперматогенеза (50-60%); у женщин нарушение менструальной функции (86%): опсо- или олигоменорея, которая часто переходит в аменорею, бесплодие, ановуляция. В случае наступления беременности нередко выкидыши, мертворождения.

Стероидный остеопороз выявляется в 90-95% случаев. Наиболее выражены изменения в грудном и поясничном отделах позвоночника, сопровождающиеся снижением высоты тел позвонков и компрессионными переломами. Позвонки приобретают клиновидную форму, деформируются по типу «рыбьих позвонков», что приводит к кифотической деформации грудного отдела позвоночника и уменьшению роста больных на несколько сантиметров. Переломы часто сопровождаются сильными болями, иногда симптомами сдавления корешков спинного мозга.

Возможны нарушения со стороны психической сферы: повышенная утомляемость, вялость, нарастающее безразличие, расстройство сна, снижение памяти; сочетание депрессивных симптомов с нестойкими параноидными расстройствами.

Тяжесть клинических проявлений гиперкортицизма и их особенности зависят от выраженности и длительности гиперсекреции кортизола, наличия или отсутствия гиперандрогемии, причины гиперкортицизма. Выраженная гиперпигментация кожных покровов характерна, в первую очередь, для АКТГ-эктопированного синдрома и не характерна для опухолей надпочечников. Симптомы избытка андрогенов (гирсутизм, акне) характерны для кортикобластомы, в то время как доброкачественные кортикостеромы секретируют преимущественно глюкокортикоиды. Кортикобластома или АКТГ-эктопированный синдром могут сопровождаться характерной для опухолевого процесса симптоматикой, маскирующей проявления гиперкортицизма: например, потеря массы тела вместо ожирения.

Исключение гиперкортицизма особенно оправдано в следующих случаях:

- совокупность нескольких симптомов, характерных для гиперкортизолемии,
- сочетание АГ и остеопороза у пациента молодого возраста,
- сочетание матронизма, проксимальной мышечной слабости и широких стрий,
- неконтролируемые нарушения углеводного обмена,
- сочетание центрального типа ожирения, АГ и депрессии.

При осмотре пациента проводится дифференциальная диагностика между БИК и функциональным гиперкортицизмом. При функциональном гиперкортицизме (ожирение, метаболический синдром) стрии белого или розового цвета, кожа не истончена, нет атрофии мышц. Ожирение равномерное и отсутствует перераспределение подкожной жировой клетчатки. Но при легкой форме БИК эти заболевания клинически не всегда различимы и необходимо проведение гормональных исследований.

#### ***Лабораторная диагностика.***

Для исключения или подтверждения наличия гиперкортицизма оправдано проведение как минимум **двух тестов первой линии**: определение кортизола в слюне, собранной в 23:00; кортизола в сыворотке крови, взятой утром после приема 1 мг дексаметазона накануне в 23:00.

Если два теста свидетельствуют о наличии эндогенного гиперкортицизма пациентам показано направление в специализированное учреждение, поиск новообразования. При дискордантном результате двух первых тестов показано проведение дополнительных исследований (кортизол в суточной моче, определение кортизола в крови вечером). Если оба теста отрицательны, диагноз может быть исключен или пациент может наблюдаться в динамике в случае подозрения на циклическое течение заболевания (рисунок 4).

При оценке клинической значимости уровня кортизола надо помнить, что он является стрессорным гормоном. Такие состояния как острое заболевание, травма, хирургическое вмешательство, депрессия, алкоголизм, страх, голодание сопровождаются повышением уровня кортизола.

Среди пациентов с БИК в утренние часы с одинаковой частотой встречается как нормальный, так и повышенный уровень кортизола. Однако в подавляющем большинстве случаев БИК характеризуется повышением уровня кортизола и АКТГ поздним вечером и в первую половину ночи (23 ч).

Динамика уровня кортизола в слюне повторяет динамику его содержания в крови. Концентрация кортизола в слюне в 10 раз ниже, чем в крови. Метод определения кортизола в слюне позволяет определять наиболее информативный свободный гормон (кортизол, связанный с транскортином, не проникает через барьер слюнной железы). У здоровых людей утренние показатели кортизола в слюне варьируют в пределах 7-26 нмоль/л. Для диагностики гиперкортицизма по вечернему уровню кортизола в слюне предлагается граница раздела 9,4 нмоль/л, то есть при эндогенном гиперкортицизме кортизол слюны в 23 ч обычно выше 9,4 нмоль/л.

Ночной тест с дексаметазоном (малая дексаметазоновая проба): дексаметазон в дозе 1 мг внутрь дают больному в 23-24 ч, а определение кортизола проводится в плазме крови утром в день приема препарата и на следующее утро. У здоровых пациентов и при состояниях, не сопровождающихся эндогенным гиперкортицизмом, после назначения дексаметазона (центрального блокатора секреции АКТГ) содержание кортизола в крови снижается до  $\leq 50$  нмоль/л (положительная проба). При болезни (синдроме) Кушинга достоверного снижения содержания кортизола в крови и/или моче не происходит (отрицательная проба).

Подавление секреции кортизола, как у здоровых людей, регистрируется не более чем у 2% больных БИК. Но примерно у 13% больных с ожирением не происходит подавление секреции кортизола. Ложные результаты могут быть у больных нервной анорексией, алкоголизмом, хронической почечной недостаточностью, депрессией, при беременности, приеме контрацептивов. Во всех этих случаях использование теста не рекомендуется. Проявлению ингибирующего действия дексаметазона препятствует ряд препаратов: барбитураты, фенитоин, противосудорожные средства, поскольку они значительно ускоряют процесс метаболизма дексаметазона.

Другой вариант малого теста с дексаметазоном: определяется величина исходной суточной экскреции кортизола, затем пациент получает дексаметазон в дозе 0,5 мг каждые 6 ч в течение 2 дней со сбором суточной мочи за каждые сутки. У здоровых людей происходит снижение продукции кортизола в крови или суточной моче до 66% и выше (при норме 230-650 нмоль/л в сыворотке крови утром уровень кортизола снижается до 30-140 нмоль/л). При проведении пробы с определением содержания кортизола в моче снижение экскреции свободного кортизола менее 55 нмоль/сут исключает гиперкортицизм. У

пациентов с БИК и синдромом Кушинга секреция АКТГ и кортизола не подавляется. Этот вариант дексаметазонового теста имеет высокую специфичность (100%), чувствительность (92%).

Однократное обнаружение повышенного, а иногда и нормального уровня экскреции кортизола в суточной моче еще не равнозначно установлению или исключению БИК. У пациентов с псевдо-Кушингом (функциональным гиперкортицизмом) скорость секреции кортизола в некоторых случаях может быть умеренно повышена, но ритм секреции кортизола у них не нарушен, а малая дексаметазоновая проба – чаще положительная.

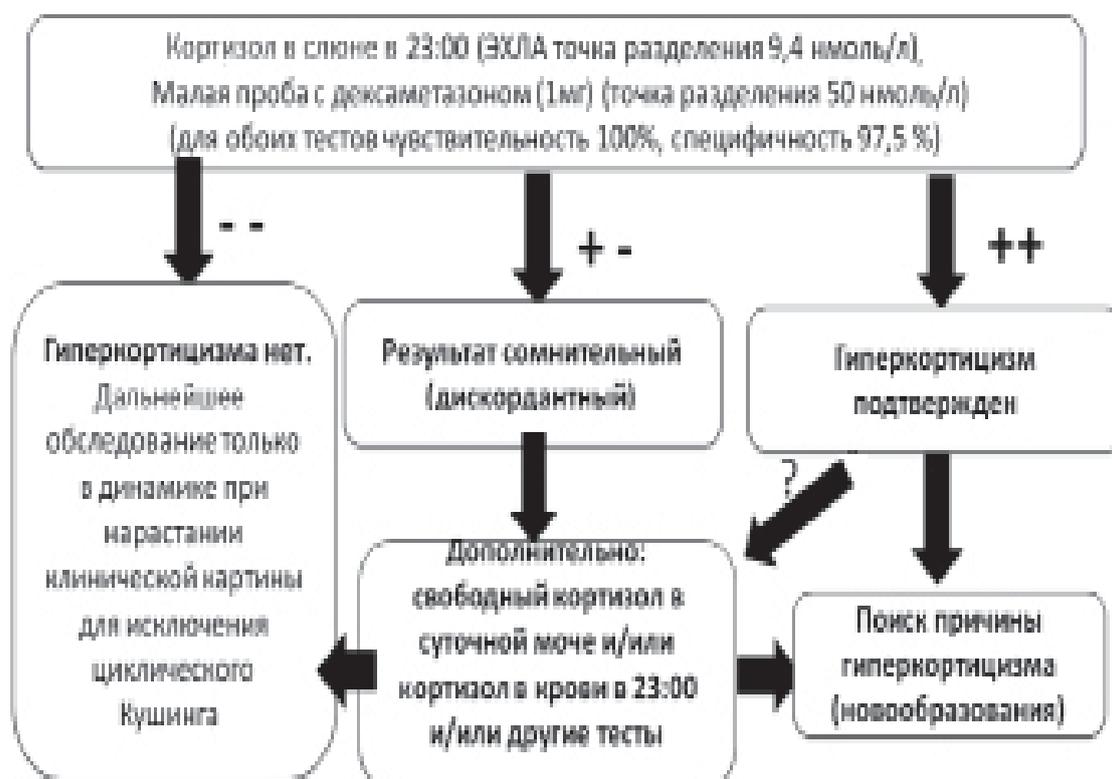


Рисунок 4. Алгоритм диагностики эндогенного гиперкортицизма среди пациентов с ожирением или избыточной массой тела.

Ночной тест с 1 мг дексаметазона и малый дексаметазоновый тест помогают диагностировать гиперкортицизм, но не позволяют определить этиологию заболевания.

Для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого и АКТГ-независимого гиперкортицизма проводятся:

- исследование содержания АКТГ в утренние и ночные часы,
- большой дексаметазоновый тест.

АКТГ, так же как и кортизол, секретируется периодически. В утренние часы (8.00-9.00) – максимальная секреция гормона, в вечернее время (23.00-24.00) секреция АКТГ снижается. У большинства пациентов с БИК отмечено

увеличение уровня АКТГ в плазме крови в утренние часы (60-100 пг/мл). Реже уровень АКТГ может находиться в пределах нормальных значений (разброс индивидуальных показателей в утреннее время). Наиболее важным является определение АКТГ в ночное время (23.00), когда у здоровых этот показатель минимален, а при БИК повышен, ритма секреции нет. При АКТГ-эктопированном синдроме утренний уровень АКТГ у большинства значительно выше нормальных значений (100-200 пг/мл и более) и уровня у пациентов с БИК, иногда более чем в 2,5-3 раза.

При гиперкортицизме надпочечникового генеза уровень АКТГ снижен, ритмическая секреция, как правило, отсутствует. Значение АКТГ менее 10 пг/мл в утренние часы является показанием для проведения компьютерной томографии (МСКТ) надпочечников.

При лабораторном подтверждении эндогенного гиперкортицизма и уровне АКТГ в утренние часы более или равном 10 пг/мл необходимо выполнение МРТ головного мозга на аппарате с мощностью 1,0-3,0 Тесла в условиях обязательного контрастирования парамагнетиками при отсутствии визуализации без контрастного усиления. При наличии аденомы гипофиза размером 6 мм и более целесообразно устанавливать диагноз болезнь Иценко-Кушинга. При отсутствии визуализации аденомы гипофиза или при выявлении аденомы гипофиза менее 6 мм (наиболее частый размер гормонально-неактивных инсиденталом) показано проведение большой пробы с дексаметазоном и других исследований для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма.

Наиболее распространенный вариант большой пробы с дексаметазоном проводится в течение 2 суток со сбором суточной мочи. Дексаметазон в дозе 2 мг назначают каждые 6 ч в течение 2 суток. Лучше проводить в условиях клиники. Как правило, при БИК экскреция кортизола уменьшается более чем на 50-60% от исходного уровня (положительная проба). В случае АКТГ-эктопированного синдрома или опухоли надпочечников, продуцирующей кортизол, ингибирующий эффект отсутствует.

Около 20% пациентов с БИК не отвечают достаточно выраженной супрессией даже на большие дозы дексаметазона. Если подозрение на гипофизарную природу заболевания сохраняется, то целесообразно продолжить проведение пробы с 2 мг дексаметазона через каждые 6 ч на 3 и 4 сутки, что приводит к ингибированию секреции кортизола до уровня менее 20 мкг/сут.

В настоящее время широко используется ночной тест с 8 мг дексаметазона, техника проведения такая же, как с 1 мг. Интерпретация результатов аналогична большому тесту с дексаметазоном.

При АКТГ-эктопическом синдроме у 22-40% пациентов наблюдается снижение уровня кортизола в крови и моче в ответ на большие дозы дексаметазона. При сомнительных результатах большой пробы с дексаметазоном рекомендуется проводить пробу с кортикотропин-рилизинг гормоном (КРГ) или десмопрессином.

Проба с КРГ: внутривенно вводят 100 мкг кортиколиберина и определяют уровень АКТГ с 15-минутными интервалами в течение 2 часов. Проба может считаться положительной, если уровень АКТГ увеличивается на 35% и более от исходного через 15-30 мин после введения препарата, а содержание кортизола к этому времени увеличивается на 20%. При БИК у 91% больных определяется положительная проба. При получении отрицательной пробы нужно исключить у пациента АКТГ-эктопический синдром

Проба с десмопрессином. Вазопрессин и его агонист десмопрессин способны стимулировать выброс АКТГ. Пробу проводят утром натощак. Отбор крови производится через 15, 30, 60, 90 и 120 мин после внутривенного введения десмопрессина, в образцах проводят определение содержания АКТГ и кортизола

Повышение АКТГ регистрируется на 15-30 мин, а повышение кортизола – на 30-45 мин. Для БИК характерно значительное повышение АКТГ (в 5-10 раз), при АКТГ-эктопированном синдроме – не более чем в 1,5-2 раза.

Для дифференциальной диагностики БИК и АКТГ-эктопического синдрома наиболее информативно проведение пробы с КРГ или десмопрессином с определением АКТГ при селективном заборе крови из нижних каменистых синусов в сравнении с данными по периферической крови и расчетом градиента как в базальных условиях, так и на фоне стимуляции. Схема катетеризации нижних каменистых синусов представлена на рисунке 5.

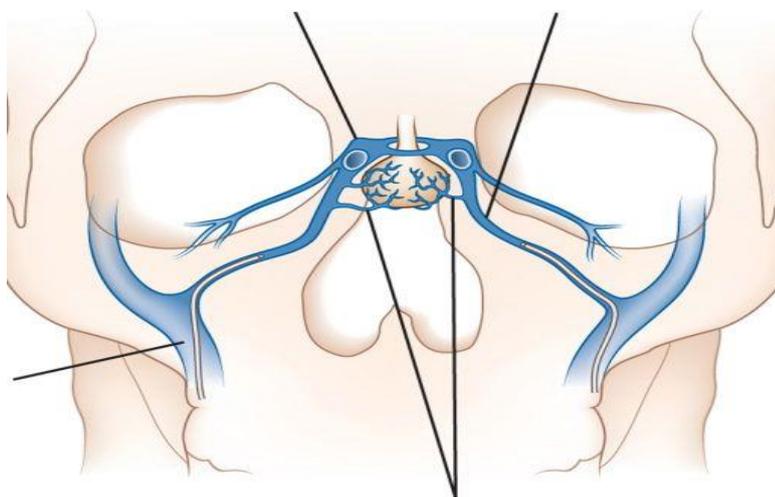


Рисунок 5. Схема катетеризации нижних каменистых синусов.

Селективный забор крови из нижних каменистых синусов на фоне стимуляционного агента для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого ЭГ может проводиться в высокоспециализированном учреждении по следующим показаниям:

- 1) отсутствие визуализации аденомы гипофиза на МРТ,
- 2) размер аденомы гипофиза менее 6 мм в сочетании с отрицательной большой дексаметазоновой пробой и/или уровнем АКТГ в вечернее время более 110 пг/мл,

3) в случае неэффективности первой операции на гипофизе, сомнительном диагнозе и недоступности гистологического материала для иммуногистохимического исследования.

Одна из наиболее частых причин ложноотрицательных результатов селективного забора крови из нижних каменистых синусов – неверная установка катетера в ходе забора крови. Для контроля положения катетера было предложено наряду с АКТГ исследовать содержание других гормонов гипофиза. Пролактин секретируется передней долей гипофиза в наиболее высоких концентрациях по сравнению с другими гормонами. Кроме того, расположение нормальных лактотрофов в гипофизе достаточно удалено от кортикотрофов и эти клетки чрезвычайно редко вовлекаются в патологический процесс, связанный с ростом аденомы. Современные исследования в основном ориентированы именно на градиент пролактина как маркер успешной катетеризации нижних каменистых синусов.

Для уточнения состояния и выявления метаболических нарушений проводятся следующие лабораторные исследования:

- клинический анализ крови,
- клинический анализ мочи,
- биохимический анализ крови (содержание калия, натрия, ионизированного кальция, фосфора, щёлочной фосфатазы, креатинина, мочевины, общего белка, печёночных ферментов),
- определение гликемии натощак и тест на толерантность к глюкозе,
- исследование липидного профиля (концентрация триглицеридов, общего холестерина, ЛПВП и ЛПНП),
- оценка коагулограммы,
- определение концентрации в сыворотке крови ТТГ, свободного тироксина (Т4), пролактина, эстрадиола, тестостерона, сыворотки,
- посев крови и мочи на стерильность и определение чувствительности к антибиотикам выделенной флоры при наличии воспалительных осложнений.

**Инструментальные исследования** включают топическую диагностику и определение степени влияния гиперкортизолемии на органы и системы организма.

Топическая диагностика позволяет:

1. Уточнить состояние головного мозга (при болезни Иценко–Кушинга) с помощью:

- МРТ головного мозга.

2. Уточнить состояние надпочечников (при всех вариантах эндогенного гиперкортицизма) с использованием:

- УЗИ надпочечников;
- КТ или МРТ надпочечников.

3. Уточнить состояние других органов и систем (при подозрении на АКТГ-эктопированный синдром), для чего применяют:

- КТ или МРТ органов грудной клетки, средостения, брюшной полости, малого таза;
- сканирование с меченым октреотидом.

Рентгенография черепа в настоящее время не является основным методом диагностики аденомы гипофиза, тем более микроаденомы. При отсутствии возможности проведения МРТ или КТ головного мозга она может быть начальным этапом диагностики. Проведение латеральной краниограммы является обязательным при направлении пациентов на протонное облучение, а выполнение прямого снимка черепа и прицельного придаточных пазух носа – при направлении на трансфеноидальную аденомэктомию (исключение воспалительных и опухолевых процессов).

МРТ играет главную роль в диагностике микроаденом гипофиза (рисунок 6). Иногда выявление микроаденом затруднительно из-за небольших размеров. В этом случае точность диагностики улучшается с применением парамагнитных контрастных средств (магневист, омнискан). В основе методики – различная скорость контрастирования нормальной ткани гипофиза и аденом.

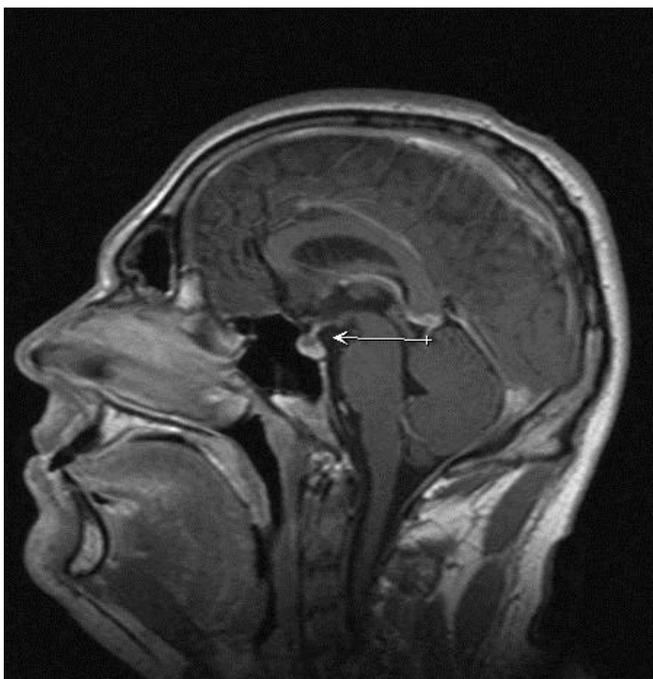


Рисунок 6. МРТ, микроаденома гипофиза.

УЗИ надпочечников чаще всего применяют как первый метод топической диагностики при подозрении на синдром Кушинга. Метод обладает высокой чувствительностью, неинвазивен, однако в большинстве случаев визуализация затруднена из-за одинаковой ультразвуковой плотности жировой клетчатки и ткани надпочечника. Визуализация области надпочечников с помощью УЗИ имеет диагностическое значение только при обнаружении округлого образования в одном из надпочечников. Визуализирующую информативность УЗИ оценивают в 60–80%, она зависит от выраженности абдоминального ожирения.

КТ/МРТ надпочечников. В больших или гетерогенных опухолях с зонами низкой плотности часто выявляют некрозы и кровоизлияния. Кальцификация опухоли может указывать на рак и требует особого внимания, поскольку помогает выявить местную инвазию или наличие отдалённых метастазов. Чувствительность метода КТ составляет 98%. При применении МРТ отмечают дополнительные преимущества в визуализации забрюшинных структур. Кортикостеромы при МРТ выглядят так же, как и другие опухоли коркового слоя надпочечников, — образования округлой или овальной формы, по интенсивности сигнала соответствующие паренхиме печени. Чувствительность метода составляет 86–98%.

Сцинтиграфия надпочечников с  $^{131}\text{I}$ -19-холестерином - один из эффективных методов оценки морфофункциональных изменений в надпочечниках. С помощью этого метода проводят дифференциальную диагностику гиперплазии надпочечников с опухолью. Обнаружение только одного надпочечника подтверждает диагноз кортикостеромы, так как только при синдроме Кушинга надпочечникового генеза обнаруживают атрофию противоположного надпочечника.

Алгоритм диагностики гиперкортицизма представлен на рисунке 7.

Для определения степени влияния гиперкортизолемии на органы и системы организма используются следующие методы исследования:

- ЭКГ,
- рентгенография органов грудной клетки и средостения,
- рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника,
- денситометрия поясничного отдела позвоночника, проксимальных отделов бедренных костей,
- фиброэзофагогастродуоденоскопия,
- УЗИ органов брюшной полости и почек,
- УЗИ органов малого таза.

Пример формулировки диагноза: Болезнь Иценко–Кушинга средней степени тяжести. Микроаденома гипофиза (кортикотропинома). Симптоматическая артериальная гипертензия. Вторичный остеопороз.

### ***Лечение болезни Иценко-Кушинга***

Цели лечения:

- Нормализовать содержание АКТГ и кортизола в крови,
- Добиться регрессии клинических симптомов заболевания,
- Устранить причину заболевания (например, удалить АКТГ-секретирующую опухоль гипофиза),
- Устранить необходимость постоянного приёма симптоматической медикаментозной терапии.

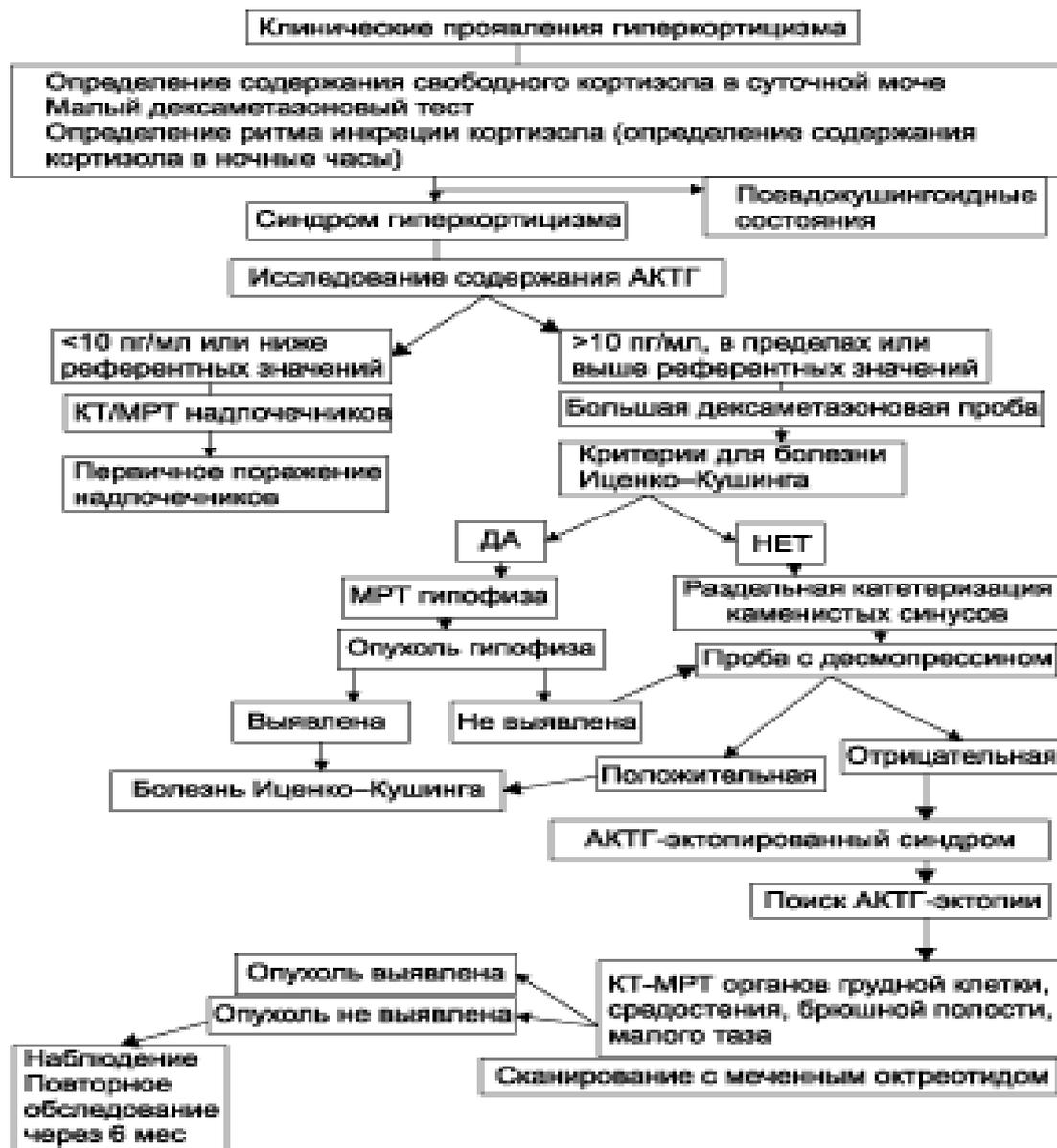


Рисунок 7. Алгоритм диагностики гиперкортицизма.

### Критерии ремиссии БИК

Полная ремиссия:

- Отсутствие клинических признаков гиперкортицизма,
- Нормализация уровня АКТГ и кортизола в плазме крови и слюне с восстановлением их ритма (8.00 и 23.00),
- Нормализация уровня экскреции кортизола в суточной моче,
- Положительный результат малой пробы с дексаметазоном.

Неполная ремиссия:

- Отсутствие клинических признаков гиперкортицизма,
- Нормализация уровня АКТГ и кортизола в плазме крови и слюне в 8.00, но повышение уровня гормонов в 23.00 (не восстановлен ритм секреции гормонов),
- Экскреция кортизола в суточной моче в норме или незначительно выше,

- Малая проба с дексаметазоном отрицательная.

Методы лечения БИК:

- Хирургический,
- Медикаментозная терапия,
- Лучевая терапия.

*Хирургическое лечение.* Методом выбора лечения АКТГ-продуцирующих опухолей гипофиза считают селективную аденомэктомию, выполненную высококвалифицированным нейрохирургом. После нейрохирургического лечения ремиссию заболевания наблюдают в 66–89% случаев, наилучшие результаты наблюдают в специализированных центрах, где специалисты имеют достаточный опыт выполнения подобных операций у данного контингента больных. Оперативное лечение обычно проводят при помощи современных эндоскопических и (или) нейронавигационных нейрохирургических методик трансназальным (трансфеноидальным) доступом.

Главным преимуществом оперативного лечения является быстрое наступление ремиссии в случае радикального удаления кортикотропиномы. Основной целью нейрохирургической операции является радикальное удаление кортикотропиномы с сохранением нормальной ткани гипофиза. При успешно проведенной операции уже в ранний послеоперационный период (2-10 день) может наблюдаться снижение уровня кортизола в плазме крови и суточной моче, примерно через 3 месяца происходит исчезновение основных клинических симптомов заболевания, а через 6 месяцев развивается полная клинико-гормональная ремиссия.

Неоднократное исследование кортизола утром в течение первой недели после операции рекомендуется для определения ремиссии заболевания. Уровень кортизола крови 50 нмоль/л и менее после операции свидетельствует о стойкой ремиссии и низком риске рецидива (не более 10% за 10 лет). Пациенты с уровнем кортизола в сыворотке крови более 140 нмоль/л нуждаются в дальнейшем дообследовании, пристальном наблюдении, даже при установлении ремиссии заболевания эти пациенты имеют более высокий риск рецидива (20-30%). Для компенсации надпочечниковой недостаточности, возникшей после оперативного лечения, используют препараты гидрокортизона. Принципы лечения такие же, как при вторичной надпочечниковой недостаточности. Дозу подбирают индивидуально на основании клинических симптомов. Необходимость приёма глюкокортикоидов сохраняется в течение нескольких месяцев после операции.

При неэффективности первого нейрохирургического вмешательства, проведение повторной нейрохирургической операции может быть рекомендовано не ранее чем через 3-6 месяцев при сохраняющейся активности заболевания.

*Медикаментозная терапия.* В США, Европе, Российской Федерации и других странах для лечения взрослых пациентов (старше 18 лет), у которых хирургическое лечение болезни Иценко-Кушинга неэффективно или

невозможно, официально зарегистрирован препарат пасиреотид. Это единственный препарат в Российской Федерации, который официально зарегистрирован для лечения болезни Иценко-Кушинга.

Пасиреотид – мультилигандный аналог соматостатина, блокирующий четыре подтипа рецепторов (1, 2, 3, 5), преимущественно 5 подтип рецепторов. Именно 5-ый подтип рецепторов к соматостатину в большей степени экспрессируется в АКТГ продуцирующих аденомах.

Рекомендуемая стартовая доза препарата - не менее 600 мкг два раза в сутки подкожно. Коррекция дозы с шагом в 300 мкг проводится каждые 3 месяца и может увеличиваться при недостаточном снижении уровня кортизола в суточной моче (уровень кортизола в суточной моче в 2 раза превышает референсные значения) или снижаться при достижении нижней границы референсных значений уровня кортизола в суточной моче. Пасиреотид наиболее эффективен при уровне кортизола в суточной моче, менее чем в 5 раз превышающего верхнюю границу референсного диапазона.

При назначении пасиреотида необходимо контролировать состояние углеводного обмена с коррекцией показателей гликемии по необходимости в течение всего курса лечения. Противопоказано назначение пасиреотида при уровне гликированного гемоглобина более 8%. Кроме того, как и при назначении других аналогов соматостатина показан мониторинг состояния желчного пузыря, печеночных ферментов, интервала Q-T, уровня тиреотропного гормона.

Каберголин - агонист дофаминовых рецепторов, экспрессия которых была обнаружена в АКТГ-секретирующих аденомах гипофиза. До 25-50% пациентов с болезнью Иценко-Кушинга имели положительный ответ (нормализация и снижение кортизола в суточной моче) при лечении каберголином в ходе небольших пилотных исследований. Однако наблюдался феномен ускользания терапевтического эффекта с течением времени. Может использоваться для лечения болезни Иценко-Кушинга при неэффективности нейрохирургического лечения, как в монотерапии, так и в комбинациях с другими препаратами, вне зависимости от исходного уровня пролактина. Необходимо учитывать, что возможность применения каберголина для лечения БИК официально не зарегистрирована, и этот факт должен обсуждаться с пациентом.

Блокаторы стероидогенеза (кетоконазол, аминоглутетемид, митотан, метирапон, этомидат) не имеют официально зарегистрированных показаний, данные об их эффективности получены в ходе небольших инициативных наблюдательных исследований. В ряде случаев эти препараты могут использоваться для контроля симптомов заболевания при подготовке к нейрохирургическому лечению или другим методам лечения. В Российской Федерации доступен только кетоконазол. Дозу препарата подбирают таким образом, чтобы нормализовать суточную экскрецию свободного кортизола с мочой. Контроль уровня кортизола не реже чем один раз в 10-14 дней.

*Лучевая терапия* рекомендуется пациентам, у которых нейрохирургическое лечение было неэффективным или его проведение невозможно.

Использование современных методов стереотаксического лучевого воздействия позволяет подводить высокую дозу ионизирующего излучения на опухоль при минимальном воздействии на окружающие здоровые ткани. Высокая разрешающая способность современных методов диагностики, использование систем 3D-планирования, применение методик изменения интенсивности модуляции излучения (IMRT) и контроля за положением пациента во время лечения (image-guide), позволили сделать данное лечение максимально эффективным и безопасным, в сравнении с обычной конвенциональной лучевой терапией. Стереотаксические методы облучения являются методами выбора (терапия первой линии) при лечении пациентов с инфильтративно-растущими аденомами, которые распространяются на структуры хиазмально-селлярной области и основания черепа: зрительные пути, кавернозные синусы, сосуды великие круга. Показатели контроля роста опухоли после облучения сопоставимы с результатами тотального хирургического удаления (показатель 10-летней безрецидивной выживаемости более 90%). Среднее время до достижения ремиссии при использовании стереотаксической техники – 12 месяцев. Для контроля симптомов гиперкортицизма до или после радиохирургии или радиотерапии возможно применения всех доступных медикаментов для лечения БИК на усмотрение врача.

Наиболее частое осложнение лучевой терапии – развитие гипопитуитаризма, которое по данным разных авторов возникает у 30-90% пациентов через 10 лет после проведенного лечения. Однако при планировании стереотаксического облучения, хорошая визуализация гипофиза и стебля гипофиза, позволяет существенно снизить риск данного осложнения.

При неэффективности всех методов лечения или невозможности их проведения, или для спасения жизни пациента при крайне тяжелом течении гиперкортицизма (уровень кортизола в суточной моче более чем в 10 раз выше верхней границы референсных значений и жизнеугрожающие осложнения) оправдано проведение двусторонней адреналэктомии преимущественно эндоскопическим методом.

Дальнейшее ведение. За пациентом наблюдают:

- после оперативного лечения — ежедневно в течение 2 недель после операции, затем каждые 3 месяцев в течение первого года после операции, затем 1 раз в год;
- после лучевого лечения — через 3 и 6 месяцев после проведения лучевого лечения, затем 1 раз в год.

*Лечение синдрома Кушинга*

Цели лечения:

- Ликвидация опухоли.

- Нормализация секреции кортизола, что приведёт к регрессу основных клинических симптомов гиперкортицизма.

Основным и, как правило, единственным методом, используемым при гормонально-активных опухолях коркового слоя надпочечников, остаётся адреналэктомия. С целью обеспечения наибольшей безопасности и эффективности хирургического лечения разработано большое количество оперативных доступов (люмботомия, трансторакальный, трансабдоминальный доступ и их комбинация). Новым этапом в развитии хирургии надпочечников стало внедрение эндоскопической техники. В настоящее время при опухолях размерами до 6 см применяют лапароскопические операции на надпочечниках, сочетающие преимущества открытых трансабдоминальных доступов с малой травматичностью, что позволило значительно снизить число интра- и послеоперационных осложнений.

Медикаментозную терапию применяют в качестве дополнения и подготовки к основному методу лечения — хирургическому — с целью снижения секреции кортизола. Цель предоперационной подготовки при синдроме Иценко–Кушинга — коррекция водно-электролитных расстройств. Проводят лечение сердечной недостаточности и симптоматическое лечение: при особенно высоком уровне гиперкортизолемии назначают ингибиторы биосинтеза глюкокортикоидов (аминоглутетимид, кетоконазол). При наличии диабета больных переводят на инъекции короткого инсулина под контролем гликемии.

При неоперабельных злокачественных опухолях надпочечника проводят терапию ингибиторами стероидогенеза коры надпочечников — препаратами орто-пара-дихлордифенилдихлорэтана (o-p-DDD) (митотан). Препараты o-p-DDD обладают адренолитическими свойствами, цель их применения — уменьшение выраженности симптомов гиперкортицизма и химиотерапия опухолевой ткани.

У всех пациентов после удаления кортикостеромы развивается надпочечниковая недостаточность различной степени выраженности и длительности (связано это с атрофией второго надпочечника), что требует назначения в послеоперационном периоде заместительной глюкокортикоидной терапии (гидрокортизон, преднизолон).

Схема послеоперационной заместительной терапии:

- В 1-е сутки внутривенно вводят 25–50 мг гидрокортизона (солу-кортеф, гидрокортизона гемисукцинат) каждые 4 ч,
- на 2-е сутки — по 25–50 мг через каждые 6 часов,
- на 3-и сутки — каждые 8 ч (внутривенно или внутримышечно) с одновременным назначением 15–20 мг гидрокортизона (кортефа) внутрь.

В дальнейшем парентеральное введение глюкокортикоидов прекращают. Постепенно, с учётом клинической симптоматики, снижают дозу гидрокортизона (кортефа) до его полной отмены.

### 2.3. Феохромоцитома

Феохромоцитома (хромаффиннома) - гормонально активная опухоль, возникающая из хромаффинной ткани мозгового вещества надпочечников, параганглиев или симпатических узлов, секретирующая адреналин и/или норадреналин, иногда дофамин. Описана Френкелем в 1886 г.

Локализация феохромоцитомы: 90% локализуется в мозговом слое надпочечников (80% в одном и 10% в обоих), в 10% случаев феохромоцитома имеет вненадпочечниковую локализацию. Вненадпочечниковые феохромоцитомы в 90% находятся в брюшной полости по ходу сосудов, в парааортальной области от диафрагмы до нижних полюсов почек (рисунок 8). Опухоль Цукеркандля (50-80%) – из парааортальных скоплений симпатической ткани в области отхождения от аорты нижней брыжеечной артерии. Феохромоцитомы могут располагаться у основания мозга, в грудной клетке (включая сердце и перикард), на шее, в мошонке.

Распространенность феохромоцитомы: 1-3 случая на 10 000 больных. Среди больных с АГ встречается в 2-3 раза чаще, но составляют < 1% всех больных с АГ.

Возникает в любом возрасте (даже у новорожденных), чаще в 30 - 50 лет, с одинаковой частотой у обоих полов, 10% опухолей встречается среди детей, чаще встречается у мальчиков.

25-30% больных имеют генетические дефекты, передающиеся по аутосомно-доминантному типу. Эти мутации ответственны за фенотипическую реализацию феохромоцитомы. У 5% больных феохромоцитома имеет семейный характер. Характерно двустороннее расположение, может иметь и вненадпочечниковую локализацию. В основе семейной феохромоцитомы лежит врожденный дефект развития первичного нервного гребешка - предшественника хромаффинных клеток.

Возможна комбинация феохромоцитомы с другими опухолями эндокринных желез - множественная эндокринная неоплазия (МЭН) типа 2а и 2б.

МЭН тип 2а (синдром Сиппла) – удельный вес при наследственной феохромоцитоме - 20%. Данный синдром включает феохромоцитому, медуллярный рак щитовидной железы, первичный гиперпаратиреоз. Обычно феохромоцитома локализуется в надпочечниках, в 60% - двустороннее расположение.

МЭН тип 2б – удельный вес при наследственной феохромоцитоме – 5%. Синдром МЭН 2б включает феохромоцитому, множественные ганглионейромы, медуллярный рак щитовидной железы, марфаноидные изменения. Локализация феохромоцитомы в надпочечниках, в 40% - двустороннее расположение.

Болезнь Хиппель-Линдау - удельный вес при наследственной феохромоцитоме – 30-35%. Включает феохромоцитому, гемангиомы сетчатки,

гемангиобластомы и нейробластомы ЦНС, поликистоз или рак почек, рак поджелудочной железы.

Локализация феохромоцитомы в надпочечниках (60% - двухстороннее расположение), брюшная полость.

Нейрофиброматоз 1 типа - удельный вес при наследственной феохромоцитоме – 8-14%. Включает феохромоцитому, кожный нейрофиброматоз. Локализация феохромоцитомы в надпочечниках, брюшной полости.

*Патогенез феохромоцитомы.* Клинические проявления феохромоцитомы являются следствием избыточной секреции катехоламинов (КА) и избыточной стимуляции катехоламинами  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов. Избыточный синтез КА клетками феохромоцитомы связан с повышением активности в них фермента тирозингидроксилазы, которая, в отличие от нормы, в должной мере не тормозится дофамином и норадреналином в процессе их увеличенного синтеза. При локализации опухоли в мозговом веществе надпочечников - избыток выработки адреналина и норадреналина приводит к возникновению клинических симптомов: тремор, эмоциональное возбуждение, расширение зрачков, тахикардия, гипергликемия, повышение систолического АД. При вненадпочечниковой форме характерно преобладание выработки норадреналина (брадикардия, повышение систолического и диастолического давления, основного обмена). Выброс КА носит как правило пароксизмальный характер.

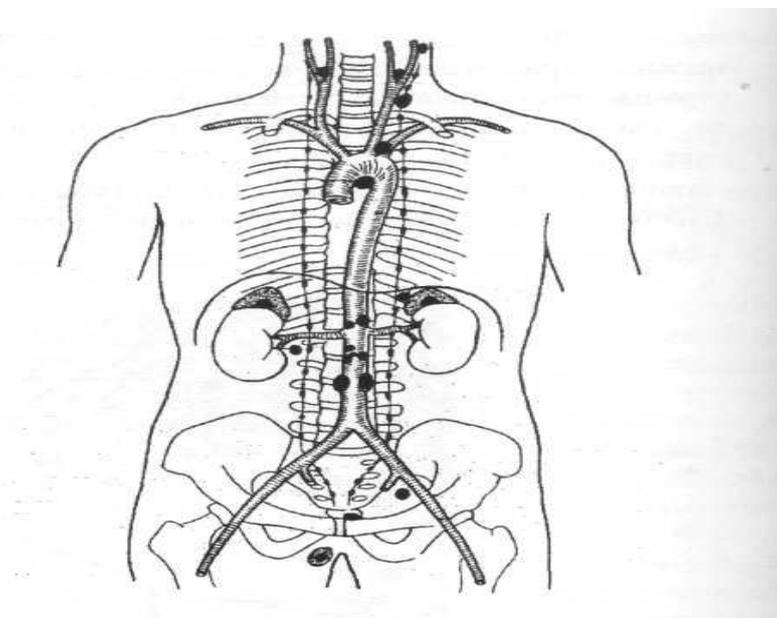


Рисунок 8. Типичные и возможные эктопические локализации хромоффинном

## *Классификация феохромоцитомы*

### По локализации:

- Надпочечниковая - 90% (двухсторонняя – 10-15%)
- Вненадпочечниковая - 10% (симпатические параганглии по ходу брюшной аорты, у места бифуркации ее, в средостении, в области головного мозга, в перикарде, в мочевом пузыре)

### По этиологии:

- Спорадическая форма (70-75%)
- Семейная форма (25-30%) –
  - синдромы МЭН2а и МЭН2б
  - болезнь Хиппеля-Линдау –
  - нейрофиброматоз 1 типа (болезнь Реклингхаузена)

### По морфологии:

- Доброкачественная - 80% (трабекулярный тип, альвеолярный тип, дисконплексированный тип)
- Злокачественная (по признакам полиморфизма, атипии, капсулярной и сосудистой инвазии встречаемость до 65%)

### По клиническому течению:

- Бессимптомная форма
- Симптоматическая гипертензия:
  - пароксизмальная (с симпато-адреналовыми кризами – 50% при нормальном АД между кризами)
  - персистирующая
  - смешанная (с кризами на фоне постоянной гипертензии)
- Атипичная :
  - гипотоническая
  - в сочетании с гиперкортицизмом

### По основным клиническим синдромам:

- Сердечно-сосудистый (гипертонический, трудно контролируемая АГ, ортостатическая гипотензия; тахикардия; аритмии)
- Нервно-психический
- Нейро-вегетативный
- Эндокринно-обменный
- Желудочно-кишечный

### По тяжести состояния:

- Тяжелое течение (наличие осложнений со стороны сердечно-сосудистой, цереброваскулярной или азотвыделительной систем, проявления тяжелого диабета)
- Средней тяжести (частые кризы, отсутствие осложнений, патогенетически связанных с феохромоцитомой)

### По выраженности клинических симптомов:

- I стадия - начальная

(с редкими приступами, с короткими гипертоническими кризами - АД до 200 мм рт.ст.)

- II стадия - компенсированная

(с продолжительными приступами - до 30 минут - не чаще 1 раза в неделю с повышением АД до 250 мм рт.ст., с гипергликемией, глюкозурией; в межприступный период - постоянная АГ)

- III стадия - декомпенсированная

(с ежедневными гипертоническими кризами, с подъемом АД до 300 мм рт.ст. и сохранением АГ между приступами; сохраняется гипергликемия и глюкозурия, нарушается зрение). В межприступный период состояние больного удовлетворительное, клинические и лабораторные показатели в норме.

При хронической постоянной форме и при пароксизмальной форме кризы могут возникать спонтанно, м.б. спровоцированы (5-15%) физической нагрузкой, эмоциональной травмой, пальпацией живота, резкими движениями, обильной едой, длительным голоданием, наркозом, курением, дефекацией. При других формах АГ такие провокационные факторы не встречаются.

Наиболее характерный синдром феохромоцитомы включает в себя:

- Артериальную гипертензию
- Головные боли
- Потливость
- Тахикардию
- Снижение массы тела
- Запоры
- Гипергликемию

При феохромоцитоме различают:

- Постоянная форма гипертензии: (10-50%) АД постоянно высокое и резистентное к лечению обычными гипотензивными препаратами. Больные жалуются на упорные головные боли, чувство тяжести в голове, мелькание мушек перед глазами.
- Пароксизмальная форма гипертензии: (42-87%) сопровождается болью в области сердца, сердцебиением, одышкой, а в период криза - отеком легких. Подъем АД при постоянной форме ниже, чем при кризе.
- Смешанный вариант: встречается у 1/3 больных.

Пароксизмальная форма феохромоцитомы протекает только в виде кризов.

В основе кризов лежит внезапное резкое увеличение секреции опухолью КА в сыворотку крови. Пароксизмы могут возникать спонтанно, могут быть спровоцированы физическими нагрузками или лекарственными агентами. Криз развивается внезапно и так же заканчивается (кратковременность и «самокупируемость»). Продолжительность: от нескольких минут до часов (15-20 мин). Частота кризов: может колебаться от редких (1 раз в месяц и реже) до

частых (ежедневных, по несколько раз в день). Ведущим в клинике криза является внезапное резкое повышение АД, нередко более 250/160 мм рт. ст. Пароксизм начинается с ощущения давления, боли или удара в живот, грудь, чувства тревоги, страха смерти. Появляется сильная головная боль, профузный пот, тремор, сердцебиение, может быть тошнота, рвота. Объективно: кожа бледная, влажная, холодная, тремор пальцев рук, век, тахикардия, громкие тоны сердца. Длительность пароксизма варьирует от 20-30 минут до нескольких часов, заканчивается так же внезапно, как и начинается.

При надпочечниковых феохромоцитомах спектр клинических проявлений значительно шире, они связаны и с избытком адреналина и с избытком норадреналина. Вненадпочечниковые феохромоцитомы, секретирующие норадреналин, в основном моносимптомны, проявляются только гипертензией и нередко брадикардией.

Можно выделить следующие стадии криза при феохромоцитоме:

- Период предвестников: беспокойство, тревога, “ползание мурашек”, покалывание в конечностях, слабость, головокружение, нарастающая головная боль, пульсация в области головы, шеи, повышенная потливость, похудание;
- Период криза: длительность криза от нескольких минут до нескольких часов): возбуждение, агрессивное поведение, вплоть до психоза (иногда - депрессия)

- озноб
- беспричинный страх
- в ряде случаев - диплопия
- головокружение

На высоте криза:

- резкая головная боль
- тошнота, рвота
- могут быть эпилептиформные судороги
- алебастровая бледность кожи и бледность слизистых. На бледной коже могут появляться синевато-багровые пятна
- холодный, липкий пот
- расширение зрачков с вялой реакцией на свет
- повышение температуры тела, иногда до 40° и выше
- учащение дыхания
- со стороны сердечно-сосудистой системы - тахикардия, нарушения ритма (экстрасистолия, пароксизмы мерцания)
- повышение АД до 300/150 мм рт.ст.
- может быть понижение АД (гиперсекреция адреналина, уменьшение ОЦК)
- «неуправляемая гемодинамика»: смена гипер - и гипотонии или сохранение высокой АГ, не купируемой  $\alpha$ -адреноблокаторами
- ЭКГ: тахикардия, аритмии

- Период постгипертонического коллапса:

- внезапное, резкое понижение АД
- покраснение лица, слабость, усталость, разбитость
- беспокойство, спутанность сознания
- профузный пот
- *urina spastica*
  - Лабораторные данные в период криза:
  - сохранение гипергликемии и глюкозурии
  - повышение мочевины в крови
  - гиперкалиемия
  - альбуминурия
  - изредка зернистые цилиндры в моче
  - Осложнения криза
- кровоизлияния в сетчатку и мозг
- потеря сознания, параличи
- отек легких
- обширные кровоизлияния в опухоль с последующим кровотечением и перитонитом
- желудочно-кишечные кровотечения
- отек мозга
- гипертоническая ретинопатия и нейроретинопатия
- нефросклероз с исходом в ХПН
- очаговые некрозы миокарда и диффузный кардиосклероз, катехоламиновая кардиопатия с нарушениями ритма сердца, сердечной недостаточностью
- инфаркт миокарда, острая левожелудочковая недостаточность, проявляющаяся сердечной астмой с исходом в отек легких, фатальные нарушения ритма сердца, расслаивающаяся аневризма аорты
- мозговые инсульты
- острая почечная недостаточность
- отек соска зрительного нерва, кровоизлияния в сетчатку, отслойка сетчатки

#### *Диагностика феохромоцитомы*

Диагноз феохромоцитомы должен быть заподозрен:

- У всех больных (особенно у молодых) с АГ, резистентной к лечению обычными гипотензивными препаратами;
- В тех случаях, когда на фоне гипертензии развивается ортостатическая гипотония;
- При наличии симптомов гиперметаболизма (тахикардия, тремор, потливость).

Пароксизмальную форму болезни следует заподозрить:

- При приступах, возникающих спонтанно или при пальпации живота;
- Стрессовой ситуации, сопровождающейся высокой гипертензией с симптомами гиперактивности симпатoadренальной системы, гипергликемией и нейтрофильным лейкоцитозом.

Сходную симптоматику могут иметь:

- Климактерический вегетоневроз и диэнцефальный синдром (с пароксизмальной формой феохромоцитомы);
- Тиреотоксикоз (с постоянной формой феохромоцитомы).

В этих случаях учитываются особенности клинических проявлений, их причины и при необходимости проводятся специальные исследования.

Подозрение на феохромоцитому:

- Больные с тахикардией, потливостью, головной болью - диагностическая триада
- Астеничные больные с холодными конечностями и багрово-красным оттенком кожи на кистях, предплечьях, голенях при кризовом течении АГ
- Уровень АД выше 200/100 мм рт.ст. с наличием головной боли
- Выраженная потливость, бледность
- Тахикардия или брадикардия
- Тошнота, рвота
- Слабость.

#### *Лабораторные методы исследования*

При хроническом течении болезни и во время пароксизма при пароксизмальной форме характерно:

- Нейтрофильный лейкоцитоз с лимфоцитозом, эозинофилия, умеренный эритроцитоз (стимуляция избытком катехоламинов секреции эритропоэтина почками)
- Гипергликемия
- Увеличения гематокрита (уменьшение массы циркулирующей крови)
- Специфические гормональные изменения после криза:

- повышенное содержание КА (адреналин, норадреналин, норметанефрин), а также дофамина в плазме крови в положении лежа на спине в покое не менее чем в течение 20 минут до забора крови (наиболее важный специальный тест скрининга)

- определение в суточной моче или в порции мочи, собранной сразу по окончании криза, свободных КА, метанефринов, ванилилминдальной кислоты (ВМК) - одновременное определение всех 3-х субстанций имеет 100% чувствительность и специфичность

- исследование метанефринов: общих (свободных и связанных) и свободных

- исследование норметанефринов: общих (свободных и связанных) и свободных

- исследование адреналина, норадреналина в моче

- исследование дофамина

В настоящее время функциональные пробы не применяются при наличии возможности определения КА и их метаболитов в моче. Проведение фармакологических проб опасно при феохромоцитоме из-за непредсказуемости гипер- и гипотензивных реакций.

### *Инструментальные методы исследования*

- УЗИ надпочечников (чувствительность 80-95%)
- КТ/МРТ надпочечников (чувствительность 96-98%). Характерна высокая интенсивность сигнала

При неясной локализации опухоли (вненадпочечниковое расположение):

- УЗИ сердца (перикарда)
- УЗИ мочевого пузыря
- МРТ с исследованием паравертебральных и парааортальных зон на аксиальных срезах (рисунок 9)
- Сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином, меченым йод 123 или йод 131. Это соединение концентрируется в клетках хромаффинной ткани и интегрируется в процесс синтеза КА. Применение сцинтиграфии с метйодбензилгуанидином показано при подозрении на множественное поражение, нетипичную локализацию феохромоцитомы, при диагностике метастазов (рисунок 10).
- ЭКГ: признаки гипертрофии левого желудочка, могут быть признаки коронарной недостаточности и различные нарушения ритма сердца
- Эхокардиографическое исследование обычно выявляет кардиопатию (гипертрофическую, циркулярную, дилатационную)

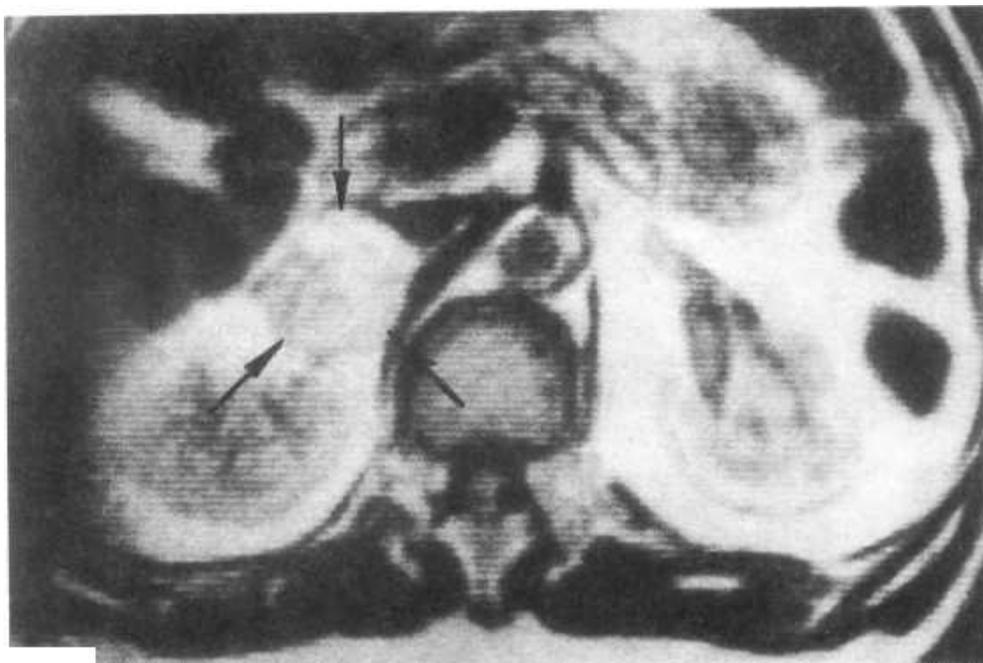


Рисунок 9. МРТ с исследованием паравертебральных и парааортальных зон на аксиальных срезах

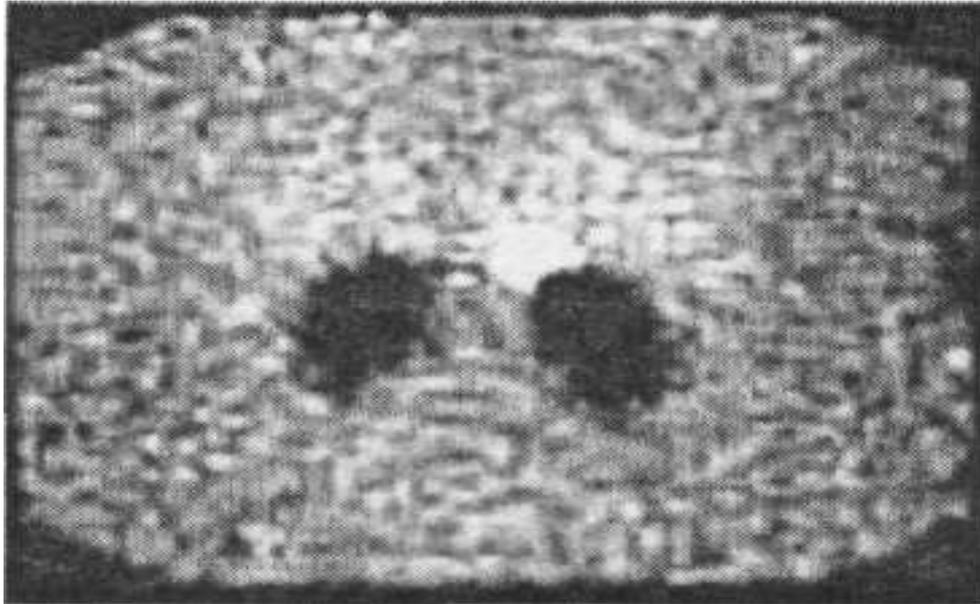


Рисунок 10. Сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином, меченным йод 123 или йод 131

#### *Неотложная помощь*

- Неотложная помощь оказывается на месте, затем обязательная госпитализация больного
- Создание больному полного покоя
- Контроль АД, пульса, термометрия
- После криза в течение 3-х часов - моча на ВМК, акдреналин, норадреналин
- Для ортостатического снижения АД необходимо придать больному возвышенное положение в постели (полусидя)
- Внутривенное струйное введение  $\alpha$ -адренолитика - 1,0 мл 1% раствора тропофена (регитина) в 10,0 мл изотонического раствора хлорида натрия, каждые 5 минут повторять введение до купирования криза
- При осложненном гипертоническом кризе (отек легких, ИМ) внутривенная капельная инфузия 50мг нитропруссид натрия в 250мл 5% глюкозы
- Если АД не снижается в течение 3-х часов, возникает состояние “неуправляемой гемодинамики”, показана экстренная операция

#### **Основной метод лечения – хирургическое удаление опухоли**

- «Золотой стандарт» оперативного вмешательства - адреналэктомия с опухолью.
- Даже при минимальном количестве сохраненного мозгового вещества высока вероятность рецидива.
- Необходимым условием проведения операции является устранение или уменьшение симптомов болезни, снижение АД, устранение или облегчение пароксизмов.

Наиболее эффективным является использование фентоламина (тропофена, регитина) или периферического вазодилататора натрия нитропруссид. На фоне лечения  $\alpha$ -адреноблокаторами, если есть показания (тахикардия, аритмия), добавляются небольшие дозы  $\beta$ -адреноблокаторов.

- Назначение  $\beta$ -блокаторов - только после достижения  $\alpha$ -блокирующего действия.
- Кардиоселективность и короткий период действия сочетает эсмолол.
- Выявление желудочковой экстрасистолии – показание для введения лидокаина.

При нормализации состояния больного проводится операция.

Вопрос о возможности и времени операции решается индивидуально:

- Если больной недавно перенес инфаркт миокарда, мозговой инсульт,
- При наличии клинических данных за катехоламиновою кардиопатию,
- У женщин в третьем триместре беременности консервативная терапия проводится длительно.

При наличии противопоказаний для операции или при неоперабельной злокачественной феохромоцитоме проводится постоянное лечение  $\alpha$ -адреноблокаторами и, если нужно, в сочетании с  $\beta$ -адреноблокаторами.

При правильной подготовке к операции риск минимален.

- Перед и во время операции необходимо мониторирование АД и ЭКГ, должны быть наготове фентоламин (регитин) и нитропруссид натрия (если во время операции, когда удаляется опухоль, значительно повышается АД)
- Контроль уровня АД менее 160/90 мм рт.ст
- Контроль за отсутствием изменений ST и зубца T на ЭКГ в течение двух недель, предшествующих операции и наличие не более 1 экстрасистолического сокращения сердца в течение 15 минут
- Длительность подготовки составляет 7-28 дней
- Во время операции предпочтение отдают анестезии пропофолом (диприваном), гексобарбиталом (гексеналом), фентанилом, возможно применение нитропруссид натрия при АГ

После удаления опухоли АД обычно падает до 90/60 мм рт. ст., при артериальной гипотонии применяются инфузионные растворы.

Персистирующая гипотония устраняется путем инфузии цельной крови, сыворотки или других жидкостей для пополнения объема циркулирующей крови. Терапия прессорными агентами не показана. При гипогликемии – введение глюкозы внутривенно.

### *Прогноз*

- В случаях тяжелого течения болезни и ее осложнений, а также во время оперативных вмешательств, острых болезней и у беременных во время родов феохромоцитомы может быть опасной для жизни и привести к смерти больного

- Летальность в специализированных учреждениях 1-4%
- причины смерти – осложнения на операционном столе (ИМ, МИ, отек легких, отек мозга)
- В послеоперационном периоде причиной смерти является нерадикальность операции (ненайденная опухоль, отдаленные метастазы)
- Распространенное поражение интерпретируют как метастазы, считая пациентов ошибочно incurable
- При феохромоцитоме надпочечника любого происхождения существует высокая вероятность рецидива
- Для выявления возможного рецидива (примерно 12%) необходимо ежегодное в течение 5 лет проведение провокационных проб с гистамином и обязательное 3-х часовое исследование экскреции КА после нее.

### **3. Артериальная гипертензия при заболеваниях щитовидной железы.**

Артериальная гипертензия нередко наблюдается при нарушениях функции щитовидной железы: как при тиреотоксикозе, так и при гипотиреозе.

#### **3.1. Артериальная гипертензия при тиреотоксикозе**

Тиреотоксикоз – синдром, обусловленный избыточным содержанием тиреоидных гормонов в крови и их токсическим действием на различные органы и ткани.

Распространенность синдрома тиреотоксикоза в популяции составляет 0,5-1,3%. В 10 раз чаще наблюдается у женщин, чем у мужчин. У лиц молодого и среднего возраста основная причина тиреотоксикоза - болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб). У лиц пожилого возраста, проживающих в регионе йодного дефицита, основной причиной является многоузловой токсический зоб (функциональная автономия ЩЖ).

Тиреотоксикоз с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса-Базедова) - аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору ТТГ, клинически проявляющееся поражением ЩЖ с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстратиреоидной патологией (эндокринная офтальмопатия, претибиальная микседема, акропатия). Одновременное сочетание всех компонентов системного аутоиммунного процесса встречается относительно редко и не является обязательным для постановки диагноза. В большинстве случаев, наибольшее клиническое значение при тиреотоксикозе с диффузным зобом имеет поражение ЩЖ.

Для диффузного токсического зоба (ДТЗ) характерно появление в сыворотке крови тиреостимулирующих аутоантител, которые связываются с рецепторами ТТГ на тиреоцитах и стимулируют секрецию тиреоидных гормонов. Стимуляция ЩЖ аутоантителами продолжается долго, не подчиняется обратной связи. Под влиянием избытка тиреоидных гормонов ТТГ подавляется, но стимуляция ЩЖ антителами сохраняется. Действие

тиреоидных гормонов является дозозависимым. При повышении уровня тиреоидных гормонов анаболизм переходит в катаболизм. Повышается чувствительность тканей к действию катехоламинов.

Тиреотоксикоз у пациентов с узловым/многоузловым зобом возникает вследствие развития функциональной автономии узла ЩЖ. Автономию можно определить как функционирование фолликулярных клеток ЩЖ независимо от главного физиологического стимулятора – ТТГ гипофиза. При функциональной автономии клетки ЩЖ выходят из-под контроля гипофиза и синтезируют гормоны в избыточном количестве. Процесс развития функциональной автономии длится годами и приводит к клиническим проявлениям тиреотоксикоза, в основном, у лиц старшей возрастной группы (после 45 лет).

Типичные жалобы больных с тиреотоксикозом:

- Нервозность (99%) и эмоциональная лабильность (30-60%),
- Повышенная потливость (91%),
- Плохая переносимость повышенной температуры окружающей среды,
- Тахикардия (89%), ощущения перебоев в сердце,
- Одышка,
- Повышенная утомляемость (88%), общая слабость (70%), мышечная слабость проксимальных мышц рук и ног,
- Потеря массы тела на фоне нормального или повышенного аппетита (85%),
- Субфебрильная температура тела,
- Ломкость ногтей, выпадение волос,
- Дискомфорт со стороны глаз (неприятные ощущения в области глазных яблок, дрожание век),
- Учащение стула (33%),
- Нарушения менструального цикла (22%).

При физикальном обследовании выявляются:

- Диффузное увеличение щитовидной железы (зоб) в 60-70% случаев,
- Сосудистый шум над ЩЖ при ДТЗ,
- Кожа горячая, влажная,
- Тремор рук и всего тела,
- Тахикардия, повышение систолического АД,
- Глазные симптомы тиреотоксикоза.

Наиболее известные глазные симптомы тиреотоксикоза:

- Дальримпля – расширение глазной щели с появлением белой полосы склеры между радужной оболочкой и верхним веком (рисунок 11)
- Грефе – отставание верхнего века от радужки при взгляде вниз
- Кохера – отставание верхнего века от радужки при взгляде вверх
- Мебиуса – потеря способности фиксировать взгляд на близком расстоянии



Рисунок 11. Симптом Дальримпля

Поражение сердечно-сосудистой системы при тиреотоксикозе занимает одно из ведущих мест. Характерны:

- Тахикардия постоянная, сохраняющаяся в покое, нередко фибрилляция предсердий,
- Повышение систолического и снижение диастолического АД, большое пульсовое давление,
- Сердечная недостаточность при длительно текущем тяжелом тиреотоксикозе.

Систолическая АГ является частым симптомом тиреотоксикоза, у четверти пациентов молодого возраста и половины больных старше 45 лет. При АГ тиреотоксического генеза повышение АД чаще соответствует 1-й степени, реже – 2-й степени и практически не достигает 3-й степени. Увеличение пульсовой амплитуды АД является типичным следствием повышения сердечного выброса и снижения общего периферического сопротивления (ОПС) при тиреотоксикозе. В исследованиях последних лет показано, что при тиреотоксикозе может увеличиваться артериальная ригидность, несмотря на низкое ОПС. Эти изменения у пациентов старших возрастных групп, имеющих сниженную эластичность артерий из-за атеросклеротических изменений, вероятно, могут приводить и к систоло-диастолической АГ. Известно, что распространенность систолической АГ значительно выше среди пациентов с тиреотоксикозом, чем у эутиреоидных пациентов. Даже при субклиническом тиреотоксикозе продемонстрировано увеличение ночного систолического АД и среднесуточного АД.

Развитие АГ при тиреотоксикозе влияет на характер ремоделирования левого желудочка (ЛЖ). В отсутствие АГ развивается только эксцентрический вариант гипертрофии ЛЖ, а при АГ могут формироваться и концентрические варианты ремоделирования ЛЖ, причем их частота значительно нарастает по мере повышения уровня АД. Концентрическая гипертрофия ЛЖ при тиреотоксикозе ассоциирована с высокой частотой развития фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности.

Со стороны центральной нервной системы отмечается:

- Повышенная возбудимость, плаксивость, суетливость,
- Расстройство сна,
- Тремор пальцев вытянутых рук, тремор всего тела,

- В тяжёлых случаях может развиваться тиреотоксический психоз.

У пожилых пациентов тиреотоксикоз может протекать малосимптомно или бессимптомно, ниже частота развития зоба, слабая выраженность адренергической симптоматики, преобладание сердечной патологии (застойная сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий).

Для уточнения диагноза проводятся лабораторные и инструментальные исследования.

Наиболее информативно исследование уровня тиреоидных гормонов. Для тиреотоксикоза характерно снижение тиреотропного гормона (ТТГ) и повышение свободного тироксина (Т4). Свободный трийодтиронин (Т3) рекомендуется исследовать при сниженной концентрации ТТГ и нормальном содержании Т4 (для исключения Т3-токсикоза). Антитела к рецептору ТТГ, специфический маркер ДТЗ, определяют для дифференциальной диагностики различных причин тиреотоксикоза, оценки прогноза рецидива ДТЗ после консервативного лечения, дифференциальной диагностики тиреотоксикоза у беременных.

При тиреотоксикозе нередко отмечается повышение уровня гликемии, нарушение теста толерантности к глюкозе, гипохолестеринемия.

УЗИ щитовидной железы выполняется для определения объема, структуры ЩЖ и размеров узловых образований исходно и в динамике. При болезни Грейвса–Базедова примерно в 80% случаев обнаруживают диффузное увеличение щитовидной железы, эхогенность равномерно снижена, эхоструктура обычно однородная, кровоснабжение усилено. При функциональной автономии щитовидной железы — одно или несколько узловых образований.

По ЭКГ отмечают учащение сердечных сокращений, наблюдают высокие заостренные зубцы *P* и *T*, в осложнённых случаях — мерцание предсердий, экстрасистолию, депрессию сегмента *ST*, отрицательный зубец *T*. У 1/3 больных выявляют признаки гипертрофии левого желудочка, исчезающие после устранения тиреотоксикоза. При эхокардиографии может выявляться дилатация полостей сердца.

Сцинтиграфия ЩЖ позволяет дифференцировать деструктивные формы тиреотоксикоза, обусловленные выбросом тиреоидных гормонов из поврежденных тиреоцитов (захват радиофармпрепарата снижен) от заболеваний ЩЖ, обусловленных гиперпродукцией ее гормонов: ДТЗ (захват радиофармпрепарата повышен диффузно), многоузлового токсического зоба (выявление гиперфункционирующих «горячих» узлов).

Классификация тиреотоксикоза по степени тяжести:

- Субклинический (легкого течения) – устанавливается преимущественно на основании данных гормонального исследования при стертой клинической картине. Определяется сниженный уровень ТТГ, при нормальных Т4 и Т3;

- Манифестный (средней тяжести) – имеется развернутая клиническая картина заболевания. Сниженный или полностью подавленный ТТГ, повышенный уровень Т4 и Т3;
- Осложненный (тяжелого течения) – осложнения: мерцательная аритмия, сердечная недостаточность, тиреогенная относительная надпочечниковая недостаточность, дистрофические изменения паренхиматозных органов, психоз, резкий дефицит массы тела.

**Основные методы лечения** тиреотоксикоза:

- Консервативное лечение (прием анти tireоидных препаратов)
- Хирургическое лечение
- Терапия радиоактивным йодом

Тиреостатическая терапия может применяться как базовый длительный курс лечения ДТЗ, или как подготовка к хирургическому лечению (для достижения эутиреоза) или к терапии <sup>131</sup>I.

Тиамазол является препаратом выбора для всех пациентов, которым планируется проведение консервативного лечения ДТЗ, за исключением лечения ДТЗ в первом триместре беременности, тиреотоксического криза и развития побочных эффектов на тиамазол, когда предпочтение следует отдать пропилтиоурацилу.

Тиамазол вначале назначается в относительно больших дозах: 30 - 40 мг (на 2 приема) или пропилтиоурацил — 300 - 400 мг (на 3 - 4 приема). На фоне такой терапии спустя 4 - 6 недель у 90% пациентов с тиреотоксикозом удается достичь эутиреоидного состояния, первым признаком которого является нормализация уровня свободного Т4. Уровень ТТГ может еще долго оставаться пониженным.

На период до достижения эутиреоза, а зачастую и на более длительный срок, пациентам с явным тиреотоксикозом целесообразно назначение бета-адреноблокаторов (анаприлин - 120 мг/сут на 3 - 4 приема или длительнодействующие препараты, например, бисопролол 5 мг/сут., атенолол - 100 мг/сут однократно).

При тяжелом, длительном тиреотоксикозе и при наличии симптомов надпочечниковой недостаточности показано назначение глюкокортикоидов: преднизолон – 10-15 мг в сутки перорально или гидрокортизон 50-75 мг в сутки внутримышечно.

После нормализации уровня свободного Т4 пациенту начинают снижать дозу тиреостатика и, примерно через 2-3 недели, переходят на прием поддерживающей дозы (10 мг тиамазола в день).

Нужно помнить о возможности нежелательных эффектов тиреостатиков, наиболее грозными из которых являются агранулоцитоз и гепатотоксическое действие. Перед началом тиреостатической терапии рекомендуется определение исходной развернутой гемограммы с подсчетом процентного содержания пяти типов лейкоцитов, а также печеночного профиля, включая билирубин и трансаминазы. У всех пациентов, получающих тиреостатики, при

фебрильных состояниях и при фарингите, ангине следует определять уровень лейкоцитов и лейкоцитарную формулу. Пациент должен быть предупрежден о побочных эффектах тиреостатических препаратов и необходимости без промедления обратиться к лечащему врачу при появлении зудящей сыпи, желтухи (пожелтения кожных покровов), ахолического кала или потемнения мочи, артралгии, болей в животе, тошноты, лихорадки или фарингита.

Если тиамазол выбран в качестве начальной терапии ДТЗ, то лекарственная терапия должна продолжаться около 12-18 месяцев, после чего она постепенно отменяется, если у пациента нормальный уровень ТТГ.

При правильно проведенном лечении частота рецидивов после отмены тиреостатических препаратов составляет 70% и более. Если у пациента с ДТЗ после отмены тиамазола вновь развивается тиреотоксикоз, необходимо рассмотреть вопрос о проведении радиоiodтерапии или тиреоидэктомии.

Радиоiodтерапия при ДТЗ проводится в случае рецидива тиреотоксикоза после правильно проведенного консервативного лечения (непрерывная терапия тиреостатическими препаратами с подтвержденным эутиреозом в течение 12-18 месяцев), невозможности приема тиреостатических препаратов (лейкопения, аллергические реакции), отсутствия условий для консервативного лечения и наблюдения за больным. Единственными противопоказаниями к лечению  $^{131}\text{I}$  являются беременность и грудное вскармливание.

Целью радиоiodтерапии является ликвидация тиреотоксикоза путем разрушения гиперфункционирующей ткани ЩЖ и достижение стойкого гипотиреоидного состояния. Гипотиреоз обычно развивается в течение 6-12 месяцев после введения  $^{131}\text{I}$ . наблюдение в течение первых 1-2 месяцев после терапии  $^{131}\text{I}$  должно включать в себя определение уровня свободного Т4 и свободного Т3. Если у пациента сохраняется тиреотоксикоз, наблюдение должно быть продолжено с интервалом 4-6 недель. Если тиреотоксикоз при ДТЗ сохраняется через 6 месяцев после терапии  $^{131}\text{I}$  рекомендуется повторное лечение  $^{131}\text{I}$ .

Оперативное лечение ДТЗ показано при загрудинном расположения зоба, диффузных и узловых формах зоба с компрессионным синдромом, отказе пациента от радиоiodтерапии. Тотальная тиреоидэктомия является методом выбора хирургического лечения ДТЗ.

Пациентам с узловым/многоузловым токсическим зобом показана терапия радиоактивным йодом или тиреоидэктомия. Длительное лечение тиамазолом целесообразно лишь в случаях невозможности выполнить радикальное лечение (престарелый возраст, наличие тяжелой сопутствующей патологии).

### **3.2. Артериальная гипертензия при гипотиреозе**

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

Манифестный первичный гипотиреоз выявляется в 0,2-1% случаев в популяции, субклинический гипотиреоз – в 7-10% среди женщин и в 2-3% среди мужчин. За 1 год 5% случаев субклинического гипотиреоза переходит в манифестный.

Гипотиреоз подразделяется на первичный, связанный с поражением самой ЩЖ, и центральный, обусловленный поражением гипофиза и гипоталамуса и сопровождающийся недостаточной продукцией ТТГ. 95% случаев гипотиреоза приходится на первичный гипотиреоз. В свою очередь первичный гипотиреоз делится на врожденный и приобретенный. Среди причин врожденного первичного гипотиреоза можно указать аномалии развития щитовидной железы (дисгенез, эктопия), врожденные энзимопатии, сопровождающиеся нарушением биосинтеза тиреоидных гормонов. Наиболее часто наблюдается приобретенный первичный гипотиреоз.

Причины приобретенного первичного гипотиреоза:

- Аутоиммунный тиреоидит,
- Операции на щитовидной железе,
- Тиреостатическая терапия (радиоактивный йод, тиреостатики, препараты лития),
- Эндемический зоб (при потреблении йода менее 25 мкг в сутки),
- Употребление избыточных доз йода.

Причины центрального гипотиреоза:

- Опухоли гипоталамо-гипофизарной области,
- Травматическое или лучевое повреждение (хирургические операции, протонотерапия),
- Сосудистые нарушения (ишемические и геморрагические повреждения, аневризма внутренней сонной артерии),
- Инфекционные и инфильтративные процессы (абсцесс, туберкулез, гистиоцитоз),
- Хронический лимфоцитарный гипофизит.

Классификация первичного гипотиреоза по степени тяжести:

- **Субклинический:** повышенный ТТГ при нормальном Т4
- **Манифестный:** гиперсекреция ТТГ при сниженном Т4, клинические проявления
  - Компенсированный
  - Декомпенсированный
- **Тяжелого течения (осложненный):** сердечная недостаточность, выпот в серозные полости, вторичная аденома гипофиза, кретинизм.

Основной причиной поражения органов при гипотиреозе является резкое уменьшение выработки целого ряда клеточных ферментов вследствие дефицита тиреоидных гормонов. Нарушение обмена гликозаминогликанов приводит к инфильтрации, отеку слизистых оболочек, кожи и подкожной клетчатки, мышц, миокарда.

Жалобы больных гипотиреозом разнообразны, но малоспецифичны:

- общая слабость, вялость, адинамия,
- медлительность, плохое настроение, депрессия, снижение памяти и концентрации внимания,
- снижение слуха, охриплость голоса,
- зябкость, отечность лица,
- сухость кожи, выпадение волос,
- сонливость днем и бессонница ночью,
- боли в сердце, миалгии, запоры,
- прибавка массы тела;
- у женщин – нарушения менструального цикла (обильные менструации, бесплодие), у мужчин – ослабление или исчезновение полового влечения.

При манифестном гипотиреозе кожа пациента сухая, холодная, бледная тестоватая, часто морщинистая, иногда с желтоватым оттенком, особенно в области ладоней, подошв, твердого неба. На лице больного может быть (обычно на щеках) яркий румянец, чаще ограниченный, резко контрастирующий с общей бледностью кожи («лицо раскрашенной куклы или клоуна»). Гиперкератоз особенно выражен на локтях, коленях и стопах. Повышенная ломкость, волос усиленное выпадение на лобке, в подмышечных областях, на лице (у мужчин), иногда на голове. Отмечается выпадение ресниц и бровей, особенно характерно выпадение латеральных отделов бровей – симптом Хертохе. Ногти ломкие, с трещинами, растут медленно.

Часто имеются проявления отечного синдрома:

- Периорбитальные отеки,
- Отечные и укрупненные черты лица иногда напоминают акромегалоидные,
- Отпечатки зубов на языке,
- Затруднение носового дыхания и снижение слуха (отек слизистых носа и слуховой трубы),
- Охриплость голоса (отек голосовых связок),
- Выпоты в серозных полостях.

Нарушения со стороны нервно-психической сферы:

- снижение психической активности, замедленная психическая реакция больных на внешние раздражители, сниженный интерес к окружающему, вялость, апатия, снижение интеллекта (нарастает параллельно прогрессированию заболевания),
- ослабление условных и безусловных рефлексов,
- нарушения сна, вялая мимика, замедленная речь,
- эмоциональная неустойчивость, нередко – стойкие аффективно-волевые расстройства, депрессии,
- снижение памяти, внимания.

Значительно страдает сердечно-сосудистая система:

- Кардиалгии, могут быть стенокардитические боли,

- Признаки сердечной недостаточности;
- Наиболее типична брадикардия, пульс недостаточного наполнения (у 30-60% больных); однако если гипотиреоз сочетается с анемией, гидроперикардом, заболеваниями сердца, то брадикардии может не быть. У 10% больных отмечается тахикардия без признаков сердечной недостаточности.
- Понижение систолического давления, диастолическое нормальное или повышенное, пульсовое давление уменьшено;
- Сердце увеличено в размере, сердечный толчок почти не определяется, тоны глухие;
- Перикардальная жидкость выявляется у 30–80% больных в состоянии декомпенсации, жидкость накапливается медленно, постепенно;
- По ЭКГ – низкий вольтаж, м.б. отрицательные Т, удлинение Q-T.

По данным разных авторов, **артериальная гипертензия** при гипотиреозе отмечается у 10-50% больных. Таким образом, гипотиреоз может быть отнесен к факторам риска развития АГ. Особенно это касается пожилых пациентов, так как в настоящее время доказано, что АГ у пациентов с гипотиреозом пожилого и старческого возраста встречается чаще, по сравнению с лицами с нормальной функцией ЩЖ. При нелеченом гипотиреозе АГ достигает 2-й и 3-й степени и характеризуется нарушениями показателей диастолического АД. Изменения суточного профиля АД при АГ у больных гипотиреозом в фазе медикаментозной субкомпенсации характеризуется повышением вариабельности систолического и диастолического АД, величины и скорости утреннего повышения АД, преобладанием повышения индекса времени систолического АД над индексом времени диастолического АД, нарушениями циркадного ритма. Увеличение степени АГ при гипотиреозе приводит к прогрессивному ухудшению показателей суточного профиля АД. Повышенная вариабельность АД способствует формированию диастолической дисфункции левого желудочка, а также она взаимосвязана с поражением органов-мишеней и дальнейшим неблагоприятным прогнозом. Учитывая выше сказанное, можно предположить, что у больных гипотиреозом и АГ риск поражения органов-мишеней выше, чем у пациентов с нормальной функцией ЩЖ.

Со стороны органов дыхания отмечается склонность к ринитам, бронхитам, пневмониям с вялым затяжным течением (из-за мукоидного отека слизистых верхних дыхательных путей, гиповентиляции и снижения общей резистентности организма к инфекциям); температурной реакции может не быть.

Иногда развивается бронхиальная обструкция, которая может имитировать бронхиальную астму. При тяжелом гипотиреозе возможно развитие гидроторакса.

Часто имеется снижение аппетита, нарушение секреторной, кислотообразующей (гипо- или ахлоргидрия) и ферментативной функций желудка (значительное уменьшение пепсина в желудочном соке) из-за отека

стенки желудка и развития атрофии слизистой оболочки. Нарушение моторной функции кишечника (ослабление двигательной функции) обуславливает вздутие живота, отрыжку, наличие запоров, возможно развитие кишечной непроходимости. Снижение тонуса мускулатуры желчных путей ведет к застою желчи, образованию желчных камней.

Уменьшение диуреза связано со снижением клубочковой фильтрации, в свою очередь, зависящим от уменьшения минутного объема крови и снижения почечного кровотока. Нередко отмечается легкая альбуминурия. Вследствие атонии мочевыводящих путей наблюдается склонность к развитию инфекции

Анемия может быть нормохромная, гипохромная или гиперхромная.

Со стороны опорно-двигательной системы отмечается замедление созревания скелета у детей, задержка развития центров окостенения, замедление линейного роста и укорочение конечностей. Возможны артралгии, артропатии (снижение действия тиреоидных гормонов на хрящ).

Трудности диагностики гипотиреоза связаны с отсутствием специфических симптомов, часто бессимптомным течением даже явного гипотиреоза, моносимптомными формами гипотиреоза. Первичный гипотиреоз нередко выступает под различными масками. «Терапевтические маски» гипотиреоза: полисерозит, миокардит, ИБС, нейроциркуляторная дистония, гипертоническая болезнь, артериальная гипотензия, пиелонефрит, гепатит, гипокинезия желчных путей, гипокинезия толстой кишки, полиартрит, анемии.

Для уточнения диагноза проводится исследование тиреоидных гормонов крови. При подозрении на первичный гипотиреоз в большинстве случаев достаточно определение уровня ТТГ. Если ТТГ выше 10 мМЕ/л, у больного - первичный манифестный гипотиреоз. При ТТГ от 4 до 10 мМЕ/л показано определение свободного Т4. Если в данной ситуации свободный Т4 окажется в норме – у обследуемого субклинический гипотиреоз, если свободный Т4 снижен – манифестный гипотиреоз. Для центрального гипотиреоза характерно одновременное снижение уровня Т4 и ТТГ.

**Лечение** гипотиреоза заключается в заместительной терапии препаратами левотироксина. Препарат принимают 1 раз в день утром натощак (не меньше, чем за 30–40 мин. до завтрака), запивая водой.

Терапия гипотиреоза у больных без кардиальной патологии моложе 55 лет начинается с назначения L-тироксина в полной заместительной дозе: из расчета 1,6 мкг на 1 кг идеального веса. У больных с кардиальной патологией или старше 55 лет лечение обязательно начинают только с малых доз, обычно с 25 мкг L-тироксина в сутки, с постепенным медленным увеличением дозы. Контроль ТТГ проводится обычно через 2 – 3 месяца после начала приема полной расчетной дозы L-тироксина. При адекватно подобранной дозе уровень ТТГ находится в пределах нормы – от 0,5 до 4,0 мМЕ/л. Сохраняющееся на протяжении 3 – 4 месяцев повышение уровня ТТГ требует некоторого повышения дозы L-тироксина. При выявлении сниженного уровня ТТГ дозу препарата нужно несколько снизить. По прошествии первого года у

большинства больных удается определить постоянную заместительную дозу L-тироксина. В дальнейшем контроль ТТГ у большинства пациентов осуществляется с интервалом 1 раз в год.

#### **4. Артериальная гипертензия при других эндокринных заболеваниях**

##### **4.1. Артериальная гипертензия при акромегалии**

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

Гормон роста (ГР) продуцируется клетками передней доли гипофиза – соматотрофами, на их долю приходится до 50% всех клеток аденогипофиза. Эффекты ГР на уровне тканей реализуются через инсулиноподобный ростовой фактор 1 (ИРФ-1) или соматомедин С, синтезируемый в печени под влиянием ГР. ИРФ-1 образуется и непосредственно в органах-мишенях под влиянием ГР.

ГР стимулирует синтез белка и задержку азота в организме, обладает липолитическим и антинатрийуретическим действием, увеличивает объем внеклеточной жидкости с повышением уровня ренина плазмы и альдостерона.

Регуляция секреции ГР осуществляется двумя гипоталамическими нейропептидами – рилизинг-гормоном ГР (соматолиберин) и соматостатином.

Чаще всего заболевание акромегалией отмечается между 30 и 50 годами. Заболеваемость составляет 3-4 новых случая на 1 млн жителей в год. Распространенность по обращаемости от 40 до 125 пациентов на 1 млн жителей. Согласно результатам направленного массового и селективного скрининга реальная распространенность акромегалии колеблется от 480 до 1034 больных на 1 млн.

Смертность среди больных акромегалией превышает в 10 раз таковую в контрольной популяции. 50% не леченных больных умирают в возрасте до 50 лет. Своевременная диагностика и адекватное лечение позволяет сократить частоту смертности в 2-5 раз.

Наиболее частая причина акромегалии - автономная продукция ГР аденомой гипофиза (95%). Чаще макроаденома.

Продуцируемый в избытке ГР индуцирует повышенную секрецию ростовых факторов (соматомединов), в основном ИРФ-1 в печени, а также локальную продукцию ростовых факторов в различных тканях, включая кости и хрящи. Под воздействием ростовых факторов в мягких тканях происходит отложение мукополисахаридов; возникает повышение продукции коллагена, пролиферация хрящей, что в конечном итоге приводит к росту и утолщению мягких тканей, хрящей и костей.

Клиническая картина. Существует значительный промежуток времени между появлением первых симптомов акромегалии и установлением диагноза, который может составлять от 6 до 10 лет, в среднем 8 лет.

Основные субъективные признаки:

- Увеличение конечностей – 100%

- Изменение внешности – 98%
- Головная боль – 86%
- Парестезии – 78%
- Огрубление голоса – 76%
- Боли в суставах, спине – 68%
- Отечность лица и рук – 67%
- Потливость – 62%
- Нарушение менструального цикла – 60%
- Расстройство зрения – 36%
- Боли в области сердца – 35%

Основные объективные признаки:

- Укрупнение конечностей – 100%
- Укрупнение черт лица – 100%
- Диастема – 73%
- Прогнатизм – 16%
- Отечность лица и рук – 71%
- Увеличение щитовидной железы – 70%
- Проксимальная миопатия - 50%
- Гиперпролактинемия – 40%
- Гирсутизм – 32%
- Повышение АД – 30%
- Изменение кожи (себорея, акне) – 24%

Характерно укрупнение носа, губ, языка, утолщение кожи, надбровных дуг, диастема (расширение межзубных промежутков), прогнатизм (выстояние нижней части лица), что приводит к нарушению прикуса. Язык увеличен (макроглоссия). Утолщение голосовых связок и расширение синусов приводит к появлению низкого грубого голоса. Увеличиваются в размерах конечности: кисти, пальцы, стопы, в основном в ширину, что вынуждает больных менять перчатки, кольца, обувь.

Со стороны костной системы отмечаются фронтальный гиперостоз (утолщение внутренней лобной пластинки), заболевания височно-нижнечелюстного сустава, остеоартриты, дорзальный кифоз.

Повышенная активность потовых и сальных желез приводит к повышенной потливости, появлению жирной себореи, *acne vulgaris*.

Несмотря на гипертрофию мышечных волокон, приводящую к увеличению мышечной массы, беспокоят быстрая утомляемость, слабость; резко снижается трудоспособность, толерантность к физическим нагрузкам. Последняя связана с развивающейся почти у 50% больных проксимальной миопатией.

У 25-50% больных фиксируется **артериальная гипертензия**, что в 3-4 раза чаще, чем в популяции; основным предрасполагающим фактором является задержка натрия и воды в организме. Гипертрофия миокарда может быть одним

из проявлений сплахномегалии. При наличии АГ гипертрофия миокарда выявляется в 76% случаев, без АГ – в 50%. В гипертрофированном миокарде развиваются дистрофические изменения, приводящие к развитию акромегалической кардиомиопатии.

У 88% больных выявляются изменения ЭКГ - диффузные изменения миокарда, нарушения кровоснабжения, нарушения сердечного ритма вплоть до полного А-V-блока, пароксизмальная фибрилляция предсердий, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия. Чрезмерное развитие соединительной ткани и дистрофические процессы в гипертрофированном миокарде могут приводить к дилатации полостей сердца. Миокардиодистрофия приводит к развитию сердечной недостаточности.

Вследствие разрастания челюстей и мягких тканей языка и надгортанника у 60% больных, в основном у мужчин, развивается синдром обструктивного ночного апноэ. Прогрессирующий кифосколиоз приводит к развитию рестриктивных легочных поражений. Смертность от нарушения дыхания у больных акромегалией превышает таковую в 3 раза по сравнению с контрольной популяцией.

У 4-5,2% больных нарушение зрения, проявляющееся как снижением остроты, так и ограничением полей (битемпоральная гемианопсия), вплоть до полной слепоты. Характерно для больших аденом гипофиза и обусловлено супраселлярным ростом опухоли.

Частота новообразований у больных акромегалией превышает таковую в общей популяции более чем в 2 раза. Полипы кишечника аденоматозные встречаются в 22-53% случаев, кишечные аденокарциномы – в 7% всех случаев акромегалии.

Частота нарушений углеводного обмена достигает 54%, на долю диабета при этом приходится 25%. В основе нарушений углеводного обмена лежат изменения в центральной регуляции секреции инсулина и глюкагона в сочетании с нарушением белкового транспорта глюкозы на пострецепторном уровне, а также с нарушением образования метаболически активных форм инсулина.

Повышена реабсорбция фосфора в канальцах почечных нефронов, что приводит к гиперфосфатемии приблизительно у 48% больных. Увеличение активности 1- $\alpha$ -гидроксилазы в почках вызывает повышение в крови уровня 1,25 гидроксивитамина Д и кальция, усиление выделения кальция с мочой, что, в свою очередь, способствует камнеобразованию в почках у 6-12,5% больных.

У женщин, страдающих акромегалией, в 32-87% случаев возникают нарушения менструального цикла, чаще по типу олиго- и аменореи, нередко бесплодие, гирсутизм, у 2/3 лакторея. Последняя часто встречается и у больных акромегалией мужчин. 27-46% мужчин отмечают снижение либидо и потенции. Основной причиной описанных симптомов является гиперпролактинемия, выявляемая в 40-84% случаев.

Заподозрить наличие акромегалии рекомендуется в случае, если имеются 2 или более из следующих клинических проявлений:

- Впервые выявленный сахарный диабет,
- Распространенные артралгии,
- Головные боли,
- Синдром запястного канала,
- Синдром ночного апноэ,
- Повышенное потоотделение,
- Дневная сонливость,
- Впервые выявленная или трудно поддающаяся лечению гипертония,
- Бивентрикулярная гипертрофия, диастолическая или систолическая дисфункция,
- Сужение полей зрения,
- Полипы толстого кишечника,
- Прогрессирование выраженности неправильного прикуса.

*Диагностика акромегалии включает:*

- Клиническое обследование,
- Определение уровня ИРФ-1,
- Исследование секреции гормона роста,
- Магнитно-резонансная томография или КТ головного мозга,
- Исследование пролактина, определение функции периферических эндокринных желез.

Гормональные исследования рекомендуется начинать с измерения показателя ИРФ-1.

ИРФ-1 в конечном итоге ответственен за большинство клинических проявлений акромегалии. Уровень ИРФ-1 отражает средний уровень соматотропного гормона (СТГ) за предшествующий день. ИРФ-1, в отличие от СТГ, не подвержен колебаниям в течение короткого периода времени благодаря длительному периоду полужизни.

При высоком уровне ИРФ-1 необходимо провести анализ уровня гормона роста с применением орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ): 75 г глюкозы per os с исследованием уровня СТГ каждые 30 минут в течение 2-х часов. Нормальные показатели СТГ/ОГТТ – менее 1 нг/мл после нагрузки глюкозой в любой из 5 точек, кроме базальной. При наличии сахарного диабета – возможно исследование ритма СТГ (5 точек в течение 2-х часов с интервалом в 30 мин.).

Единственным показанием для определения в сыворотке крови уровня соматолиберина является подозрение на его эктопическую продукцию (50 случаев в литературе), которое основывается на отсутствии МРТ-признаков аденомы гипофиза и выявлении объемного образования в грудной либо брюшной полости у пациента с клинической картиной акромегалии.

Магнитно-резонансная томография – оптимальный метод визуализации аденомы гипофиза. При необходимости применяется контрастное усиление с введением парамагнитных контрастирующих веществ, которые с разной скоростью накапливаются в здоровой и опухолевоизмененной ткани.

Обследование полей зрения при компрессии хиазмы (по данным МРТ) или соответствующих жалобах.

Диагностический алгоритм при акромегалии представлен на рисунке 12.

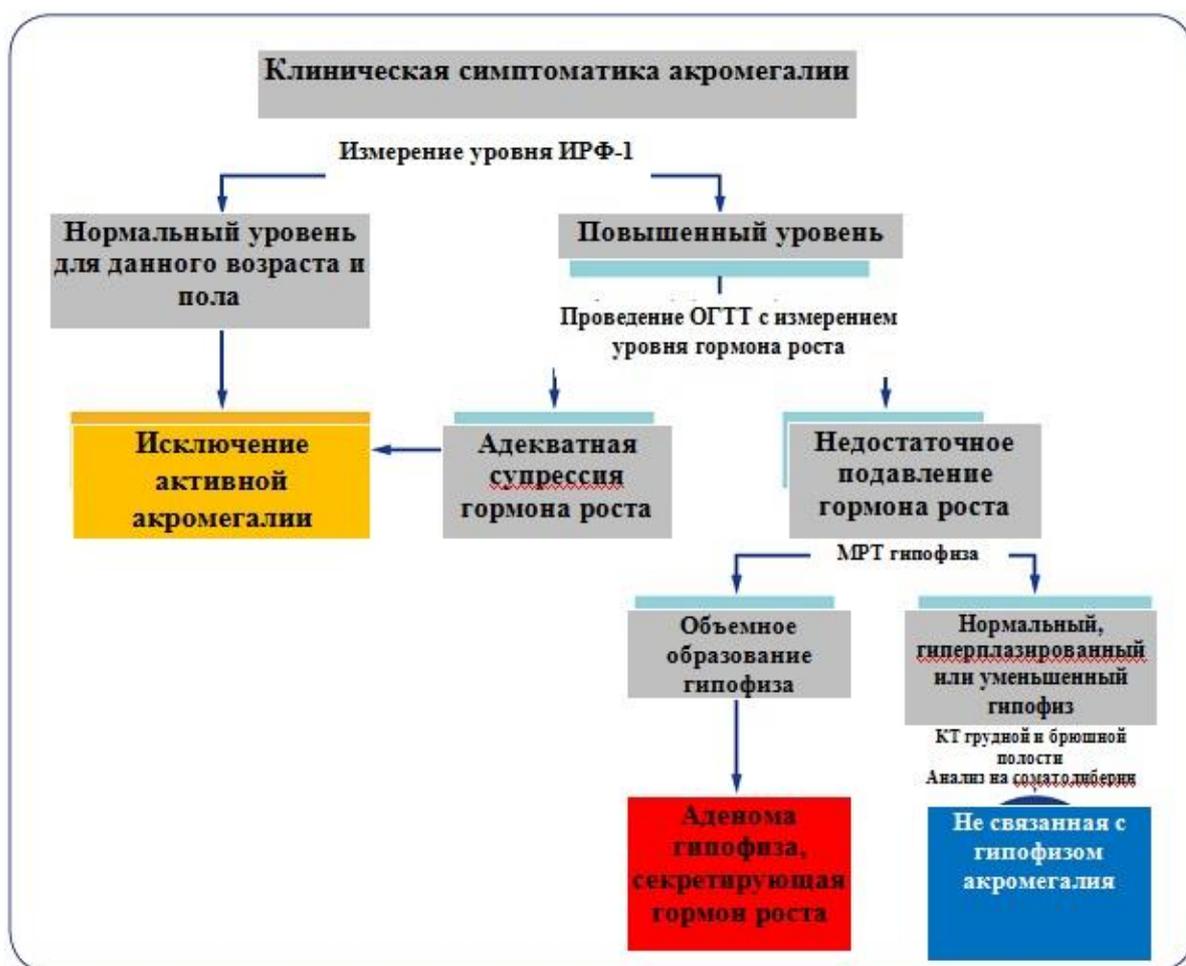


Рисунок 12. Диагностический алгоритм акромегалии.

*Цели лечения акромегалии:*

- Нормализация гормональных показателей,
- Уменьшение объема опухоли, устранение «масс-эффекта»,
- Контроль системных осложнений и устранение обратимых симптомов заболевания,
- Минимизация риска преждевременной смерти (что достигается нормализацией гормональных показателей и контролем осложнений акромегалии, прежде всего в отношении метаболизма глюкозы и изменений со стороны сердечно-сосудистой системы).

Целевые значения лабораторных показателей:

- $СТГ \leq 2,5$  нг/мл ( $\leq 1$  мкг/л при высокочувствительном методе определения) – при лечении длительно действующими аналогами соматостатина,
- минимальный уровень СТГ/ОГТТ  $< 1$  нг/мл ( $< 0,4$  мкг/л при высокочувствительном методе определения) - после аденомэктомии,
- нормализация уровня ИРФ-1.

Методы лечения:

- Хирургический (в большинстве случаев трансфеноидальная и очень редко – транскраниальная аденомэктомия),
- Медикаментозный,
- Лучевой.

Главное преимущество аденомэктомии - быстрота наступления эффекта. В случае успешной (радикальной) операции уже в раннем послеоперационном периоде отмечается нормализация ответа СТГ на введение глюкозы (снижение менее 1 нг/мл), а нормализация уровня ИРФ-1 - через несколько недель.

Медикаментозная терапия включает:

- Аналоги соматостатина,
- Агонисты дофамина,
- Антагонисты рецепторов ГР.

Аналоги соматостатина (октреотид, ланреотид) – препараты первой линии в качестве медикаментозной терапии акромегалии. Эффективны в отношении снижения уровней ИРФ-1 и СТГ до нормальных значений приблизительно у 55% пациентов. Способствуют уменьшению объема аденомы у 25-70% пациентов на 13-57% от исходного объема опухоли с большей эффективностью в случае применения в качестве первичной терапии (de novo). Эффективность терапии аналогами соматостатина рекомендовано оценивать не ранее чем через 6 месяцев от начала терапии.

Из агонистов дофамина предпочтительно применение каберголина, являющегося селективным агонистом D2 дофаминовых рецепторов и более эффективного, чем бромкриптин в отношении возможности достижения ремиссии заболевания. Рекомендуемые дозы Каберголина – от 3,5 до 7,0 мг в неделю. Агонисты дофамина могут быть назначены в качестве первичной медикаментозной терапии, предпочтительно пациентам с умеренным повышением уровня ИРФ-1 и/или в комбинации с аналогами соматостатина.

Лучевая терапия. Применяется два основных типа лучевой терапии: традиционная фракционная радиотерапия и стереотаксическая радиохирургия. Лучевая терапия как первичный метод лечения применяется только при невозможности проведения аденомэктомии в следующих случаях:

- Наличие абсолютных противопоказаний к хирургическому лечению,
- Категорический отказ больного от оперативного вмешательства,
- Отсутствие эффекта, либо непереносимость медикаментозной терапии.

Всем пациентам с акромегалией настоятельно рекомендуется проведение активной терапии всех факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии, включая артериальную гипертензию, гиперлипидемию, сахарный диабет.

#### **4.2. Артериальная гипертензия при гиперпаратиреозе.**

Гиперпаратиреоз – клинический синдром, возникающий вследствие гиперпродукции паратиреоидного гормона (ПТГ) в результате первичного поражения околощитовидных желёз (объёмное образование, гиперплазия) либо на фоне нарушения фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма различного генеза. Заболеваемость гиперпаратиреозом составляет 1 случай на 1000 человек ежегодно.

Классификация гиперпаратиреоза:

- Первичный гиперпаратиреоз — повышение продукции ПТГ в результате развития объёмного образования или гиперплазии одной или нескольких околощитовидных желёз,
- Вторичный гиперпаратиреоз — компенсаторное повышение продукции ПТГ в ответ на гипокальциемию различного генеза,
- Третичный гиперпаратиреоз — характеризуется развитием автономной гиперпродукции ПТГ с формированием аденомы на фоне гиперплазии околощитовидных желёз при вторичном гиперпаратиреозе.

Первичный гиперпаратиреоз может быть симптомным (манифестным) и бессимптомным.

Под влиянием избытка ПТГ в костях происходит ускорение как костной резорбции, так и костеобразования, но образование новой кости отстаёт от её рассасывания, что приводит к генерализованному остеопорозу и остеодистрофии, вымыванию кальция из костного депо и развитию гиперкальциемии. В почках снижается порог реабсорбции фосфатов (возникает фосфатурия) — канальцевая реабсорбция кальция усиливается, но этот эффект ПТГ нивелируется повышенной клубочковой фильтрацией кальция вследствие гиперкальциемии, поэтому экскреция кальция с мочой тоже увеличивается. Повышенное содержание ПТГ и гипофосфатемия стимулируют синтез кальцитриола в почечных канальцах. Под его влиянием стимулируется всасывание кальция в кишечнике, что ещё больше усиливает гиперкальциемию. Гиперкальциурия повреждает эпителий почечных канальцев и способствует образованию камней. Гиперкальциемия и гиперкальциурия могут приводить к нефрокальцинозу — отложению солей кальция в почечной паренхиме и снижению функции почек.

Симптоматика складывается из почечного, костного, нейромышечного, гастроинтестинального синдромов. Первыми проявлениями заболевания обычно являются общая и мышечная слабость, быстрая утомляемость. Появляются слабость и боли в отдельных группах мышц, особенно нижних конечностей. Отмечаются жажда и полиурия со снижением относительной плотности мочи.

Одним из ранних признаков ПГПТ является боль в пораженных участках скелета, особенно в стопах, в области трубчатых костей, связанная с ходьбой, переменой положения, пальпацией измененных участков. В более поздних стадиях доминируют деформация скелета, частые переломы, возникающие при минимальной неадекватной травме (патологические переломы).

Камнеобразование в мочевых путях встречается у 25% больных. Камни бывают двухсторонними, множественными, часто массивными, со склонностью к рецидивированию. Характерны «коралловые» камни, заполняющие всю чашечно-лоханочную систему почки.

Наблюдаются органические поражения желудочно-кишечного тракта: пептические язвы с локализацией в 12-перстной кишке (10-15%), реже – в других отделах кишечника, в желудке, панкреатит, панкреокалькулез.

Наряду с перечисленными классическими симптомами в последние годы обращается внимание на то, что первичный гиперпаратиреоз сопровождается повышенной частотой дислипидемии, артериальной гипертензии, избыточного веса с нарушением толерантности к глюкозе, а также повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью.

Основным для подтверждения диагноза первичного гиперпаратиреоза является выявление повышенного уровня кальция крови и повышенного ПТГ.

Для подтверждения истинной гиперкальциемии рекомендуется прямое определение ионизированного кальция или расчет альбумин-скорректированного кальция по формуле:

общий кальций плазмы (с поправкой) (ммоль/л) = измеренный уровень кальция плазмы (ммоль/л) + 0.02х(40 - измеренный уровень альбумина плазмы (г/л)).

При наличии гиперкальциемии в сочетании с повышенным уровнем ПТГ диагноз первичного гиперпаратиреоза можно считать подтвержденным (исключив третичный гиперпаратиреоз). Уровень ПТГ на верхней границе референсного интервала, но не выходящий за его пределы, при наличии гиперкальциемии также соответствует диагнозу первичного гиперпаратиреоза.

Пациентам с первичным гиперпаратиреозом в качестве первого этапа топической диагностики рекомендуется проведение ультразвукового исследования околощитовидных желез.

Хирургическое лечение является единственным радикальным методом лечения первичного гиперпаратиреоза. Хирургическое лечение рекомендуется всем пациентам с симптомным (манифестным) первичным гиперпаратиреозом.

Абсолютные показания к оперативному лечению при первичном гиперпаратиреозе:

- Возраст менее 50 лет;
- Невозможность длительного наблюдения под контролем врача;
- Превышение содержания общего кальция в крови более чем на 1 мг/дл (0,25 ммоль/л) выше верхней границы нормы;
- Снижение клиренса креатинина менее 60 мл/мин;

- Наличие висцеральных проявлений первичного гиперпаратиреоза, таких как нефрокальциноз, нефролитиаз, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки;
- Остеопороз со снижением МПК более чем на 2,5 SD по Т-критерию в позвоночнике, проксимальном отделе бедренной кости либо лучевой кости или остеопения с низкотравматичными переломами;
- Суточная экскреция кальция более 400 мг (10 ммоль) в сутки.

Наиболее частые причины вторичных гипертензий, их основные симптомы обобщены в приложении 1. Типичные причины вторичных гипертензий в разных возрастных группах представлены в приложении 2.

### **Тестовые задания для самоконтроля знаний**

Выберите 1 правильный ответ

1. У ПАЦИЕНТА ИЗМЕРЕННОЕ В МЕДИЦИНСКОМ УЧРЕЖДЕНИИ АД СОСТАВИЛО 150/106 ММ РТ СТ. ОЦЕНИТЕ СТЕПЕНЬ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ:

- 1) Высокое нормальное АД
- 2) Артериальная гипертензия 1 степени
- 3) Артериальная гипертензия 2 степени
- 4) Артериальная гипертензия 3 степени

2. АЛЬДОСТЕРОН СИНТЕЗИРУЕТСЯ В НАДПОЧЕЧНИКАХ

- 1) В клубочковой зоне коры
- 2) В пучковой зоне коры
- 3) В сетчатой зоне коры
- 4) В мозговом веществе

3. ДОЛЯ АЛЬДОСТЕРОМ В СТРУКТУРЕ ПРИЧИН ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМА СОСТАВЛЯЕТ

- 1) 5-10%
- 2) 15-20%
- 3) 40-50%
- 4) 60-80%

4. У ВСЕХ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМОМ ОТМЕЧАЕТСЯ

- 1) Мышечная слабость
- 2) Судороги
- 3) Артериальная гипертензия
- 4) Жажда, полиурия

5. САМЫЙ НАДЕЖНЫЙ ЛАБОРАТОРНЫЙ МЕТОД СКРИНИГА ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМА

- 1) Уровень калия
- 2) Уровень альдостерона
- 3) Уровень ренина
- 4) Альдостерон-рениновое соотношение

6. ДЛЯ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМА ХАРАКТЕРНО

- 1) Гиперкалиемия
- 2) Альдостерон-рениновое соотношение снижено
- 3) Альдостерон-рениновое соотношение повышено
- 4) Уровень ренина повышен

7. ИССЛЕДОВАНИЕ АЛЬДОСТЕРОН-РЕНИНОВОГО СООТНОШЕНИЯ ВОЗМОЖНО НА ФОНЕ ПРИЕМА

- 1) Спиринолактона
- 2) Дилтиазема
- 3) Метилдопы
- 4) Валсартана

8. ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ТЕСТА С НАТРИЕВОЙ НАГРУКОЙ ДИАГНОЗ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМА ВЫСОКОВЕРОЯТЕН ПРИ СУТОЧНОЙ ЭКСКРЕЦИИ АЛЬДОСТЕРОНА

- 1) Более 14 мг
- 2) Более 10 мг
- 3) Менее 10 мг
- 4) Менее 6 мг

9. ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ТЕСТА С ФИЗИОЛОГИЧЕСКИМ РАСТВОРОМ ДИАГНОЗ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМА ВЫСОКОВЕРОЯТЕН ПРИ УРОВНЕ АЛЬДОСТЕРОНА КРОВИ ПОСЛЕ ТЕСТА

- 1) Более 6 нг/дл
- 2) Более 10 нг/дл
- 3) Менее 10 нг/дл
- 4) Менее 5 нг/дл

10. ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМА ПРИМЕНЯЕТСЯ

- 1) Спиринолактон
- 2) Преднизолон
- 3) Каберголин
- 4) Оперативное вмешательство

11. К АКТГ-ЗАВИСИМОМУ ГИПЕРКОРТИЦИЗМУ ОТНОСИТСЯ

- 1) Кортикостерома
- 2) Кортикобластома
- 3) Болезнь Иценко-Кушинга
- 4) Макронодулярная гиперплазия коры надпочечников

12. АКТГ-ЭКТОПИРОВАННЫЙ СИНДРОМ СРЕДИ ВСЕХ СЛУЧАЕВ АКТГ-ЗАВИСИМОГО ГИПЕРКОРТИЦИЗМА СОСТАВЛЯЕТ

- 1) 5-10%
- 2) 15-20%
- 3) 30-40%
- 4) 50-60%

13. НАИБОЛЕЕ ЧАСТО АКТГ-ЭКТОПИРОВАННЫЙ СИНДРОМ ОТМЕЧАЕТСЯ ПРИ

- 1) Мелкоклеточном раке легкого
- 2) Раке желудка
- 3) Фолликулярном раке щитовидной железы
- 4) Опухоли яичника

14. К ТЕСТАМ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ДЛЯ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ЭНДОГЕННОГО ГИПЕРКОРТИЦИЗМА ОТНОСИТСЯ

- 1) Определение кортизола крови утром
- 2) Определение кортизола в слюне, собранной в 23 ч
- 3) Большая проба с дексаметазоном
- 4) Определение АКТГ крови

15. ДЛЯ ЭНДОГЕННОГО ГИПЕРКОРТИЦИЗМА ХАРАКТЕРЕН УРОВЕНЬ КОРТИЗОЛА СЛЮНЫ В 23 Ч

- 1) Ниже 5,2 нмоль/л
- 2) Ниже 7,6 нмоль/л
- 3) Выше 7,6 нмоль/л
- 4) Выше 9,4 нмоль/л

16. ПОСЛЕ ПРИЕМА 1 МГ ДЕКСАМЕТАЗОНА В 23 Ч (МАЛАЯ ДЕКСАМЕТАЗОНОВАЯ ПРОБА) НА СЛЕДУЮЩИЙ ДЕНЬ УТРОМ ПРИ ОТСУТСТВИИ ЭНДОГЕННОГО ГИПЕРКОРТИЦИЗМА СОДЕРЖАНИЕ КОРТИЗОЛА КРОВИ СОСТАВЛЯЕТ

- 1)  $\leq 50$  нмоль/л
- 2)  $\leq 75$  нмоль/л
- 3) Более 50 нмоль/л
- 4) Более 75 нмоль/л

17. ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО-КУШИНГА ОФИЦИАЛЬНО ЗАРЕГИСТРИРОВАН В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПРЕПАРАТ

- 1) Каберголин
- 2) Пасиреотид
- 3) Митотан
- 4) Метирапон

18. ФЕОХРОМОЦИТОМА ЧАЩЕ ЛОКАЛИЗУЕТСЯ

- 1) В корковом веществе надпочечников
- 2) В мозговом веществе надпочечников
- 3) В параганглиях по ходу брюшной аорты
- 4) В средостении

19. ФЕОХРОМОЦИТОМА ПРОДУЦИРУЕТ

- 1) Кортизол
- 2) Альдостерон
- 3) Норадреналин, адреналин
- 4) Эстрадиол, эстрон

20. РАЗВИТИЮ ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО КРИЗА У ПАЦИЕНТОВ С ФЕОХРОМОЦИТОМОЙ СПОСОБСТВУЕТ

- 1) Пальпация опухоли
- 2) Прием ингибиторов АПФ
- 3) Вирусная инфекция
- 4) Прием острой пищи

21. СУТОЧНАЯ ЭКСКРЕЦИЯ МЕТАНЕФРИНОВ ПОВЫШЕНА ПРИ

- 1) Альдостероме
- 2) Кортикостероме
- 3) Кортикотропиноме
- 4) Феохромоцитоме

22. ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ФЕОХРОМОЦИТОМОЙ КУПИРУЕТСЯ

- 1) Альфа-адреноблокаторами
- 2) Блокаторами кальциевых каналов
- 3) Ингибиторами АПФ
- 4) Диуретикам

23. Если у пациента диагностирована феохромоцитома, целесообразно провести обследование для исключения

- 1) Опухоли желудка

- 2) Рака легких
- 3) Медуллярного рака щитовидной железы
- 4) Опухоли яичника

24. АКТГ-ЭКТОПИРОВАННЫЙ СИНДРОМ В ОТЛИЧИЕ ОТ БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО-КУШИНГА МОЖЕТ СОПРОВОЖДАТЬСЯ

- 1) Снижением массы тела
- 2) Гипогликемиями
- 3) Снижением кортизола
- 4) Гиперкалиемией

25. ПРИ ЛАБОРАТОРНОМ ПОДТВЕРЖДЕНИИ ЭНДОГЕННОГО ГИПЕРКОРТИЦИЗМА И УРОВНЕ АКТГ В УТРЕННИЕ ЧАСЫ БОЛЕЕ ИЛИ РАВНОМ 10 ПГ/МЛ ОСНОВНОЙ МЕТОД ТОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

- 1) УЗИ надпочечников
- 2) МРТ головного мозга
- 3) КТ надпочечников
- 4) МРТ надпочечников

26. ПРИ МАНИФЕСТНОМ ТИРЕОТОКСИКОЗЕ НАБЛЮДАЕТСЯ

- 1) Повышение ТТГ
- 2) Снижение ТТГ, повышение свободного Т4 и Т3
- 3) Нормальный уровень ТТГ, повышение свободного Т4
- 4) Повышение антител к тиреопероксидазе

27. ПРИ ТИРЕОТОКСИКОЗЕ ХАРАКТЕРНО

- 1) Повышение систолического АД, высокое пульсовое давление
- 2) Повышение диастолического АД, небольшое пульсовое давление
- 3) Наличие выпота в полости перикарда
- 4) Брадикардия

28. ОСНОВНОЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТИРЕОТОКСИКОЗА ПРИ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА

- 1) Преднизолон
- 2) Тиамазол
- 3) Левотироксин
- 4) Верапамил

29. НАИБОЛЕЕ ЧАСТАЯ ПРИЧИНА ПЕРВИЧНОГО ГИПОТИРЕОЗА

- 1) Эндемический зоб
- 2) Подострый тиреоидит
- 3) Аутоиммунный тиреоидит
- 4) Аномалии развития щитовидной железы

### 30. ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА ПЕРВИЧНЫЙ ГИПОТИРЕОЗ ОСНОВНЫМ СКРИНИНГОВЫМ ДИАГНОСТИЧЕСКИМ ТЕСТОМ ЯВЛЯЕТСЯ ИССЛЕДОВАНИЕ

- 1) Свободного Т4
- 2) ТТГ
- 3) Свободного Т3
- 4) Антител к рецептору ТТГ

#### Ситуационные задачи

**Задача 1. Жалобы.** Пациентка 43 лет предъявляет жалобы на головные боли, головокружение при подъеме АД, генерализованную мышечную слабость, периодически судороги в ногах, быструю утомляемость.

**Анамнез заболевания.** В течение пяти лет пациентка отмечает повышение АД, по поводу чего наблюдалась терапевтом по месту жительства, получала гипотензивную терапию (эналаприл). Подъемы АД до 200/110 мм рт.ст. Около 2 лет назад начали беспокоить периодические боли в ногах, судороги, мышечная слабость, возникающие без видимых провоцирующих факторов, проходящие самостоятельно в течение 2-3 недель.

**Анамнез жизни:** Вредные привычки отрицает. Наследственность не отягощена. Менструации регулярные. В анамнезе 2 родов.

**Данные физикального обследования пациента:** Общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Положение активное. Телосложение правильное. Рост 165 см, вес 63 кг. Кожные покровы чистые, обычной окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Щитовидная железа не увеличена. Пульс 80 ударов в минуту, ритмичный. АД 170/100 мм рт.ст. Левая граница сердца на 2 см снаружи от срединно-ключичной линии. Тоны сердца приглушены. ЧД 17 в минуту. Грудная клетка правильной формы. Перкуторно над всей поверхностью легких ясный легочный звук. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Отеков нет. Дизурических явлений не отмечает.

Биохимическое исследование крови: АЛТ 29 ЕД/л, АСТ 14 ЕД/л, креатинин 53 мкмоль/л, калий 2,8 ммоль/л, общ. белок 60 г/л, билирубин общ. 14,7 мкмоль/л, кальций 2,28 ммоль/л, холестерин 5,3 ммоль/л.

ЭКГ: Ритм синусовый, признаки гипертрофии левого желудочка.

Анализ мочи; уд.вес 1012, белка нет, лейкоциты 3-4 в п/з.

Гормоны в крови: Т3св - 4,8, Т4 св - 13,8, ТТГ- 1,1 мкМЕ/л, кортизол - 362,2 (норма 230-750 нмоль/л). Моча на катехоламины: Диурез - 2,2 л, адреналин - 43,1 нмоль/сут (норма 30-80 нмоль/сут), норадреналин - 127,6 нмоль/л (норма 20-240 нмоль/сут). Ренин 1,2 мкМЕ/мл (норма 2,8-39,9), альдостерон 1102 пг/мл (норма: лежа 8-172, сидя 30-355).

УЗИ почек без патологии. УЗИ надпочечников: в проекции левого надпочечника визуализируется изоэхогенное округлое образование 23x19 мм. В

проекции правого надпочечника патологических образований достоверно не визуализируется.

Вопросы

1. Определите круг заболеваний, протекающих с подобной клинической картиной.
2. Проведите дифференциальный диагноз.
3. Оцените предложенные результаты дополнительных исследований.
4. Сформулируйте клинический диагноз.
5. Предложите план ведения и лечения больного

**Задача 2.** Больная Б., 42 года, бухгалтер, направлена на прием к эндокринологу участковым терапевтом.

Жалобы: на общую слабость, прибавку массы тела, головные боли, подъемы АД до 190/100 мм.рт.ст, сухость во рту и умеренную жажду, боли в костях и позвоночнике, нарушение менструальной функции.

Анамнез заболевания: вышеуказанные жалобы отмечает в течение 2-3 лет. В течение нескольких месяцев прибавка массы тела составила 10-12 кг, появились розовые стрии в области передней брюшной стенки, нарушение менструальной функции, 2-3 месяца - аменорея. Ухудшение самочувствия связывает с перенесенной черепно-мозговой травмой и стрессовой ситуацией.

Анамнез жизни: из перенесенных заболеваний - частые вирусные инфекции и бронхиты, гонартроз. Операций не было. Непереносимости лекарственных препаратов не отмечает. Менархе с 10 лет, роды – 1, вес ребенка при рождении 4,2 кг. Наследственность: гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа и ранняя менопауза у матери.

Данные физикального обследования пациента: общее состояние удовлетворительное. Рост 164 см, вес 115 кг, с преимущественным отложением подкожно-жировой клетчатки в области передней брюшной стенки, туловища. Объем талии 122 см, объем бедер 110 см. Кожные покровы повышенной жирности, акне в области спины. В области плеч, бедер, передней брюшной стенки отмечаются багровые стрии. Избыточный рост волос над верхней губой, в области подбородка, белой линии живота, внутренней поверхности бедер. Пульс 76 уд. в мин., хорошего наполнения, не напряжен. АД 170/90 мм.рт.ст. Границы сердца смещены влево от срединно-ключичной линии на 1,5 см. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Дыхание везикулярное, без хрипов. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень пальпируется по краю реберной дуги. Дизурических расстройств не отмечает. Почки не пальпируются. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Пастозность голеней.

Вопросы:

1. Сформулируйте предварительный диагноз.
2. Определите круг заболеваний, протекающих с подобной клинической картиной.

3. Проведите дифференциальный диагноз.
4. Составьте план обследования пациента с его обоснованием.
5. Сформулируйте клинический диагноз.
6. Предложите план ведения и лечения больного.

**Задача 3.** Больной М., 50 лет, водитель, поступил в терапевтическое отделение.

Жалобы: на частые головные боли, утомляемость, одышку, приступы повышения артериального давления до 220/120 мм.рт.ст.

Анамнез заболевания: больным себя считает около 5 лет, когда впервые появились головные боли, утомляемость, одышка, приступы повышения артериального давления. Лечился у терапевта по поводу гипертонической болезни. Антигипертензивная терапия неэффективна, в последнее время приступы с резким повышением артериального давления участились. В клинике развился гипертонический криз, который сопровождался резкой головной болью, тахикардией, бледностью кожных покровов, тошнотой, рвотой, болями в животе.

Анамнез жизни: частые вирусные инфекции в детстве, бронхиты, пневмонии. Травм, переломов, переливаний крови не было. Непереносимости лекарственных препаратов не отмечает.

Наследственность: гипертоническая болезнь, ишемический инсульт у матери.

Данные физикального обследования пациента: общее состояние тяжелое. Пониженного питания, холодные конечности, багрово-красный оттенок кожи на кистях, предплечьях, стопах. Кожные покровы влажные. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Пульс 98 уд./мин., АД 230/120 мм.рт.ст. Границы сердца не изменены. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, тахикардия. Живот симметрично участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Дизурических расстройств нет. Почки не пальпируются. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Отеков не выявлено.

Вопросы:

1. Сформулируйте предварительный диагноз.
2. Определите круг заболеваний, протекающих с подобной клинической картиной.
3. Проведите дифференциальный диагноз.
4. Составьте план обследования пациента с его обоснованием.
5. Сформулируйте клинический диагноз.
6. Предложите план ведения и лечения больного.

**Задача 4.** Больная К., 65 лет, инвалид 2 группы, направлена на прием к эндокринологу участковым терапевтом.

Жалобы: выраженная слабость, головокружение, значительная прибавка массы тела, подъемы артериального давления, отеки лица и нижних конечностей.

Анамнез заболевания: вышеуказанные жалобы отмечает в течение 5 лет. Постепенное ухудшение самочувствия в течение года, одышка при ходьбе, прибавка массы тела 8 - 10 кг за 0,5 года, подъемы АД до 190/90 мм.рт.ст, отеки лица и нижних конечностей

Анамнез жизни: из перенесенных заболеваний: хронический пиелонефрит, гипертоническая болезнь в течение 10 лет, прием антигипертензивных препаратов нерегулярный. 3 года назад перенесла ишемический инсульт. Травм, операций не было. Непереносимости лекарственных препаратов не отмечает.

Менархе с 14 лет, роды – 3, вес детей при рождении 3,0 кг, 3,4 кг, 4,0 кг. Менопауза с 55 лет.

Наследственность: сахарный диабет 2 типа, гипертоническая болезнь, неоднократно ишемический инсульт у матери.

Данные физикального обследования пациента: общее состояние ближе к удовлетворительному. Кожные покровы сухие, бледные с желтушным оттенком, пастозность лица, заторможенность, замедленная речь. Витилиго. Рост 162 см, вес 90 кг. Подкожно-жировая клетчатка равномерно распределена. Объем талии 108 см, объем бедер 101 см. Тургор кожи снижен. Шейные лимфатические узлы не увеличены. Щитовидная железа мягкая при пальпации, не увеличена, узлов при пальпации не определяется. Дыхание везикулярное, без хрипов. Пульс 62 ударов в минуту, ритмичный, АД 170/90 мм.рт.ст. Границы сердца смещены влево на 1 см от срединно-ключичной линии. Тоны сердца ритмичные, глухие, брадикардия. Живот симметрично участвует в акте дыхания, при пальпации плотный, безболезненный. Стул – склонность к запорам. Печень и селезенка не увеличены. Почки не пальпируются. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Пастозность голеней.

Вопросы:

1. Сформулируйте предварительный диагноз.
2. Определите круг заболеваний, протекающих с подобной клинической картиной.
3. Проведите дифференциальный диагноз.
4. Составьте план обследования пациента с его обоснованием.
5. Сформулируйте клинический диагноз.
6. Предложите план ведения и лечения больного.

### Пример ответов на ситуационную задачу

Задача 1. Наличие высокой артериальной гипертензии у пациентки молодого возраста, жалобы на мышечную слабость, судороги требуют обследования для исключения вторичной (симптоматической) артериальной гипертензии. При физикальном обследовании, УЗИ, анализе мочи, биохимическом исследовании крови патологии со стороны почек не выявлено. Тиреоидные гормоны крови в норме. Катехоламины мочи не повышены, что позволяет исключить феохромоцитому как причину АГ. В биохимическом исследовании крови обращает на себя внимание гипокалиемия, что в сочетании с АГ и мышечной слабостью заставляет думать о наличии гиперальдостеронизма. Выявлено снижение уровня ренина, значительное повышение альдостерона, также существенно повышено альдостерон-рениновое соотношение. Высокий уровень альдостерона в сочетании с гипокалиемией в данном случае подтверждает наличие первичного гиперальдостеронизма даже без подтверждающих тестов. При УЗИ выявлено изоэхогенное образование в проекции левого надпочечника. Для уточнения патологии надпочечника желательное проведение компьютерной томографии и катетеризация надпочечниковых вен с проведением селективного венозного забора крови. Клинический диагноз: Первичный гиперальдостеронизм, альдостерома левого надпочечника. Гипокалиемический синдром с генерализованной мышечной слабостью и судорожным синдромом. Артериальная гипертензия 2 степени, гипертрофия левого желудочка. При подтверждении односторонней гиперпродукции альдостерона показано оперативное лечение.

### Ответы на тестовые задания для самоконтроля знаний

- |        |        |
|--------|--------|
| 1. 3)  | 16. 1) |
| 2. 1)  | 17. 2) |
| 3. 2)  | 18. 2) |
| 4. 3)  | 19. 3) |
| 5. 4)  | 20. 1) |
| 6. 3)  | 21. 4) |
| 7. 2)  | 22. 1) |
| 8. 1)  | 23. 3) |
| 9. 2)  | 24. 1) |
| 10. 1) | 25. 2) |
| 11. 3) | 26. 2) |
| 12. 2) | 27. 1) |
| 13. 1) | 28. 2) |
| 14. 2) | 29. 3) |
| 15. 4) | 30. 2) |

## Рекомендуемая литература

### Основная

1. Эндокринология. Национальное руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 741 с.
2. Российские клинические рекомендации. Эндокринология / Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 592 с.
3. Эндокринология. Стандарты медицинской помощи /сост. А.С. Дементьев, Н.А. Калабкин, С.Ю. Кочетков. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 608 с. – (Серия «Стандарты медицинской помощи»).

### Дополнительная

1. Аметов А. С. Акромегалия и гигантизм: учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей / А. С. Аметов, Е. В. Доскина. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 142 с.
2. Древаль А.В., Эндокринные синдромы. Диагностика и лечение - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 416 с.
3. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушения обмена веществ: руководство/Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. 2-е изд., испр. и доп. 2013. – 1024 с.
4. Шустов С. Б., Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии / С. Б. Шустов - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 272 с.
5. Эндокринная хирургия: руководство / Р. Т. Адамян [и др.]; под ред. И. И. Дедова, Н. С. Кузнецова, Г. А. Мельниченко. - М.: Литтерра, 2014. - 338 с.
6. Эндокринология по Вильямсу. Заболевания коры надпочечников и эндокринная артериальная гипертензия / Г. М. Кроненберг [и др.]; пер. с англ. под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - М.: Рид Элсивер, 2010.

## Приложения

Причина	Распространенность среди пациентов с АГ	Возможные симптомы и признаки	Обследование
Синдром обструктивного апноэ во время сна	5–10%	Храп; ожирение (но может встречаться при отсутствии ожирения); сонливость днем	Шкала Эпворта и полисомнография
Ренопаренхиматозные заболевания	2–10%	Бессимптомное течение; сахарный диабет; гематурия, протеинурия, никтурия; анемия, образование почек при поликистозе у взрослых	Креатинин и электролиты плазмы, СКФ; анализ мочи на кровь и белок, отношение альбумин/креатинин мочи; ультразвуковое исследование почек
Атеросклероз почечных артерий	1–10%	Пожилые; диффузный атеросклероз (особенно периферических артерий); диабет; курение; рецидивирующий отек легких; шум в проекции почечных артерий.	Дуплексное сканирование почечных артерий или КТ-ангиография или МР-ангиография
Фибромускулярная дисплазия почечных артерий		Молодые; чаще у женщин; шум в проекции почечных артерия	
Коарктация аорты	<1%	Обычно выявляется у детей или подростков; разница АД ( $\geq 20/10$ мм рт. ст.) между верхними и нижними конечностями и/или между правой и левой рукой и задержка радиально-фemorальной пульсации; низкий ЛПИ; систолический шум в межлопаточной области; узурация ребер при рентгенографии	Эхокардиография
<b>Эндокринные причины</b>			
Первичный альдостеронизм	5–15%	Спонтанная или индуцированная диуретиками гипокалиемия, гипертензия в сочетании с надпочечниковой инсиденталомой, или	Ренин, альдостерон плазмы

		семейным анамнезом	
Феохромоцитома	<1%	Периодические симптомы: эпизоды повышения АД, головная боль, потливость, сердцебиения и бледность; лабильное АД	Метанефрины в плазме или суточной моче
Синдром Кушинга	<1%	Лунообразное лицо, центральное ожирение, атрофия кожи, стрии, диабет, длительный прием стероидов	Проба с 1 мг дексаметазона, и/или кортизол слюны в 23:00-00:00, и/или суточная экскреция свободного кортизола с мочой
Заболевания щитовидной железы (гипер- или гипотиреоз)	1–2%	Признаки и симптомы гипер- или гипотиреоза	Оценка функции щитовидной железы (ТТГ, Т4, Т3)
Гиперапаратиреоз	<1%	Остеопороз, мочекаменная болезнь, гиперкальциемия, гипофосфатемия	Паратгормон, уровень кальция
Акромегалия		Увеличение акральных частей тела, укрупнение и огрубление черт лица, потливость	Инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1) сыворотки крови

Приложение 1. Частые причины вторичных гипертензий.

<b>Возрастная группа</b>	<b>Частота (%)</b>	<b>Типичные причины</b>
Дети (<12 лет)	70–85	Ренопаренхиматозные заболевания Коарктация аорты Моногенные заболевания
Подростки (12–18 лет)	10–15	Ренопаренхиматозные заболевания Коарктация аорты Моногенные заболевания
Молодые (19–40 лет)	5–10	Ренопаренхиматозные заболевания Фибромускулярная дисплазия Недиагностированные моногенные заболевания
Средний возраст (41–65 лет)	5–15	Первичный альдостеронизм Обструктивное ночное апноэ Синдром Кушинга Феохромоцитома Ренопаренхиматозные заболевания Атеросклероз почечных артерий Заболевания щитовидной железы
Пожилые (>65 лет)	5–10	Атеросклероз почечных артерий Ренопаренхиматозные заболевания Заболевания щитовидной железы

Приложение 2. Распространенность и типичные причины вторичных гипертензий в различных возрастных группах

Учебное издание

С о с т а в и т е л и:

Жук Елена Алексеевна  
Батрак Галина Алексеевна  
Мясоедова Светлана Евгеньевна

**АРТЕРИАЛЬНЫЕ ГИПЕРТЕНЗИИ ЭНДОКРИННОГО ГЕНЕЗА**

ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия»  
Минздрава России  
153012, г. Иваново, Шереметевский просп., 8

