

ПОСТАНОВЛЕНИЕ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
21 июня 2021 г. № 85

Об утверждении клинических протоколов

На основании абзаца девятого части первой статьи 1 Закона Республики Беларусь от 18 июня 1993 г. № 2435-ХП «О здравоохранении», подпункта 8.3 пункта 8, подпункта 9.1 пункта 9 Положения о Министерстве здравоохранения Республики Беларусь, утвержденного постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 28 октября 2011 г. № 1446, Министерство здравоохранения Республики Беларусь ПОСТАНОВЛЯЕТ:

1. Утвердить:

клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с сахарным диабетом (взрослое население)» (прилагается);

клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями щитовидной железы (взрослое население)» (прилагается);

клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями паразитовидных желез (взрослое население)» (прилагается);

клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с эндокринными заболеваниями гипофиза, надпочечников, гонад (взрослое население)» (прилагается);

клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с ожирением (взрослое население)» (прилагается);

клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с остеопорозом (взрослое население)» (прилагается).

2. Признать утратившими силу:

приложение 1 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 1 июня 2009 г. № 532 «Об утверждении некоторых клинических протоколов»;

приложение 1 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 29 октября 2009 г. № 1020 «Об утверждении некоторых клинических протоколов»;

приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 2 июля 2013 г. № 764 «Об утверждении клинических протоколов диагностики и лечения взрослого населения с заболеваниями эндокринной системы при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях».

3. Настоящее постановление вступает в силу после его официального опубликования.

Министр

Д.Л.Пиневиц

СОГЛАСОВАНО

Брестский областной
исполнительный комитет

Витебский областной
исполнительный комитет

Гомельский областной
исполнительный комитет

Гродненский областной
исполнительный комитет

Могилевский областной
исполнительный комитет

Минский областной
исполнительный комитет

Минский городской
исполнительный комитет

Государственный пограничный
комитет Республики Беларусь

Комитет государственной
безопасности Республики Беларусь

Министерство внутренних дел
Республики Беларусь

Министерство обороны
Республики Беларусь
Министерство по чрезвычайным
ситуациям Республики Беларусь

Национальная академия
наук Беларуси

Управление делами
Президента Республики Беларусь

УТВЕРЖДЕНО

Постановление
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
21.06.2021 № 85

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

**«Диагностика и лечение пациентов с эндокринными заболеваниями
гипофиза, надпочечников, гонад (взрослое население)»**

ГЛАВА 1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. Настоящий клинический протокол устанавливает общие требования к объему оказания медицинской помощи пациентам с эндокринными заболеваниями гипофиза, надпочечников, гонад и их последствиями (взрослое население), а именно со следующими нозологическими формами: инциденталом гипофиза, гормонально-неактивная аденома гипофиза, гиперпролактинемия, акромегалия, несахарный диабет, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, гипопитуитаризм; гиперкортизолизм, гипокортицизм, феохромоцитома, гиперальдостеронизм, инциденталом надпочечника, гормонально-неактивная аденома надпочечника, врожденная дисфункция коры

надпочечников, синдром поликистозных яичников, синдром Тернера, нарушения менструальной, овуляторной функции у женщин репродуктивного возраста, менопауза, мужской гипогонадизм.

2. Требования настоящего клинического протокола являются обязательными для юридических лиц и индивидуальных предпринимателей, осуществляющих медицинскую деятельность в порядке, установленном законодательством о здравоохранении.

3. Для целей настоящего клинического протокола используются основные термины и их определения в значениях, установленных Законом Республики Беларусь «О здравоохранении», а также специальные термины и их определения:

диагностические критерии – важнейшие клинические, лабораторные, инструментальные, морфологические признаки, на основании комбинации которых устанавливается клинический диагноз определенного заболевания эндокринной системы;

дополнительная диагностика – комплекс медицинских услуг, необходимость в которых определяется по результатам обязательной диагностики и которые проводятся с целью уточнения причины заболевания, дифференциальной диагностики, определения степени тяжести, стадии патологического процесса;

клинические критерии – важнейшие клинические признаки, комбинация которых позволяет предположить наличие у пациента определенного заболевания эндокринной системы, но не является достаточно специфичной для установления клинического диагноза;

клинический диагноз – медицинское заключение о состоянии здоровья пациента, которое устанавливается на основании оценки результатов медицинского осмотра, данных обязательной и дополнительной диагностики. Включает основное заболевание, его осложнения, сопутствующие заболевания с указанием клинической формы и стадии;

обязательная диагностика – минимальный комплекс медицинских услуг, предоставляемых пациенту с заболеванием эндокринной системы на любом уровне оказания медицинской помощи;

4. В настоящем клиническом протоколе приведены типовые диагностические и лечебные схемы, а также определены медицинские показания к госпитализации и план наблюдения.

Перечень медицинских услуг, медицинских вмешательств в целях диагностики и лечения заболеваний сформирован в соответствии с постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 5 декабря 2016 г. № 123 «Об установлении перечня медицинских услуг, медицинских вмешательств».

С целью дополнительной диагностики для верификации основного и (или) сопутствующего заболевания могут применяться иные, не указанные в данном клиническом протоколе медицинские услуги (медицинские вмешательства), назначенные по результатам консультации врача-специалиста, проведения врачебного консилиума в соответствии с иными клиническими протоколами диагностики и лечения пациентов, утвержденными Министерством здравоохранения.

Для лечения рекомендованы базовые схемы фармакотерапии заболеваний, включающие основные фармакотерапевтические группы лекарственных средств (далее, если не установлено иное – ЛС).

ЛС представлены по международным непатентованным наименованиям, а при их отсутствии – по химическим наименованиям по систематической или заместительной номенклатуре с указанием лекарственной формы и дозировки.

Применение ЛС осуществляется по медицинским показаниям в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (листочком-вкладышем).

В каждой конкретной ситуации в интересах пациента решением врачебного консилиума объем диагностики и лечения может быть расширен с использованием других утвержденных Министерством здравоохранения методов оказания медицинской помощи, не включенных в настоящий клинический протокол.

Применение научно обоснованных, но еще не утвержденных методов осуществляется в соответствии со статьей 18 Закона Республики Беларусь «О здравоохранении».

В плане наблюдения предусмотрен контроль основных показателей, определяющих степень компенсации и прогноз течения заболевания. По медицинским показаниям перечень и частота предоставления медицинских услуг могут быть увеличены.

ГЛАВА 2

ИНЦИДЕНТАЛОМА ГИПОФИЗА, ГОРМОНАЛЬНО-НЕАКТИВНАЯ АДЕНОМА ГИПОФИЗА

5. Инциденталома гипофиза – объемное образование гипофиза, случайно выявленное при магнитно-резонансной томографии (далее – МРТ) или компьютерной томографии (далее – КТ), выполненных не для диагностики патологии гипофиза, радиологически оцененное как аденома гипофиза. Данный термин не применяется к иным радиологическим находкам (киста кармана Ратке, аномалии строения турецкого седла, гипоплазия гипофиза, краниофарингиома и другие доброкачественные образования). Инциденталома – предварительный клинический диагноз, в ходе диагностики уточняется конкретная нозологическая форма.

6. Гормонально-неактивная аденома гипофиза – объемное образование гипофиза, радиологически расцененное как доброкачественное (аденома гипофиза) без подтвержденных признаков гормональной активности.

7. Классификация по МКБ-10:

D35.2 Доброкачественное новообразование гипофиза.

8. Доброкачественное гормонально-неактивное новообразование гипофиза классифицируется:

по размеру аденомы: микроаденома (менее 10 мм); макроаденома (более 10 мм);

по характеру роста опухоли: эндоселлярная; экстраселлярная с пара- или супраселлярным ростом (без зрительных нарушений или со зрительными нарушениями); инфраселлярная; антеселлярная; ретроселлярная.

9. Клинические критерии в большинстве случаев отсутствуют.

При макроаденоме гипофиза могут быть выявлены признаки объемного воздействия опухоли «масс-эффект», включающие головную боль, нарушения зрения, глазодвигательные нарушения и неврологическую симптоматику, симптомы гипопитуитаризма (в 30–50 % случаев), которые зависят от расположения и размеров аденомы.

Инциденталома в форме микроаденомы гипофиза в большинстве случаев асимптомна.

10. Обязательная диагностика включает:

при микроаденоме:

исследование гормонов крови: инсулиноподобный фактор роста-1 (далее – ИФР-1), пролактин, свободный тироксин (далее – св.Т4);

МРТ области гипофиза;

осмотр глазного дна, периметрию (если микроаденома прилежит к зрительным нервам, хиазме);

при макроаденоме:

исследование гормонов крови: ИФР-1, пролактин, св.Т4, фолликулостимулирующий гормон (далее – ФСГ), лютеинизирующий гормон (далее – ЛГ), тестостерон (у мужчин);

МРТ области гипофиза;

суточный объем мочи, удельный вес (при полиурии);

прием (осмотр, консультация) врачом-офтальмологом (осмотр глазного дна, периметрия), врачом-нейрохирургом.

11. Дополнительная диагностика включает:

глюкозотолерантный тест (далее – ГТТ) с 75 г глюкозы с определением соматотропного гормона (далее – СТГ), гликемии;

исследование гормонов крови: пролактин, макропролактин, кортизол, свободный кортизол в моче, свободный кортизол в слюне, малая дексаметазоновая проба, адренокортикотропный гормон (далее – АКТГ), тиреотропный гормон (далее – ТТГ), эстрадиол (у женщин).

При выявлении признаков гипопитуитаризма или признаков гормональной активности аденомы (акромегалия, болезнь Кушинга, гиперпролактинемия) обследование, диагностика и лечение проводится согласно соответствующим главам настоящего клинического протокола;

прием (осмотр, консультация): врача-офтальмолога, врача-нейрохирурга, врача-невролога, врача-онколога, врача-радиолога.

12. Цели лечения макроаденомы без признаков гормональной активности:

устранение и (или) предотвращение дальнейшего роста опухоли гипофиза, уменьшение объема опухоли;

коррекция зрительных нарушений;

сохранение функции аденогипофиза;

устранение осложнений.

13. Лечение.

Микроаденома без признаков гормональной активности в лечении не нуждается.

При наличии медицинских показаний проводится оперативное лечение, в остальных случаях обнаружения гормонально-неактивных образований гипофиза следуют схеме динамического наблюдения.

При любых сроках наблюдения оперативное лечение гормонально-неактивной аденомы гипофиза рекомендовано:

при компрессии хиазмы зрительных нервов, нарушениях полей зрения, экстренность операции зависит от степени нарушений;

при выявлении гормональной активности аденомы (кроме пролактиномы);

при наличии клинических симптомов компрессии (нарушения ликворооттока, офтальмоплегия, гидроцефалия и внутричерепная гипертензия, обусловленная внедрением опухоли в III желудочек, ликвореи, обусловленной одновременным разрушением образованием диафрагмы и дна), апоплексии гипофиза;

при отрицательной динамике: появление новых или прогрессия имеющихся неврологических или глазных клинических симптомов, развитие гипопитуитаризма или выявление гормональной активности, увеличение размера опухоли или изменение ее структуры, невозможности исключения злокачественного процесса.

При развитии рецидива необходимо рассмотреть возможность проведения радиотерапии. При необходимости назначается заместительная терапия гипопитуитаризма.

14. Медицинские показания к госпитализации:

Проведение дифференциальной диагностики в стационарных условиях и (или) необходимость в нейрохирургическом вмешательстве (лечении).

15. План наблюдения.

Первичное лабораторное обследование для выявления гормональных нарушений проводится всем пациентам с гипофизарной инциденталомой.

Под отрицательной клинической динамикой понимают: появление новых или прогрессирование имеющихся неврологических или глазных клинических симптомов, развитие гипопитуитаризма или выявление гормональной активности, увеличение размера опухоли и (или) изменение ее структуры.

В случае отрицательной клинической динамики может потребоваться экстренное обследование и госпитализация.

При наличии микроаденомы любого размера повторная МРТ рекомендуется через 1 год.

Если асимптомная микроаденома через 1 год сохраняет размеры менее 5 мм, дальнейшее наблюдение пациента можно прекратить.

При размере микроаденомы более 5 мм повторную МРТ и гормональное обследование проводят через 1 год, при отсутствии отрицательной динамики только МРТ

через 2–3 года, при отсутствии отрицательной динамики дальнейшее наблюдение можно прекратить.

При наличии макроаденомы, расположенной удаленно от хиазмы (более 5 мм), повторное МРТ-исследование и офтальмологическое обследование рекомендуются через 6–12 месяцев, затем 1 раз в 12 месяцев последующие 2 года, дальнейшая кратность наблюдения 1 раз в 2 года. Комплексное гормональное обследование с целью исключения гипопитуитаризма рекомендуется проводить в те же сроки.

Если аденома любого размера прилегает к зрительному нерву или хиазме (менее 5 мм), необходимо рассматривать хирургическое вмешательство. Если хирургическое вмешательство не проведено, повторная МРТ рекомендуется через 6–12 месяцев, в эти же сроки показано офтальмологическое обследование с исследованием полей зрения. В дальнейшем при отсутствии отрицательной динамики обследование проводится 1 раз в 12 месяцев первые 3 года.

ГЛАВА 3 ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ

16. Гиперпролактинемия – стабильное повышение уровня пролактина крови.

17. Классификация по МКБ-10:

E22.1 Гиперпролактинемия.

18. Классификация:

физиологическая гиперпролактинемия;

патологическая гиперпролактинемия: первичная (гипоталамо-гипофизарная), вторичная (на фоне других заболеваний), медикаментозная, идиопатическая.

19. Физиологическая гиперпролактинемия – состояния, ассоциированные с повышением пролактина крови и не требующие лечения: беременность, лактация, после физической нагрузки, приема пищи, сна, полового акта, медицинских манипуляций, гипогликемии, стресса, интеркуррентных заболеваний с подъемом температуры.

20. Патологическая гиперпролактинемия (синдром гиперпролактинемии) – симптомокомплекс, возникающий на фоне гиперпролактинемии, наиболее характерным проявлением которого является нарушение функции репродуктивной системы:

20.1. первичная гиперпролактинемия (заболевания гипоталамо-гипофизарной системы):

макропролактиномы (>10 мм) и микропролактиномы (<10 мм);

смешанные аденомы и гиперпролактинемия при гормонально-активных опухолях гипофиза (сомато-, кортико-, гонадо-, тиреотропинома), гиперпролактинемия при множественной эндокринной неоплазии (далее – МЭН 1);

гиперпролактинемия при гормонально-неактивной опухоли гипофиза, лимфоцитарном аутоиммунном гипофизите, синдроме «пустого» турецкого седла;

лучевое облучение, травмы (разрыв ножки гипофиза, хирургические вмешательства в супраселлярной области);

опухоли и врожденные аномалии развития гипоталамо-гипофизарной области (краниофарингиома, герминома, метастатическое поражение, менингиома, разрастание опухоли, расположенной над турецким седлом (супраселлярные массы), киста кармана Ратке);

объемно-деструктивные и воспалительно-инфильтративные заболевания гипоталамуса, гранулематозные процессы, инфекционные процессы, сосудистые аномалии (аневризма внутренней сонной артерии);

20.2. вторичная гиперпролактинемия на фоне других заболеваний:

первичный гипотиреоз;

недостаточность коры надпочечников;

врожденная дисфункция коры надпочечников;

хроническая почечная недостаточность;

хроническая печеночная недостаточность;

синдром поликистозных яичников;
хронический простатит;
нейрогенная и психогенная формы (травмы грудной стенки, спинного мозга, опоясывающий лишай, раздражение сосков молочной железы (пирсинг), синдром ложной беременности, эпилептический приступ);

20.3. медикаментозная гиперпролактинемия (по механизму возникновения):

истощение запасов дофамина – резерпин, метилдофа;
блокада дофаминовых рецепторов – нейролептики из групп фенотиазина (тиоридазин, хлорпромазин), производные бутирофенона (галоперидол), противорвотные средства (метоклопрамид);

ЛС, тормозящие продукцию дофамина – верапамил, морфин;
неизбирательные ингибиторы нейронального захвата, трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин), ингибиторы захвата моноаминоксидазы;
ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин);
эстроген-содержащие препараты, аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона, тиреолиберин;
стимуляторы серотонинергической системы – амфетамины, галлюциногены;
блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов – ранитидин, фамотидин, роксатидин, низатидин и иные ЛС;

20.4. идиопатическая гиперпролактинемия.

21. Клинические критерии:

симптомы гиперпролактинемии:

у женщин – нарушения менструального цикла, овуляторной функции, галакторея, гирсутизм, снижение либидо;

у мужчин – снижение либидо, потенции, признаки дефицита андрогенов, бесплодие, гинекомастия;

клинические симптомы наличия объемного процесса в гипоталамо-гипофизарной области: головная боль, сужение полей зрения, компрессия зрительного нерва, гипопитуитаризм, повышение внутричерепного давления, гидроцефалия, несхарный диабет, ликворея, паралич III, IV, VI пар черепно-мозговых нервов;

метаболические эффекты: ожирение, нарушение углеводного и жирового обмена, утомляемость, общая слабость, остеопения, остеопороз;

психоэмоциональные расстройства: аффективная лабильность, астения.

22. Диагностические критерии:

гиперпролактинемия можно диагностировать при повторном выявлении повышенного уровня пролактина выше верхней границы нормы референсного интервала для используемого диагностического набора после исключения физиологической гиперпролактинемии и подтверждения нормального уровня ТТГ;

при установленной гиперпролактинемии проводится уточнение наличия клинических признаков, дифференциальная диагностика причины гиперпролактинемии;

при наличии патологической гиперпролактинемии и подозрении на объемное образование в гипоталамо-гипофизарной области проводится МРТ гипофиза, предпочтительно с введением контрастного вещества;

в случае выявления макроаденомы или микроаденомы с супраселлярным ростом, показана консультация врача-офтальмолога с оценкой остроты зрения, состояния зрительного нерва и компьютерной периметрией;

при повышении уровня пролактина и отсутствии клинических симптомов проводится определение мономерного пролактина для исключения феномена макропролактинемии;

при подозрении на медикаментозную гиперпролактинемия рекомендуется повторное определение уровня пролактина через 72 ч. после отмены препарата, если это возможно без риска для состояния пациента;

при несоответствии больших размеров аденомы гипофиза, наличии явных клинических симптомов и умеренного повышения уровня пролактина крови

рекомендуется проводить разведение сыворотки 1:100 и определение пролактина повторно в разведении для исключения ложноотрицательных результатов («НООК»-эффект);

у женщин с нормальным менструальным циклом выполняется оценка овуляции (при планировании беременности – в течение 3-х циклов);

при подозрении на вторичную гиперпролактинемия проводится обследование в соответствии с клиническим протоколом диагностики возможного заболевания (причины вторичной гиперпролактинемии).

23. Примеры формулировки клинического диагноза:

синдром гиперпролактинемии на фоне микроаденомы гипофиза, аменорея вторичная, галакторея;

макроаденома гипофиза, синдром гиперпролактинемии, сужение полей зрения обоих глаз с признаками компрессии зрительного нерва.

24. Цель лечения – устранение клинических проявлений гиперпролактинемии; восстановление функции половых желез, минимизация размеров опухоли гипофиза и (или) контроль роста опухоли.

При принятии решения о тактике лечения учитывают необходимость планирования беременности, выраженность клинических проявлений гипогонадизма и «масс-эффекта» (при наличии аденомы гипофиза).

25. Лечение.

Медикаментозная терапия – основной метод для пациентов с синдромом гиперпролактинемии, в том числе опухолевого генеза.

Используются ЛС группы агонистов дофамина:

каберголин, начальная доза – 0,25–0,5 мг в неделю внутрь в 1–2 приема, титрация дозы проводится на 0,5 мг в неделю с месячным интервалом под контролем уровня пролактина и клинических проявлений, терапевтическая доза – 0,25–4,5 мг в неделю, максимальная доза – 7 мг в неделю;

бромокриптин, начальная доза – 1,25 мг/сут. внутрь в 1–2 приема с титрацией дозы под контролем уровня пролактина и клинических проявлений, терапевтическая доза – 2,5–10 мг/сут.

Показано не менее 2 лет непрерывного лечения.

При достижении длительной клинико-гормональной компенсации на минимальных дозах возможна отмена медикаментозной терапии у пациентов с благоприятными прогностическими факторами:

гиперпролактинемия неопухолевого генеза или микроаденома;

невысокие уровни пролактина до начала терапии (превышающие верхнюю границу менее чем в 3 раза);

нормализация уровня пролактина на фоне терапии с последующим снижением дозы агонистов дофамина;

уменьшение размера аденомы на фоне терапии;

наступление менопаузы при отсутствии клинической симптоматики и роста аденомы гипофиза.

В других ситуациях длительность медикаментозной терапии определяется индивидуально, вероятность рецидива максимальна в первый год после прекращения медикаментозной терапии и при наличии макроаденомы.

Наличие асимптомной гиперпролактинемии не является абсолютным медицинским показанием к медикаментозной терапии.

При наступлении беременности терапию агонистами дофамина возможно отменить. Осмотр врача-офтальмолога и оценка полей зрения, периметрия проводятся 1 раз в 3 месяца.

При длительном приеме (более 5 лет) агонистов дофамина ежегодно показана ЭхоКГ и УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

После отмены агонистов дофамина уровень пролактина определяется 1 раз в 3 месяца в течение первого года наблюдения, далее – ежегодно в течение минимум 5 лет.

При медикаментозной гиперпролактинемии рекомендуется рассмотреть возможность отмены ЛС или его замены после консультации с профильным врачом-специалистом. Если ЛС, вызывающее гиперпролактинемия, отменить невозможно, при наличии жалоб и клинико-гормональных изменений обосновано лечение агонистами дофамина.

У пациентов со вторичной гиперпролактинемией (на фоне других заболеваний) проводится лечение основного заболевания.

26. Медицинские показания к хирургическому вмешательству (лечению):

компрессия хиазмы зрительных нервов, нарушения полей зрения;
клинические симптомы компрессии (нарушения ликворооттока, офтальмоплегия, гидроцефалия и внутричерепная гипертензия, обусловленная внедрением опухоли в III желудочек, ликвореи, обусловленной одновременным разрушением образованием диафрагмы и дна);

отсутствие эффекта, непереносимость или медицинские противопоказания для медикаментозной терапии агонистами дофамина;

рост опухоли на фоне медикаментозной терапии;

апоплексия гипофиза.

27. После аденомэктомии проводится контроль уровня пролактина 1 раз в 3 месяца в течение 12 месяцев, далее – ежегодно в течение 5 лет. Также проводится оценка тропных функций гипофиза для исключения их дефицита и концентрационной способности почек (исключение несахарного диабета), осмотр врача-офтальмолога с оценкой полей зрения и МРТ-контроль по медицинским показаниям.

28. Медицинские показания к проведению радиотерапии определяются врачом-нейрохирургом совместно с врачом-радиологом при невозможности выполнения хирургического вмешательства (лечения) или высоком хирургическом риске.

29. Медицинские показания к госпитализации определяются индивидуально с учетом динамики заболевания.

30. План наблюдения:

контроль пролактина первично через 1 месяц после начала лечения, далее – 1 раз в 1–3 месяца до достижения целей терапии (титрация дозы), в последующем интервал гормонального тестирования определяется индивидуально с учетом динамики заболевания;

МРТ головного мозга проводится при установке клинического диагноза, затем через 12 месяцев при микроаденоме, через 6 месяцев – при макроаденоме. Интервал дальнейшего контроля МРТ гипофиза определяется индивидуально с учетом динамики заболевания.

ГЛАВА 4 АКРОМЕГАЛИЯ

31. Акромегалия – нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией гормона роста; проявляется диспропорциональным периостальным увеличением костей скелета, внутренних органов, а также нарушением различных видов обмена веществ.

32. Гигантизм – нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической избыточной секрецией гормона роста, возникающее у детей и подростков с незаконченным физиологическим ростом, характеризуется пропорциональным ростом костей скелета в длину и приводит к значительному увеличению роста субъекта.

Доброкачественные аденомы гипофиза являются причиной акромегалии и гигантизма в 98 % случаев.

33. Классификация по МКБ-10:

E22.0 Акромегалия и гипофизарный гигантизм;

M14.5 Артропатия, связанная с акромегалией.

34. Клинические критерии:

характерные изменения внешности: увеличение надбровных дуг и скуловых костей, увеличение размеров челюстей с нарушением прикуса и расширением межзубных промежутков, увеличение окружности головы, укрупнение носа, губ, языка, увеличение кистей, стоп и пальцев, пациенты обращают внимание на увеличение размера колец, перчаток, увеличение размера обуви;

утолщение и отек мягких тканей: утолщение кожной складки, скованность в кистях, отек и разрастание тканей глотки, гортани и голосовых складок с развитием нарушения транзита воздуха, изменениями голоса, храпом и апноэ во сне;

боли в суставах, акромегалическая артропатия, парестезии, корешковые и туннельные синдромы, общая и мышечная слабость, остеопенический синдром;

головная боль, нарушения полей зрения, парезы черепно-мозговых нервов;

увеличение внутренних органов – спланхномегалия, кардиомегалия, артериальная гипертензия;

склонность к новообразованиям: полипы толстого кишечника, желчного пузыря, узловый зоб, миома матки; при длительном течении и отсутствии компенсации увеличивается риск развития рака толстого кишечника, желудка, молочных желез;

нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет, дислипидемия;

нарушение менструального цикла, галакторея, снижение либидо и потенции, гипопитуитаризм, гиперпролактинемия;

себорея, повышенная потливость, плохая переносимость тепла.

35. Обязательная диагностика включает:

исследование гормонов крови: ИФР-1, СТГ, пролактин, св.Т4, ТТГ; у мужчин: тестостерон общий, у женщин: ФСГ, ЛГ;

определение в крови гликированного гемоглобина (далее – HbA1c);

МРТ области гипофиза;

ЭКГ, ЭхоКГ;

прием (осмотр, консультация) врачом-офтальмологом, осмотр глазного дна, периметрия.

36. Дополнительная диагностика включает:

ГТТ с 75 г глюкозы с определением СТГ и гликемии на 0, 30, 60, 90, 120 мин.;

исследование гормонов крови: АКТГ, кортизол, глобулин, связывающий половые гормоны (далее – ГСПГ);

БАК: общий холестерин (далее – оХС), липопротеины низкой плотности (далее – ЛПНП), липопротеины высокой плотности (далее – ЛПВП), ТГ, общий билирубин, АСТ, АЛТ, креатинин, мочевины, калий, натрий, Са, ЩФ;

полисомнографию, эпвортский опросник для оценки степени дневной сонливости;

рентгенографию органов грудной клетки, грудного и поясничного отдела позвоночника, суставов;

рентгеноденситометрию поясничного отдела позвоночника, проксимальных отделов бедренных костей;

УЗИ органов брюшной полости, почек, ЩЖ;

ХМ-ЭКГ, СМАД;

ЭГДС, колоноскопию;

прием (осмотр, консультация) врачами-специалистами: врачом-кардиологом, врачом-нейрохирургом, врачом-онкологом, врачом-травматологом-ортопедом, врачом-акушером-гинекологом, врачом-радиологом.

37. Диагностические критерии:

клинические проявления акромегалии;

уровень инсулиноподобного фактора роста 1 (далее – ИФР-1) превышает верхнюю границу референтного интервала (согласно возрасту и полу);

СТГ более 1 нг/мл в ходе ГТТ.

38. Учитывая длительное скрытое течение заболевания и его позднюю диагностику, рекомендуется определять уровень ИФР-1 в сыворотке крови в следующих случаях:

наличие типичных клинических проявлений акромегалии, особенно изменений внешности;

наличие двух и более ассоциированных с акромегалией состояний: синдрома ночного апноэ, сахарного диабета 2 типа, тяжелой артропатии, синдрома запястного канала, гипергидроза, АГ и аденомы гипофиза;

при повышенном или неоднозначном уровне ИФР-1 для подтверждения клинического диагноза следует выполнять ГТТ с определением СТГ.

39. Акромегалия классифицируется по этиологическому признаку, морфофункциональным характеристикам, размерам опухоли и характеру ее роста, по степени активности, наличию осложнений:

39.1. по этиологии:

спорадическая опухоль гипофиза (соматотропинома);

синдромы генетических нарушений: синдром Мак-Кьюна – Олбрайта, МЭН-1, комплекс Карни, семейная акромегалия;

эктопическая секреция гормона роста: интракраниальная (опухоль глоточного кольца и сфеноидального синуса), экстракраниальная (опухоль поджелудочной железы, легких и средостения);

эктопическая секреция соматолиберина: эндокраниальная (гамартромы, ганглиоцитомы), экстракраниальная (карциноид поджелудочной железы, бронхов, ЖКТ);

39.2. по морфофункциональным характеристикам:

соматотропинома: быстрорастущая (слабогранулированная), медленно растущая (плотнотгранулированная);

соматопролактинома: мономорфная, биморфная;

плюригормональная аденома;

СТГ-клеточная карцинома;

39.3. по степени активности:

активная: уровень ИФР-1 повышен, СТГ более 2,5 нг/мл базальный и СТГ/ГТТ более 1 нг/мл, выражены клинические симптомы (слабость, потливость, отек конечностей, боль в суставах, головная боль);

ремиссия: уровень ИФР-1 в пределах референсных интервалов, СТГ < 2,5 нг/мл базальный, СТГ/ГТТ <1 нг/мл, положительная динамика симптомов клинической активности.

40. Цель лечения – устранение и (или) предотвращение дальнейшего роста опухоли гипофиза, уменьшение объема опухоли; коррекция зрительных нарушений; сохранение функции аденогипофиза; нормализация секреции СТГ и ИФР-1; устранение клинических симптомов заболевания и его осложнений; устранение повышенного риска смертности.

41. Основной метод лечения: эндоскопическое трансфеноидальное удаление аденомы гипофиза. Транскраниальные операции применяются при невозможности проведения трансфеноидального вмешательства.

42. Медикаментозное лечение включает применение аналогов соматостатина 1 и 2 поколения, агонистов рецепторов дофамин.

Медицинские показания к назначению медикаментозного лечения: отсутствие компенсации после оперативного лечения, медицинские противопоказания для оперативного лечения, до достижения эффекта после радиотерапии, при необходимости проведения предоперационной подготовки.

Аналоги соматостатина – ЛС первой линии медикаментозной терапии акромегалии. Общие принципы назначения включают титрацию дозы под контролем СТГ, ИФР-1 и клинических признаков 1 раз в 3 месяца до выхода на поддерживающую дозу, далее – 2 раза в год. При непереносимости или при недостаточной эффективности одного из аналогов возможно эффективное и безопасное применение другого препарата из класса аналогов соматостатина.

Октреотид короткого действия вводится подкожно с начальной дозы 50–100 мкг 2–3 раза в сутки с титрацией (по уровню СТГ, ИФР-1) 1 раз в месяц. Средняя суточная доза составляет 200–300 мкг. Применяют в случае необходимости проведения короткого курса лечения или для оценки переносимости и чувствительности к октреотиду.

Октреотид длительного действия вводится внутримышечно с начальной дозы 20 мг каждые 28 дней в течение 3 месяца. Далее дозу титруют с учетом концентрации в крови СТГ, ИФР-1, а также клинических симптомов. Шаг изменения дозы – 10 мг, дозу можно увеличить до 40 мг или уменьшить до 10 мг при достижении стойкого эффекта.

Ланреотид вводится подкожно с начальной дозы 90 мг каждые 28 дней. Далее дозу титруют с учетом концентрации в крови СТГ, ИФР-1, а также клинических симптомов. Шаг изменения дозы – 30 мг, дозу можно увеличить до 120 мг или уменьшить до 60 мг при достижении стойкого эффекта. Пациентам, у которых на фоне терапии был достигнут эффективный контроль заболевания, может быть назначено 120 мг с увеличенным интервалом между инъекциями: 1 раз в 42–56 дней.

Агонисты дофамина (каберголин) применяют по следующим медицинским показаниям:

для монотерапии при умеренной активности акромегалии: ИФР-1 менее чем в 2 раза превышает верхнюю границу нормальных значений;

для комбинированной терапии в сочетании с аналогами соматостатина;
в случае сочетания акромегалии с синдромом гиперпролактинемии.

Каберголин назначается с начальной дозы 0,25–0,5 мг в неделю внутрь в 1–2 приема, титрация дозы проводится постепенно – на 0,5 мг в неделю с месячным интервалом под контролем уровня СТГ, ИФР-1, пролактина, а также клинической симптоматики, терапевтическая доза составляет 0,25–4,5 мг в неделю.

43. Лучевая терапия применяется по следующим медицинским показаниям (определяются врачом-нейрохирургом и врачом-радиологом):

наличие медицинских противопоказаний (высокий хирургический риск) или отказ от хирургического лечения;

отсутствие эффекта или непереносимость медикаментозной терапии;
агрессивная опухоль гипофиза с инвазией.

44. Медицинские показания к госпитализации:

для уточнения клинического диагноза;
для подбора медикаментозной или заместительной гормональной терапии, проведения хирургического или лучевого лечения.

45. План наблюдения:

после хирургического вмешательства (лечения):
оцениваются уровень СТГ при ГТТ, кортизола, св.Т4, тестостерона (у мужчин), менструальная функция (у женщин), суточный диурез и относительная плотность мочи для оценки необходимости в заместительной гормональной терапии – через 12 недель;

МРТ гипофиза – контроль через 6 месяцев однократно при отсутствии медицинских показаний;

при медикаментозной терапии:

мониторинг уровней ИФР-1, СТГ и пролактина:

в случае изменения дозы препарата – через 4–6 недель от момента коррекции;

при подобранной дозе – не реже 1 раза в 6 месяцев;

45.3. при лучевой терапии: 1 раз в 6–12 месяцев рекомендована отмена дополнительной медикаментозной терапии на 1–3 месяца с целью определения наступления ремиссии заболевания по уровню ИФР-1, СТГ в ходе ГТТ и функции гипофиза по уровням периферических гормонов.

ГЛАВА 5 НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ

46. Несахарный диабет – группа приобретенных или наследственных заболеваний, обусловленных нарушением реабсорбции воды и концентрации мочи в почках, проявляющихся чрезмерной жаждой и выделением большого объема мочи с низкой относительной плотностью.

47. Классификация по МКБ-10:

E23.2 Несахарный диабет, связанный с гипофункцией и другими нарушениями гипофиза;

N25.1 Нефрогенный несахарный диабет;
O26.9 Гестационный несахарный диабет;
R63.1 Полидипсия.

48. Клинические критерии:

полидипсия – потребление воды от 3 до 20 л/сут.;

полиурия – выделение мочи более 3 л или более 40 мл на 1 кг массы тела мочи в сутки;

никтурия – необходимость прерывания ночного сна с целью опорожнения мочевого пузыря один и более раз за ночь;

развитие симптомов дегидратации при отсутствии доступа к жидкости.

49. Обязательная диагностика включает:

ОАМ, анализ мочи по Зимницкому;

БАК: натрий, калий, Са, глюкоза, креатинин, мочевины;

определение осмолярности крови.

50. Дополнительная диагностика включает:

тест с сухоедением (водной депривацией);

тест с десмопрессином;

определение осмолярности мочи;

МРТ гипоталамо-гипофизарной области;

УЗИ почек;

прием (осмотр, консультация) врачами-специалистами: врачом-генетиком, врачом-нейрохирургом, врачом-офтальмологом, врачом-нефрологом, врачом-психиатром-наркологом.

51. Лабораторные критерии:

суточный объем мочи более 40 мл/кг массы тела;

удельный вес мочи менее 1005 г/л во всех порциях анализа мочи по Зимницкому и (или) разовых порциях мочи (при отсутствии в моче глюкозы и (или) белка);

осмолярность крови более 300 мОсм/л и (или) концентрация натрия в крови более 145 ммоль/л;

осмолярность мочи менее 300 мОсм/л.

52. Для дифференциальной диагностики проводятся следующие тесты:

в случае с первичной полидипсией – тест с сухоедением (тест водной депривации);

в случае центрального и нефрогенного несахарного диабета – тест с десмопрессином.

53. Клинический диагноз устанавливается на основании анализа клинических и лабораторных критериев.

54. Клиническую оценку степени тяжести выполняют на основании измерения суточного объема мочи, выделяемой пациентом без лечения:

легкая степень – суточный объем мочи менее 8 л;

средняя степень – суточный объем мочи составляет 8–14 л;

тяжелая степень – суточный объем мочи более 14 л.

55. Классификация:

центральный – вследствие нарушения синтеза, транспорта или осморегулируемой секреции антидиуретического гормона (далее – АДГ);

нефрогенный – вследствие резистентности почек к действию антидиуретического гормона;

гестационный – возникает во время беременности вследствие разрушения АДГ плацентарным ферментом;

первичная полидипсия – при обследовании не выявляется дефицита секреции или действия антидиуретического гормона:

дипсогенная – патология центра жажды гипоталамуса,

психогенная – физиологическое подавление секреции антидиуретического гормона при компульсивном (маниакальном) потреблении жидкости.

56. Цель лечения – уменьшение жажды и полиурии до степени, не оказывающей существенного влияния на повседневную деятельность пациента.

57. Лечение включает:

питьевой режим – свободный доступ к воде, питье только при жажде; избегать приема жидкости более 300 мл за один раз;

медикаментозное лечение центрального и гестационного несахарного диабета проводят синтетическим аналогом вазопрессина – десмопрессином.

Выбор лекарственной формы десмопрессина проводится индивидуально по одному из двух алгоритмов:

«средняя доза» – десмопрессин назначается в средней дозе по 0,1 мг 3 раза в сутки для пероральных таблеток или по 0,06 мг 3 раза в сутки для сублингвальных таблеток с дальнейшей титрацией дозы по клиническим симптомам;

«по потребности» – десмопрессин назначается в разовой дозе 0,1 мг для пероральных таблеток или 0,06 мг для сублингвальных таблеток, последующая доза принимается по окончании действия предшествующей (появление полидипсии и полиурии), через 3 дня рассчитывается суточная доза десмопрессина и распределяется на удобное время приема.

Пересчет дозы при смене лекарственной формы десмопрессина: клиническая эффективность 0,2 мг десмопрессина в пероральных таблетках ориентировочно соответствует 0,12 мг десмопрессина в сублингвальных таблетках и ориентировочно соответствует 0,01 мг десмопрессина в форме интраназального дозированного спрея.

58. Медицинские показания к госпитализации:

для уточнения клинического диагноза (впервые установленный несахарный диабет); при гипергидратации (водной интоксикации) вследствие передозировки десмопрессина, сопровождающейся судорогами, спутанностью или потерей сознания.

59. Критерии эффективности лечения и медицинского наблюдения пациента: клиническая компенсация (купирование полидипсии, полиурии), отсутствие экстренных госпитализаций по заболеванию, снижение нетрудоспособности.

60. План наблюдения:

медицинский осмотр с оценкой наличия отеков, динамики индекса массы тела, АД, дневника самоконтроля состояния (эпизоды жажды, суточный объем мочи и выпитой жидкости) – 1 раз в 6 месяцев;

БАК (натрий, глюкоза, мочевины, с расчетом осмолярности крови), ОАМ, анализ мочи по Зимницкому – 1 раз в 6 месяцев;

прочие исследования – по индивидуальным медицинским показаниям.

ГЛАВА 6

СИНДРОМ НЕАДЕКВАТНОЙ СЕКРЕЦИИ АНТИДИУРЕТИЧЕСКОГО ГОРМОНА

61. Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (синдром гиперсекреции антидиуретического гормона, синдром неадекватной продукции вазопрессина, гиперпексический синдром, синдром Пархона, несахарный антидиабет) – клинический симптомокомплекс, развивающийся в результате избыточной нерегулируемой секреции антидиуретического гормона либо усиления его действия на клетки дистальных отделов нефрона при отсутствии физиологических стимулов, и приводящий к формированию гипонатриемической (гипоосмолярной) гипергидратации.

Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона является наиболее частой причиной изоволемических гипонатриемий.

62. Классификация по МКБ-10:

E22.2 Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

63. Клинические критерии: олигурия, увеличение массы тела, периферические отеки (могут быть не выражены из-за потери натрия), вялость, адинамия, головные боли, головокружение, анорексия, тошнота, рвота, нарушение сна, тремор; в тяжелых случаях – кома, аритмии, мышечные судороги, остановка дыхания.

Первые симптомы водной интоксикации появляются после снижения уровня натрия в плазме крови ниже 120 ммоль/л. При более выраженной гипонатриемии на первый план выходят симптомы поражения ЦНС.

Угрожающей для жизни (в связи с перемещением жидкости по градиенту концентрации в ткани, развитием отека головного мозга) является концентрация натрия в плазме крови менее 100 ммоль/л, а в случае быстрого развития гипонатриемии – менее 120 ммоль/л.

64. Обязательная диагностика включает:

БАК: натрий, калий, Са, глюкоза, креатинин с расчетом СКФ, мочевины, общий белок, мочевиная кислота;

исследование гормонов крови: кортизол, ТТГ, св.Т4;

определение осмолярности крови;

ОАМ, суточный диурез, определение осмолярности мочи.

65. Дополнительная диагностика включает:

анализ мочи по Зимницкому;

исследование концентрации натрия в моче;

исследование гормонов крови: альдостерон, вазопрессин;

МРТ головного мозга (по медицинским показаниям с контрастированием);

рентгенографию, КТ органов грудной клетки;

УЗИ органов брюшной полости, почек;

ЭКГ;

прием (осмотр, консультация) врачами-специалистами: врачом-неврологом, врачом-офтальмологом, врачом-нефрологом, врачом-пульмонологом, врачом-инфекционистом, врачом-онкологом, врачом-нейрохирургом.

66. Диагностические критерии:

гипоосмолярность крови <280 мОсм/л;

гипонатриемия <134 ммоль/л;

снижение уровня мочевины крови <3,4 ммоль/л;

гиперосмолярность мочи >300 мОсм/л;

повышение удельного веса мочи, повышение уровня натрия в моче >30 ммоль/л;

высокий коэффициент уровня натрия моча/плазма: 1,5–2,5/1,0;

уровень мочевиной кислоты <0,24 ммоль/л;

нормальная функция почек;

отсутствие надпочечниковой недостаточности (отсутствие артериальной гипотензии и гиперкалиемии);

отсутствие гипотиреоза;

отсутствие коррекции гипонатриемии после инфузии 0,9 % раствора натрия хлорида.

67. Для клинической оценки степени тяжести используется оценка клинических симптомов гипонатриемии при любой степени тяжести биохимических нарушений:

легкая: легкие нейро-когнитивные нарушения (забывчивость, плохая концентрация внимания), апатия;

умеренно выраженная: тошнота без рвоты, атаксия, головная боль, спутанность сознания при любой степени тяжести биохимических нарушений;

тяжелая: рвота, кардио-респираторный дистресс, аномальная и глубокая сонливость, судороги, кома (количество баллов по шкале комы Глазго ≤ 8).

68. Этиологическая классификация:

68.1. симптоматический при следующих состояниях и заболеваниях:

опухолевые заболевания (легких, ротоглотки, желудка, 12-перстной кишки, поджелудочной железы, мочеочника, мочевого пузыря, предстательной железы, эндометрия, тимомы, лимфомы, саркома Эвинга, ольфакторная нейробластома),

заболевания легких (бактериальная пневмония, вирусная пневмония, абсцесс легкого, туберкулез, аспергиллез, саркоидоз, бронхиальная астма, муковисцидоз, дыхательная недостаточность, ассоциированная с дыханием под положительным давлением),

неврологические заболевания (инфекции: энцефалиты, менингиты, абсцесс мозга, пятнистая лихорадка Скалистых гор, синдром приобретенного иммунодефицита, малярия; сосудистые поражения и объемные образования ЦНС: субдуральная гематома, субарахноидальное кровоизлияние, инсульт, опухоли головного мозга, травма головы, тромбоз кавернозного синуса, рассеянный склероз, гидроцефалия);

прочие: алкогольный делирий, острая интермиттирующая порфирия, гипотиреоз, надпочечниковая недостаточность, хроническая почечная недостаточность, синдром Гийена – Барре, синдром Ши – Дрегерга;

68.2. индуцированный приемом ЛС:

стимулирующие высвобождение или действие вазопрессина (антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические, ингибиторы моноаминоксидазы (венлафаксин); противосудорожные (карбамазепин, окскарбамазепин, ламотриджин), вальпроаты (натрия вальпроат); антипсихотические (фенотиазины, бутирофеноны); противоопухолевые (алкалоиды барвинка, соединения платины, ифосфамид, мелфалан, циклофосфамид, метотрексат, пентостатин); прочие (опиаты, метилendiоксиметамфетамин), левамизол; интерфероны; нестероидные противовоспалительные препараты; клофибрат; никотин; амиодарон; ингибиторы протонной помпы, моноклональные антитела);

аналоги вазопрессина (десмопрессин, окситоцин, терлипрессин, вазопрессин);

68.3. генетические мутации: мутация «с приобретением функции» рецептора вазопрессина V2;

68.4. транзиторный: гипонатриемия, ассоциированная с физическими нагрузками, общее обезбоживание, тошнота, боль, стресс;

68.5. идиопатический (когда причина его развития неизвестна).

69. Цель лечения – нормализация осмолярности крови и устранение гипергидратации.

70. Тактика лечения зависит от скорости развития гипонатриемии (острая или хроническая), концентрации натрия в сыворотке крови и состояния пациента.

71. В зависимости от сроков развития гипонатриемии различают:

острую – если ее наличие было документально подтверждено за период менее 48 ч.;

хроническую – если ее наличие было документально подтверждено за период более 48 ч.

В случаях, когда установить давность гипонатриемии не представляется возможным, гипонатриемию следует рассматривать как хроническую, если только данные анамнеза или клинического обследования не свидетельствуют об обратном.

При тяжелых или умеренно выраженных клинических симптомах гипонатриемии риск острого отека мозга превосходит риск развития синдрома осмотической демиелинизации, поэтому неотложная терапия гипонатриемии проводится в первую очередь.

При отсутствии тяжелых или умеренно выраженных симптомов имеется время для диагностического поиска. Наиболее обоснованным подходом является лечение, направленное на устранение причины гипонатриемии.

72. Рекомендовано ограничение употребления жидкости до 500–1000 мл в сутки с учетом жидкой пищи. Объем потребления жидкости должен быть равен объему суточной мочи минус 500 мл. Следует ожидать малого эффекта от ограничения потребления жидкости, если в результате применяемого на протяжении 48 ч. ограничения потребления жидкости менее 1000 мл/сут. осмолярность мочи большая, сумма концентраций натрия и калия в моче превышает концентрации натрия в сыворотке крови, суточный диурез <1500 мл или прирост натриемии <2 ммоль/л/сут.

73. При средней степени тяжести, тяжелой гипонатриемии, или когда ограничение потребления жидкости является неэффективным или неприемлемым, необходимо увеличить потребление натрия внутрь или внутривенно одновременно с малой дозой петлевого диуретика (фуросемид 20–40 мг/сут.), а также рассмотреть возможность применения мочевины 0,25–0,5 г/кг/сут. внутрь.

74. При гипонатриемии с тяжелыми симптомами лечение начинают незамедлительно, в первый час:

независимо от характера гипонатриемии (острая или хроническая) показана внутривенная инфузия 150 мл 3 % гипертонического раствора хлорида натрия (содержание натрия 513 ммоль/л или 0,5 ммоль/мл) или его эквивалента (готовится из 10 % раствора натрия хлорида) в течение 20 мин.;

проверить концентрацию натрия в сыворотке крови через 20 мин., одновременно повторив инфузию 150 мл 3 % гипертонического раствора хлорида натрия или его эквивалента в течение 20 мин.;

повторить предыдущие рекомендации по лечению до достижения целевого увеличения концентрации натрия в сыворотке крови на 5 ммоль/л.

75. При улучшении клинической картины после повышения концентрации натрия в сыворотке крови на 5 ммоль/л в течение первого часа независимо от характера гипонатриемии (острая или хроническая) рекомендовано:

прекратить инфузию гипертонического раствора и продолжить инфузионную терапию минимально возможным объемом 0,9 % раствором хлорида натрия до начала специфической терапии, направленной на устранение причины гипонатриемии;

ограничить повышение концентрации натрия в сыворотке крови до 10 ммоль/л в течение первых 24 ч. и дополнительно – до 8 ммоль/л в каждые последующие 24 ч. до достижения концентрации натрия, равной 130 ммоль/л;

контролировать концентрацию натрия в сыворотке крови через 6 и 12 ч., далее – ежедневно, пока уровень натрия в сыворотке крови не стабилизируется на фоне постоянной терапии.

76. При отсутствии улучшения клинической картины после повышения концентрации натрия в сыворотке крови на 5 ммоль/л в течение первого часа независимо от характера гипонатриемии (острая или хроническая) рекомендовано:

продолжить внутривенные инфузии 3 % гипертонического раствора хлорида натрия или его эквивалента с целью дополнительного повышения концентрации натрия в крови на 1 ммоль/л/ч. с определением концентрации натрия в сыворотке крови каждые 4 ч. до тех пор, пока продолжается внутривенное введение 3 % гипертонического раствора хлорида натрия или его эквивалента;

прекратить инфузии 3 % гипертонического раствора хлорида натрия или его эквивалента при улучшении клинической картины, при повышении концентрации натрия в крови на 10 ммоль/л от исходного или при достижении концентрации, равной 130 ммоль/л.

77. При гипонатриемии с умеренно выраженными симптомами следует:

незамедлительно начать диагностическое обследование;

прекратить (по возможности) прием ЛС и воздействие других факторов, которые могут вызвать или спровоцировать развитие гипонатриемии, и проводить терапию с учетом причины возникновения гипонатриемии;

выполнить неотложное лечение в виде однократной внутривенной инфузии 150 мл 3 % гипертонического раствора хлорида натрия или его эквивалента в течение 20 мин., стремиться к повышению концентрации натрия в сыворотке крови на 5 ммоль/л за 24 ч.;

ограничить повышение концентрации натрия в сыворотке крови не более чем на 10 ммоль/л в первые 24 ч. и не более чем 8 ммоль/л в каждые последующие 24 ч. до тех пор, пока не будет достигнута концентрации натрия 130 ммоль/л;

контролировать концентрацию натрия в сыворотке крови через 1 ч., 6 ч. и 12 ч.

78. В случаях, когда концентрация натрия продолжает снижаться, несмотря на терапию, направленную на лечение основного заболевания, следует действовать согласно рекомендациям по ведению пациентов с тяжелыми симптомами гипонатриемии.

79. При острой гипонатриемии без тяжелой или умеренно выраженной симптоматики:

прекратить введение жидкости, ЛС и воздействие других факторов, которые могут вызвать или спровоцировать развитие гипонатриемии;

начать диагностическое обследование;
проводить терапию с учетом причины возникновения гипонатриемии;
если острое снижение уровня натрия в сыворотке крови превышает 10 ммоль/л, нужно провести однократную внутривенную инфузию 150 мл 3 % гипертонического раствора хлорида натрия или его эквивалента в течение 20 мин.;

контролировать концентрацию натрия в сыворотке крови через 4 ч.

80. При хронической гипонатриемии без тяжелой или умеренно выраженной симптоматики необходимо:

прекратить введение всех не являющихся абсолютно необходимыми растворов, ЛС и воздействие других факторов, которые могут вызвать или спровоцировать развитие гипонатриемии;

проводить терапию с учетом причины возникновения гипонатриемии;

при легкой гипонатриемии не осуществлять лечение только лишь с целью повысить концентрацию натрия в сыворотке крови.

81. При среднетяжелой или тяжелой гипонатриемии следует:

избегать увеличения концентрации натрия в крови более чем на 10 ммоль/л в течение первых 24 ч. и более чем на 8 ммоль/л в каждые последующие 24 ч.;

контролировать сывороточную концентрацию натрия каждые 6 ч. до стабилизации уровня натрия до тех пор, пока уровень натрия в сыворотке крови не стабилизируется на фоне постоянной терапии.

82. Медицинские показания для госпитализации:

для уточнения клинического диагноза при впервые выявленном синдроме неадекватной секреции антидиуретического гормона;

гипонатриемия с умеренно выраженной или тяжелой симптоматикой.

83. План наблюдения:

медицинский осмотр с оценкой отеков, динамики индекса массы тела, уровня АД, наличия неврологической симптоматики – 1 раз в 6 месяцев;

исследование концентрации в крови: натрия, калия, глюкозы, мочевины, осмолярности крови – 1 раз в 6 месяцев;

анализ мочи общий с определением ее удельного веса – 1 раз в 6 месяцев;

МРТ головного мозга при появлении клинических признаков объемного образования гипоталамо-гипофизарной области (отрицательная неврологическая симптоматика, сужение полей зрения).

ГЛАВА 7 ГИПОПИТУИТАРИЗМ

84. Гипопитуитаризм – клинический синдром полного или частичного дефицита гормонов гипофиза; включает надпочечниковую недостаточность, гипотиреоз, гипогонадизм, недостаточность гормона роста и (реже) несахарный диабет. Гипопитуитаризм развивается в результате частичного или полного нарушения секреторной функции гипофиза или чувствительности к гипоталамической стимуляции релизинг-гормонами.

85. Классификация по МКБ-10:

E23 Гипофункция и другие нарушения гипофиза и гипоталамуса;

E23.1 Медикаментозный гипопитуитаризм;

E23.2 Несахарный диабет;

E23.7 Болезнь гипофиза неуточненная;

E89.3 Гипопитуитаризм, возникший после медицинских процедур.

86. Клинические критерии.

Проявления (симптомы) пангипопитуитаризма включают общие симптомы, свойственные для недостаточности каждого из тропных гормонов: усталость, утомляемость; снижение выносливости при нагрузках; нарушение качества сна; склонность к депрессивным состояниям.

Дефицит АКТГ: потеря веса, бледность, сухость кожи, истончение, потеря волос; мышечная слабость, остеопороз, переломы; снижение когнитивной функции; гипотензия, особенно ортостатическая; гипогликемия; нарушение сердечной функции; одышка при нагрузке; снижение аппетита/анорексия, тошнота, рвота; олиго-/аменорея.

Дефицит ТТГ: бледность, сухость кожи, истончение волос, потеря волос; мышечная слабость, остеопороз, переломы; нарастание веса; снижение когнитивной функции; непереносимость холода; гипертензия, брадикардия; гиперлипидемия; первичный атеросклероз; инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе; нарушение сердечной функции; одышка при нагрузке; запор, олиго-/аменорея.

Дефицит ЛГ/ФСГ: бледность, сухость кожи, истончение, потеря волос; мышечная слабость, остеопороз, переломы; олиго-/аменорея; эректильная дисфункция; снижение либидо; приливы; инфертильность.

Дефицит ГР: мышечная слабость, остеопороз, переломы; гипертензия; снижение тощей массы, повышение жировой; гиперлипидемия; первичный атеросклероз; инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе; нарушение сердечной функции.

Дефицит антидиуретического гормона: жажда, полиурия, никтурия.

87. Диагностика гипопитуитаризма проводится:

при наличии клинического симптомокомплекса;

в случае выявления неоплазии (аденома гипофиза, краниофарингеома, менингиома, кисты, метастазы), синдрома пустого турецкого седла;

после повреждения области турецкого седла или параселлярной области: травмы, в том числе после хирургического воздействия, радиотерапии, инфильтративные, сосудистые, воспалительные заболевания;

после применения медикаментов: опиаты (гормон роста, АКТГ, гонадотропины), глюкокортикоиды (АКТГ), аналоги соматостатина (гормон роста, АКТГ, ТТГ), анти-СТЛА-4 антитела (АКТГ, ТТГ, ЛГ, ФСГ).

88. Обязательная диагностика включает:

исследование гормонов крови дважды: АКТГ, кортизол, ТТГ, св.Т4, ИФР-1, пролактин, ФСГ, ЛГ, тестостерон (у мужчин), эстрадиол (у женщин);

суточный объем мочи, удельный вес (при полиурии).

89. Дополнительная диагностика включает:

БАК: АСТ, АЛТ, креатинин, мочевины, липидограмма, ферритин, глюкоза, калий, натрий;

тест на беременность у женщин фертильного возраста (при аменорее);

ОАК;

МРТ области гипофиза;

рентгеноденситометрию поясничного отдела позвоночника, проксимальных отделов бедренных костей;

ЭКГ; Эхо-КГ;

УЗИ органов малого таза, ЩЖ;

проведение нагрузочных тестов: с инсулиновой гипогликемией, с 1–24-кортикотропином; с сухоедением (водной депривацией); с десмопрессином;

прием (осмотр, консультация) врачами-специалистами: врачом-урологом, врачом-гинекологом, врачом-кардиологом, врачом-неврологом, врачом-нейрохирургом.

90. Диагностические критерии:

центральный гипокортицизм – уровень общего кортизола сыворотки в утренние часы (8.00–9.00) менее 80 нмоль/л (30 нг/мл) подтверждает клинический диагноз, более 400 нмоль/л (150 нг/мл) – исключает его; дополнительно возможно проведение диагностических нагрузочных тестов с кортикотропином, инсулином;

центральный гипотиреоз – низкое значение св.Т4 крови в сочетании с низким, нормальным или умеренно (относительно низких значений св.Т4) повышенным значением ТТГ подтверждает клинический диагноз;

дефицит гормона роста – исследование базального уровня СТГ крови не имеет диагностической ценности; определение уровня ИФР-1 позволяет заподозрить клинический диагноз при низких его значениях; для подтверждения клинического диагноза рекомендуется проведение нагрузочных тестов; наличие анамнеза, клинических проявлений и установленного ранее дефицита трех тропных гормонов гипофиза позволяет диагностировать дефицит гормона роста без лабораторного подтверждения;

центральный (гипогонадотропный) гипогонадизм у мужчин – низкие значения общего тестостерона крови при низких или низконормальных значениях ФСГ, ЛГ;

центральный (гипогонадотропный) гипогонадизм у женщин – клинические проявления недостаточной эстрогенизации при гинекологическом исследовании, олигоменорея, вторичная аменорея (исключить беременность), хроническая ановуляция, низкие или низконормальные значения ФСГ, ЛГ крови относительно проявлений дефицита эстрогенов;

пролактинемия – могут быть диагностированы как низкие (чаще после оперативного лечения или радиотерапии), так и высокие (гиперпролактинемия) уровни пролактина крови; низкие уровни пролактина могут указывать на более тяжелую гипофункцию гипофиза.

91. Цель лечения – заместительная терапия, направленная на коррекцию установленного дефицита периферических гормонов (при условии отсутствия медицинских противопоказаний и других ограничений) с повторением модели физиологической секреции (насколько это возможно) и минимизацию клинических проявлений гормонального дефицита.

92. Заместительная терапия центрального гипокортицизма, центрального гипотироза, центрального гипогонадизма, несахарного диабета описана в соответствующих разделах протоколов.

93. Заместительная терапия дефицита гормона роста проводится у пациентов с подтвержденным клиническим диагнозом, наличием медицинских показаний и отсутствием медицинских противопоказаний. Соматропин рекомендуется в стартовой дозе 0,2–0,4 мг/сут. для пациентов младше 60 лет и 0,1–0,2 мг/сут. для пациентов старше 60 лет с последующей титрацией дозы каждые 6 недель на 0,1–0,2 мг под контролем уровня ИФР-1 крови (ниже верхних значений возрастной лабораторной нормы).

94. План наблюдения определяется с учетом установленного дефицита функций гипофиза.

При назначении лечения дефицита гормона роста соматропином проводится мониторинг следующих показателей:

уровня ИФР-1 базальный: через 6 недель после начала терапии соматропином, через 6 недель после повышения дозы, не реже 1 раза в 6 месяцев – при подобранной дозе;

динамики массы тела, индекса массы тела, обхвата талии, уровня АД, БАК (липиды, глюкоза, АСТ, АЛТ, креатинин, мочевины) – 1 раз в 6 месяцев;

ЭКГ – 1 раз в год, ЭхоКГ – по медицинским показаниям;

данных рентгеноденситометрии поясничного отдела позвоночника, проксимальных отделов бедренных костей – 1 раз в 1,5–2 года;

данных МРТ гипофиза – по индивидуальным медицинским показаниям.

ГЛАВА 8

ГИПЕРКОРТИЗОЛИЗМ (СИНДРОМ КУШИНГА, СИНДРОМ ГИПЕРКОРТИЗОЛИЗМА)

95. Гиперкортизолизм (синдром гиперкортизолизма, синдром Кушинга) – клинко-лабораторный симптомокомплекс, обусловленный действием избытка кортизола вследствие:

адrenalовой гиперстимуляции АКГГ гипофизарного или эктопического происхождения;

автономной продукции адrenalовой опухолью (гиперплазией) или опухолью иной локализации;

ятрогенных влияний (прием глюкокортикоидов, препаратов АКТГ).

96. Классификация по МКБ-10:

E24.0 Болезнь Кушинга гипофизарного происхождения. Гиперсекреция АКТГ гипофизом. Гиперадренкортицизм гипофизарного происхождения;

E24.2 Медикаментозный синдром Кушинга;

E24.3 Эктопический АКТГ-синдром;

E24.4 Кушингоидный синдром, вызванный алкоголем;

E24.8 Другие состояния, характеризующиеся кушингоидным синдромом;

E24.9 Синдром Кушинга неуточненный.

97. Классификация гиперкортизолизма:

эндогенный гиперкортизолизм:

АКТГ-зависимые формы гиперкортизолизма – гиперкортизолизм центрального генеза (опухоль гипофиза или гиперплазия кортикотрофов аденогипофиза); АКТГ-эктопический синдром (нейроэндокринные опухоли, секретирующие кортикотропин-рилизинг-гормон и (или) АКТГ);

АКТГ-независимые формы гиперкортизолизма – синдром Кушинга, вызванный опухолью коры надпочечника (кортикостеромой или кортикобластомой); синдром Кушинга, обусловленный микроузелковой или макроузелковой гиперплазией коры надпочечников; субклиническая автономная гиперсекреция глюкокортикоидов;

экзогенный гиперкортизолизм (ятрогенный синдром Кушинга);

функциональный гиперкортизолизм: при беременности, ожирении, гипоталамическом синдроме, сахарном диабете, заболевании печени, алкоголизме, депрессии.

98. Клинические критерии:

высокой специфичности: плеторическое лицо, диспластичность телосложения (сглаженность ягодиц, тонкие верхние и нижние конечности, «лягушачий» живот), проксимальная миопатия, багровые стрии шириной >1 см; легкое появление синяков на коже;

невысокой специфичности: слабость, стойкая АГ, боли в спине, уменьшение роста, депрессия, нарушение памяти (в первую очередь кратковременной), бессонница, раздражительность, увеличение веса, изменения аппетита, снижение концентрации внимания, снижение либидо, дисменорея у женщин или снижение потенции у мужчин; дорсоцервикальное отложение жира (буфалоподобный горб или «климактерический горбик»), круглое «лунообразное» лицо, ожирение с отложением жира в надключичных ямках, истончение и изменение цвета кожи, плохое заживление ран, грибковые инфекции, периферические отеки, акне, гирсутизм или женское облысение (появление залысин у пациенток женского пола), рецидивирующая мочекаменная болезнь.

99. Диагностика синдрома Кушинга рекомендована пациентам:

с необычно ранним стартом для своего возраста остеопороза, гипертензии;

с множественными и прогрессирующими признаками и симптомами, характерными для синдрома Кушинга;

в связи с выявленными образованиями (инциденталомами) надпочечника;

детского возраста при сочетании низкорослости и увеличения массы тела.

Необходимо учитывать, что клинические симптомы гиперкортизолизма могут выявляться при беременности, депрессии и других психических расстройствах, алкогольной зависимости, морбидном ожирении, некомпенсированном сахарном диабете.

100. Обязательная диагностика включает:

определение (не менее двух): уровня кортизола и АКТГ крови в 08.00–09.00; кортизола в слюне в 23.00 и (или) свободного кортизола в суточной моче и (или) проведение супрессионного теста с 1 мг дексаметазона с определением уровня кортизола в сыворотке крови;

МРТ области гипофиза;

КТ или МРТ органов брюшинного пространства нативное или с внутривенным болюсным контрастированием;

ОАК (лейкоцитоз, лимфопения, эозинофилия);
БАК: калий, натрий, глюкоза, HbA1c;
коагулограмму: международное нормализованное отношение, время свертывания крови, активированное частичное тромбопластиновое время;
ЭКГ;
рентгеноденситометрию поясничного отдела позвоночника, проксимальных отделов бедренных костей;
стратификацию ССР.

101. Дополнительная диагностика включает:
исследование уровня кортизола крови (17.00–18.00);
БАК: билирубин, Са (общий, скорректированный по альбумину или ионизированный), АСТ, АЛТ, общий белок, альбумин, липидограмма;
длительный (48 ч) низкодозовый супрессионный тест с 2 мг дексаметазона в день с определением уровня кортизола в сыворотке крови;
КТ органов грудной клетки с внутривенным болюсным контрастированием;
УЗИ органов малого таза;
селективный забор крови из нижних каменистых синусов для определения АКТГ;
позитронно-эмиссионную томографию, КТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой;
посевы крови на стерильность;
рентгеноденситометрию поясничного отдела позвоночника, проксимальных отделов бедренных костей, боковую морфометрию позвоночника;
рентгенографию скелета;
ЭГДС;
ЭКГ, ХМ-ЭКГ, ЭхоКГ, СМАД;
прием (осмотр, консультация) врачом-онкологом, врачом-нейрохирургом, врачом-хирургом, врачом – акушером-гинекологом, врачом-кардиологом, врачом-травматологом-ортопедом, врачом-психиатром.

102. При наличии клинических проявлений, указанных в пункте 99 настоящего клинического протокола, проводится двухэтапный диагностический поиск:

1 этап: подтверждение гиперкортизолизма;

2 этап: верификация клинической формы заболевания (проводится только при подтверждении гиперкортизолизма, за исключением случаев выявления инсиденталом).

103. Критерии подтверждения гиперкортизолизма – положительные результаты любых двух тестов:

уровень кортизола в сыворотке крови >50 нмоль/л (1,8 мкг/100 мл) после короткого супрессивного теста с 1 мг дексаметазона;

концентрация свободного кортизола в суточной моче выше верхней границы нормы для используемого набора;

уровень кортизола в слюне в ночные часы (между 23 ч. и 24 ч.) выше верхней границы нормы для используемого набора.

Критерии диагностики АКТГ-зависимого синдрома Кушинга центрального генеза включают дополнительно повышение уровня АКТГ и выявление образования в проекции гипофиза или подтверждение процесса при заборе крови из кавернозных синусов с градиентом концентрации центр-периферия более 2;

АКТГ-независимый синдром Кушинга, обусловленный эктопической продукцией АКТГ, устанавливается при подтверждении гиперкортизолизма, исключении АКТГ-зависимого синдрома Кушинга центрального генеза и ятрогенной природы патологии. Подтверждается выявлением опухоли: рак легких, карциномы легких, тимуса, желудочно-кишечного тракта, опухоли из клеток островков Лангерганса, феохромоцитомы, медулярный рак ЩЖ, аденокарциномы желудочно-кишечного тракта, рак предстательной железы, желудка, яичника, шейки матки, толстой кишки, аноректальной области и другие новообразования;

АКТГ-независимый синдром Кушинга, обусловленный опухолью или макронодулярной гиперплазией коры надпочечников, считается установленным при

выявлении объемного образования надпочечника(ов) при подтвержденном гиперкортизолизме. АКТГ крови <10 нг/л (2 пмоль/л) является фактором высокой вероятности выявления данной формы АКТГ-независимого синдрома Кушинга.

104. Цель лечения – ликвидация причины гиперкортизолизма для обеспечения компенсации проявлений заболевания и коррекция ассоциированных нарушений и заболеваний.

105. Лечение АКТГ-зависимого синдрома Кушинга центрального генеза .

Оптимальный метод – нейрохирургическое удаление аденомы гипофиза (трансфеноидальный доступ).

При невозможности нейрохирургического лечения может быть использован лучевой метод (выбор метода и дозы лучевой нагрузки осуществляется врачом-радиологом).

В случае наличия медицинских противопоказаний для нейрохирургического и лучевого лечения используется медикаментозная коррекция гиперкортизолизма. По выбору могут быть использованы ингибиторы стероидогенеза (кетоконазол 800–1200 мг/сут.), антагонисты глюкокортикоидных рецепторов (мифепристон 300–1200 мг/сут.); ингибиторы секреции пролактина (каберголин 1,5–3,75 мг/неделю). Длительность курса определяется индивидуально.

106. АКТГ-зависимый синдром Кушинга, обусловленный эктопической продукцией АКТГ – лечение проводится специалистами онкологической службы в соответствии с локализацией и формой опухоли.

107. АКТГ-независимый синдром Кушинга, обусловленный автономной опухолью или макронодулярной гиперплазией коры надпочечников, – показано хирургическое удаление опухоли надпочечника. При хирургическом лечении возможно развитие послеоперационного первичного гипокортицизма.

108. При макронодулярной и микронодулярной гиперплазии надпочечников методом выбора является билатеральная адреналэктомия с обязательным назначением гидрокортизона с момента хирургического вмешательства (интраоперационно 100 мг внутривенно 2 раза в сутки и далее не менее 30 мг/сут.).

109. При адренокортикальном раке лечение проводится специалистами онкологической службы в соответствии с локализацией и формой опухоли.

110. При субклинической автономной гиперсекреции глюкокортикоидов методом выбора является резекция объемного образования надпочечника.

111. Ятрогенный гиперкортизолизм – показано постепенное снижение дозы используемых глюкокортикоидов (при возможности); симптоматическая терапия в зависимости от клинических проявлений.

112. Лечение патологии, обусловленной повышением уровня кортизола (сахарный диабет, АГ, остеопороз, коагулопатия и иные заболевания), проводится в соответствии с протоколами лечения соответствующих нозологических форм.

113. Медицинские показания к госпитализации:

для диагностики и дифференциальной диагностики гиперкортизолизма;

высокая активность гиперкортизолизма с наличием выраженных клинических проявлений, требующих лечения (миокардиодистрофия, перелом кости, миопатия, декомпенсация сахарного диабета, сепсис и иное);

подготовка к хирургическому лечению (нейрохирургическому, адреналэктомии или опухоли при АКТГ-эктопическом синдроме);

хирургическое лечение;

лучевая терапия.

114. План наблюдения:

после хирургического вмешательства (лечения) аденомы гипофиза:

при отсутствии заместительной терапии глюкокортикостероидами показаны тесты для оценки функции надпочечников и уровней тропных гормонов гипофиза – через 6–12 недель;

МРТ области гипофиза – через 6 месяцев;

при медикаментозной терапии:

мониторинг клинической симптоматики и уровней кортизола сыворотки крови или кортизола суточной мочи или ночного кортизола слюны с определением дальнейшей тактики – 1 раз в 3 месяца;

при использовании лучевой терапии:

тесты для оценки функции надпочечников и уровней тропных гормонов гипофиза – 1 раз в 6–12 месяцев;

после односторонней адреналэктомии:

тесты для оценки функции надпочечников – через 6–12 недель;

после билатеральной адреналэктомии:

мониторинг адекватности заместительной терапии для лечения хронической надпочечниковой недостаточности – по клиническим проявлениям.

ГЛАВА 9 ГИПОКОРТИЦИЗМ (ХРОНИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ НАДПОЧЕЧНИКОВ)

115. Хроническая надпочечниковая недостаточность или хроническая адренокортикальная (надпочечниковая) недостаточность или синдром гипокортицизма – заболевание, обусловленное недостаточной секрецией гормонов коры надпочечников вследствие непосредственного нарушения их функции или нарушениях гипоталамо-гипофизарной регуляции.

116. Классификация по МКБ-10:

E27.1 Первичная недостаточность коры надпочечников;

E27.3 Медикаментозная недостаточность коры надпочечников;

E27.8 Другие уточненные нарушения надпочечников;

E27.9 Болезнь надпочечников неуточненная;

E31.0 Аутоиммунная полигландулярная недостаточность;

E71.3 Нарушения обмена жирных кислот;

E85 Амилоидоз надпочечников;

E89.6 Гипофункция коры надпочечников (мозгового слоя), возникшая после медицинских процедур;

A18.7 Болезнь Аддисона туберкулезного происхождения.

117. Клинические критерии: нарастающая мышечная слабость, усиливающаяся во второй половине дня, утомляемость, ортостатическая и (или) постоянная артериальная гипотензия, диспептические расстройства, снижение массы тела, при первичном поражении надпочечников – гиперпигментация с диффузным потемнением обнаженных и в меньшей степени закрытых участков кожи и слизистых оболочек различного оттенка – от золотистого до сероватого, особенно в местах трения (подмышечные впадины, паховая область, костные выступы, в том числе кисти и локти, губы и слизистая оболочка полости рта, рубцы и шрамы), снижение резистентности к инфекциям и затяжное течение простудных заболеваний, ухудшение аппетита, депрессия, чувство тревоги, снижение качества жизни. Возможно сочетание с витилиго.

Для установления клинического диагноза важно уточнение семейного анамнеза по наличию аутоиммунной патологии и туберкулеза; прием глюкокортикоидов, хирургические вмешательства на почках и надпочечниках.

При несвоевременной диагностике или стрессовых ситуациях различной природы развивается декомпенсация или адреналовый криз, который характеризуется нарастанием слабости, синкопальными состояниями, выраженной гипотензией, болями в спине и животе, нарушениями сознания.

118. Обязательная диагностика включает:

исследование гормонов крови: кортизол (не менее двух измерений), АКТГ, ТТГ;

БАК: натрий, калий, глюкоза;

КТ (МРТ) области надпочечников.

119. Дополнительная диагностика включает:

БАК: креатинин, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, Са (общий, скорректированный по альбумину или ионизированный), липидограмма, ферритин, общий белок;
исследование гормонов крови: альдостерон, ренин, альдостерон-рениновое соотношение (далее – АРС);
тест с инсулиновой гипогликемией;
тест с 1–24-кортикотропином;
ЭКГ;
рентгенографию органов грудной клетки;
УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства;
МРТ области гипофиза, головного мозга.

При подозрении на аутоиммунный полигландулярный или генетический синдром диагностика выполняется по соответствующему клиническому протоколу (гипопаратиреоз, гипотиреоз, тиреотоксикоз, сахарный диабет 1 типа, гипогонадизм);

прием (осмотр, консультация) врачом-гинекологом, врачом-фтизиатром (для исключения туберкулеза), врачом-дерматологом, врачом-урологом, врачом-офтальмологом, врачом-генетиком.

120. Медицинское обследование с целью исключения надпочечниковой недостаточности показано пациентам:

при выявлении клинического симптомокомплекса гипокортицизма, необъяснимого другой патологией;

при выявлении образования в проекции гипоталамо-гипофизарной области;

после нейрохирургического вмешательства и (или) лучевой терапии в области гипофиза.

121. Лабораторные критерии:

121.1. первичный гипокортицизм:

уровень утреннего кортизола крови <140 нмоль/л при повышенном уровне АКГГ (выше верхней границы нормы в 2 и более раза),

гипонатриемия (уровень натрия <135 моль/л),

гиперкалиемия (уровень калия >5 ммоль/л),

отношение натрий / калий крови $<30:1$.

Возможно проведение теста с инсулиновой гипогликемией. Отсутствие подъема уровня кортизола >500 нмоль/л указывает на надпочечниковую недостаточность.

Снижение уровня альдостерона плазмы и повышение уровня ренина подтверждают минералокортикоидную недостаточность;

121.2. вторичный гипокортицизм устанавливается при уровне кортизола крови в утренние часы (8.00–9.00) 80 нмоль/л, концентрация кортизола >400 нмоль/л исключают клинический диагноз. Дополнительно возможно проведение диагностических нагрузочных тестов.

122. Классификация гипокортицизма:

по уровню поражения: первичный; центральный;

по срокам развития: врожденный; приобретенный;

по этиологическим факторам, вызвавшим первичный гипокортицизм: аутоиммунный (в том числе, в составе аутоиммунного полиэндокринного синдрома); вызванный деструкцией надпочечников в результате развития системных заболеваний, злокачественных новообразований, химических воздействий, геморрагических повреждений, ятрогенных влияний; вызванный врожденными и (или) наследственными синдромами; идиопатический;

по этиологическим факторам, вызвавшим центральный гипокортицизм: опухоли головного мозга гипоталамо-гипофизарной зоны; травмы гипоталамо-гипофизарной зоны, в том числе после нейрохирургического вмешательства, аутоиммунный гипофизит, лучевая терапия; тромбоз кавернозного синуса, массивные кровотечения;

по степени компенсации: компенсированный, субкомпенсированный, декомпенсированный.

123. Цели лечения:

достижение клинической компенсации: стабилизация массы тела; нормализация АД; при первичной надпочечниковой недостаточности – устранение пигментации кожи и слизистых оболочек; восстановление мышечной силы;

достижение метаболической компенсации: уровень калия 4,0–4,5 ммоль/л, натрия – 135–140 ммоль/л; гликемия от 4,5 до 9,0 ммоль/л в течение суток);

отсутствие признаков хронической передозировки глюкокортикоидов.

124. Лечение первичного гипокортицизма включает:

индивидуальное обучение пациента особенностям поведения при заболевании (уточняется необходимость увеличения дозы при стрессовых ситуациях и интеркуррентных заболеваниях),

для неотложной терапии пациентам с выраженными симптомами гипокортицизма внутривенно вводится гидрокортизон 100 мг однократно с последующей инфузией 200 мг гидрокортизона в течение 24 ч. до получения результатов обследования;

назначение гидрокортизона в дозе 15–25 мг/сут. в 2–3 приема (в среднем 0,12 мг/кг) или преднизолона в дозе 5 мг однократно утром. Не рекомендуется использование дексаметазона. При необходимости замещения дефицита минералокортикоидов показан флудрокортизон в дозе 0,1–0,2 мг/сут.

125. Заместительная терапия центрального гипокортицизма: гидрокортизон в суточной дозе 15–20 мг однократно утром при пробуждении или поделить на 2 приема (1/2–2/3 суточной дозы рано утром и добавка ранним вечером до 18.00) или преднизолон в суточной дозе 2,5–5 мг однократно утром.

126. При декомпенсации и отсутствии критического состояния гидрокортизон вводится внутримышечно по 50–100 мг до 4 раз в сутки (альтернативным препаратом является преднизолон). Общая доза гидрокортизона в течение 2 суток – 150–200 мг, на 3-й день – 75–100 мг, при значительном улучшении состояния пациента и устранении причины декомпенсации показан перевод на пероральные препараты. Параллельно назначается инфузионная терапия до 1 л 5 % декстрозы в 0,9 % физиологическом растворе или 0,9 % физиологический раствор до коррекции гипотензии, дегидратации, гипонатриемии.

127. Лечение гипокортицизма в особых ситуациях:

при заболеваниях, протекающих с лихорадкой (при лечении в домашних условиях) показано увеличение дозы гидрокортизона в 2 раза при температуре тела более 38 °С, в 3 раза – при температуре тела более 39 °С, обычно на 2–3 дня, обильное питье (солевые растворы);

при невозможности перорального приема ЛС (гастроэнтерит, травма) назначается гидрокортизон 100 мг/сутки подкожно или внутримышечно;

при проведении стрессовых для пациента манипуляций (эндоскопия, бариевая клизма, ангиография) непосредственно перед исследованием вводится 100 мг гидрокортизона внутривенно или внутримышечно. На следующий день возобновляется оральный прием в двойной дозе сроком на 1 сутки;

при небольших хирургических вмешательствах показан гидрокортизон 25–75 мг/сутки внутримышечно или внутривенно (обычно 1–2 дня). При быстром восстановлении двойная доза вводится в течение 1 суток;

при больших хирургических вмешательствах (операции с общей анестезией, травмы, роды, заболевания, при которых необходима интенсивная терапия) показан гидрокортизон 100 мг внутривенно, затем 200 мг/сут. в виде непрерывной инфузии (или 50 мг каждые 6 ч. внутривенно или внутримышечно). Возобновление орального приема планируется в соответствии с состоянием пациента (обычно через 3–5 суток).

Для проведения минимальных манипуляций под местной анестезией и радиологических исследований увеличение дозы глюкокортикоидов не требуется.

128. Медицинские показания к госпитализации:

первичное обследование при подозрении надпочечниковой недостаточности для подтверждения клинического диагноза, уточнения уровня поражения и этиологического фактора;

декомпенсация надпочечниковой недостаточности;
планирование беременности при надпочечниковой недостаточности.

129. План наблюдения определяется индивидуально. Рекомендуются мониторировать адекватность заместительного лечения по массе тела, нормализации АД и отсутствию постуральной гипотензии без гормонального мониторинга. В течение первого года заболевания показан общий осмотр с оценкой симптоматики и уровней электролитов – 1 раз в месяц.

Для оценки адекватности дозы флудрокортизона используют показатели АД, электролитов крови, активности ренина плазмы.

ГЛАВА 10 ФЕОХРОМОЦИТОМА

130. Феохромоцитома – опухоль мозгового слоя надпочечника, состоящая из хромоаффинных клеток, продуцирующая катехоламины (адреналин, норадреналин и дофамин).

Параганглиома – опухоль из экстраадреналовых хромоаффинных клеток симпатических ганглиев шеи, грудной клетки, забрюшинного пространства и таза, параганглиев.

131. Классификация по МКБ-10:

E27.5 Гиперфункция мозгового слоя надпочечников.

132. Клинические критерии.

Основной симптом – артериальная гипертензия: АД выше 140/90 мм рт. ст. до крайне высоких значений. Постоянная форма гипертензии встречается в 10–50 % случаев, пароксизмальная – в 42–87 %.

Особенности артериальной гипертензии: кратковременность подъема АД, «самокупируемость» криза, резистентность к гипотензивной терапии.

Комплекс характерных симптомов включает: нарушения сердечного ритма с проявлениями сердечной недостаточности, признаки централизации кровотока с периферической гиповолемией (холодные конечности, акроцианозы), гипергликемию.

Приступы провоцируются изменением положения тела, физической нагрузкой и приемом некоторых медикаментов. Возможно бессимптомное течение заболевания.

ЛС, способные вызвать эпизод повышения АД или тахикардии у пациентов с феохромоцитомой: блокаторы дофаминовых D₂-рецепторов (включая некоторые противорвотные препараты и нейролептики (антипсихотические средства), блокаторы β-адренорецепторов, неселективные и в больших дозах – селективные, симпатомиметики, опиоидные анальгетики, ингибиторы обратного захвата норадреналина (включая трициклические антидепрессанты), ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы моноаминоксидазы, глюкокортикоиды, АКТГ, глюкагон, миорелаксанты.

133. Обязательная диагностика включает:

исследование гормонов крови: метанефрины (метанефрин, норметанефрин) или метанефрины суточной мочи;

КТ (МРТ) области надпочечников.

134. Дополнительная диагностика включает:

БАК: глюкоза, калий, натрий, креатинин с расчетом СКФ, оХС, ЛПНП, HbA_{1c};

исследование гормонов крови: тест с клонидином, кортизол, АКТГ, альдостерон, ренин, соотношение альдостерон, ренин;

ОАК, ОАМ;

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, органов малого таза;

ЭКГ, ЭхоКГ, СМАД, измерение ЦВД;

цистоскопию;

рентгенографию или КТ органов грудной клетки;

МРТ головы и шеи; КТ органов грудной клетки, малого таза;

позитронно-эмиссионную томографию, КТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой;

прием (осмотр, консультация) врачами-специалистами: врачом-хирургом, врачом-онкологом, врачом-генетиком, врачом-кардиологом, врачом-нефрологом, врачом-урологом, врачом-офтальмологом.

135. Медицинские показания к диагностике:

симптомы заболевания (особенно пароксизмы АГ с тахикардией, профузной потливостью);

инциденталомы надпочечника (независимо от наличия АГ);

отягощенный семейный анамнез по наличию феохромоцитомы или любых компонентов наследственных синдромов, ассоциированных с развитием феохромоцитомы или параганглиомы;

симптомы феохромоцитомы, спровоцированные медикаментозно или повышением давления в брюшной полости (пальпация, мочеиспускание, дефекация).

Топическая диагностика рекомендована только при наличии лабораторных данных, подтверждающих значимое повышение метанефринов (исключение составляют пациенты с выявленной ранее инциденталомой).

136. Диагностические критерии.

Диагностически значимое повышение уровня (более чем в 3 раза выше верхней границы референсного интервала нормы) метанефринов плазмы крови, фракционированных метанефринов суточной мочи.

При сомнительном результате исследование проводят повторно, максимально исключив факторы, оказывающие влияние на результат. Может быть использован провоцирующий тест с клонидином – через 3 ч. регистрируется повышение уровня метанефринов (метанефрин, норметанефрин).

137. Классификация:

по локализации: надпочечниковая, внадпочечниковая;

по этиологии:

спорадическая форма;

семейная форма (синдромы множественной эндокринной неоплазии 2а и 2б типа; болезнь Реклингхаузена (нейрофиброматоз I типа), синдром Хиппель – Линдау);

по природе опухоли: доброкачественная, злокачественная.

138. Хирургическое удаление опухоли является единственным радикальным и оптимальным методом лечения. Объем и метод хирургического лечения определяется индивидуально с участием врача-хирурга или врача-онколога: резекция надпочечника с опухолью, односторонняя адреналэктомия с опухолью, двухсторонняя адреналэктомия с опухолями; удаление параганглиомы.

Предоперационная подготовка α 1-адреноблокаторами проводится в обязательном порядке всем пациентам с подозрением на феохромоцитому или параганглиому в течение 7–14 дней до оперативного вмешательства.

Блокаторы кальциевых каналов и β -адреноблокаторы могут быть использованы в качестве дополнительных препаратов для дальнейшего улучшения контроля АД у пациентов, которым уже были назначены α -адреноблокаторы. Применение β -адреноблокаторов без предварительного использования α 1-адреноблокаторов может привести к состоянию неуправляемой гемодинамики.

139. Медикаментозная терапия (лечение).

Препараты 1 выбора – α 1-адреноблокаторы: доксазозин 4–8 мг (до 32 мг) в сутки;

препараты 2 выбора (добавляют при необходимости) – нифедипин 30–60 мг/сут., амлодипин 5–10 мг/сут.;

препараты 3 выбора (добавляются не ранее чем через 3 дня после назначения препаратов 1 выбора) – β -адреноблокаторы: пропранолол 20–40 мг 3 раза в сутки, атенолол 25–50 мг/сут. и иные ЛС.

Для неотложной помощи, а также для контролируемого снижения АД (при повышении АД во время и (или) после хирургического вмешательства) возможно применение ЛС урапидил (неселективный α -адреноблокатор).

Противопоказаны ганглиоблокаторы, метилдопа, клонидин, моксонидин.

140. Медицинские показания к госпитализации:
коррекция неотложных состояний (симптоадреналового криза);
уточнение клинического диагноза;
подбор адекватной терапии и подготовка к хирургическому вмешательству (лечению);
хирургическое вмешательство.

141. План наблюдения.

Лабораторное обследование для подтверждения успешности хирургического вмешательства выполняются через 2–4 недели после выполнения хирургической операции.

Учитывая потенциал множественного роста феохромоцитом и отсутствие надежных морфологических и иммуногистохимических признаков злокачественности феохромоцитомы до этапа метастазирования, показано длительное наблюдение (не менее 5 лет) с ежегодной оценкой лабораторных маркеров и визуализационными исследованиями при подтверждении активности феохромоцитомы. Кратность исследований определяется индивидуально.

ГЛАВА 11 ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ

142. Гиперальдостеронизм – клинический синдром, развивающийся при избыточной продукции альдостерона и сопровождающийся артериальной гипертензией и электролитными нарушениями (гипокалиемией, гипернатриемией).

Первичный гиперальдостеронизм развивается в результате избыточной продукции альдостерона корой надпочечников и проявляется артериальной гипертензией, сердечно-сосудистыми нарушениями, задержкой натрия, подавлением ренина плазмы и увеличением экскреции калия с мочой, что может привести к гипокалиемии.

Вторичный гиперальдостеронизм обусловлен повышенным синтезом ренина в юкстагломерулярном аппарате почек в ответ на снижение перфузионного давления в афферентной артериоле клубочков.

143. Классификация по МКБ-10:

E26 Гиперальдостеронизм;

E26.0 Первичный гиперальдостеронизм;

E26.1 Вторичный гиперальдостеронизм;

E26.8 Другие формы гиперальдостеронизма;

E26.9 Гиперальдостеронизм неуточненный.

144. Клинические критерии.

Основной симптом – стойкая артериальная гипертензия, резистентная к медикаментозной терапии, сопровождается головной болью, головокружением.

Сопутствуют мышечная слабость, утомляемость, судороги в мышцах, парезы и миоплегии; полиурия (изогипостенурия, никтурия); психоэмоциональные нарушения (астенический, тревожно-депрессивный, ипохондрический и сенестопатический синдромы).

Длительное течение артериальной гипертензии может приводить к развитию характерных осложнений.

145. Диагностика гиперальдостеронизма рекомендована лицам:

с устойчивым повышением уровня АД выше 150/100 мм рт. ст. при каждом из трех измерений, полученных в разные дни;

с артериальной гипертензией (АД выше 140/90 мм рт. ст.), устойчивой к терапии тремя обычными антигипертензивными препаратами (включая мочегонное);

с контролируемой артериальной гипертензией (АД ниже 140/90 мм рт. ст.) на четырех или более антигипертензивных препаратах;

с гипокалиемией в сочетании с гипертензией, спонтанной или индуцированной мочегонными препаратами;

с артериальной гипертензией и надпочечниковой инциденталомой;

с артериальной гипертензией и апноэ во сне;

с артериальной гипертензией и семейным анамнезом ее раннего начала, нарушения мозгового кровообращения в молодом возрасте (40 лет);

у родственников первой степени родства пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, имеющих артериальную гипертензию.

Обследование с целью выявления гиперальдостеронизма у пациента без артериальной гипертензии нецелесообразно.

146. Обязательная диагностика включает:

исследование гормонов крови: альдостерон, ренин, АРС;

БАК: калий, натрий;

КТ области надпочечников с оценкой плотности в НУ.

147. Дополнительная диагностика включает:

проведение одной из диагностических проб: с пероральной натриевой нагрузкой; с внутривенным введением физиологического раствора; с каптоприлом;

исследование гормонов крови: АКТГ, кортизол, метанефрин, норметанефрин;

БАК: креатинин с расчетом СКФ, билирубин, Са, АСТ, АЛТ, общий белок, альбумин;

стратификацию ССР;

СМАД, ЭКГ, ХМ-ЭКГ, ЭхоКГ;

анализ мочи по Зимницкому;

УЗИ органов брюшной полости и органов забрюшинного пространства;

МРТ области надпочечников;

прием (осмотр, консультация) врачами-специалистами: врачом-онкологом, врачом-кардиологом, врачом-нефрологом, врачом-урологом, врачом-генетиком.

148. Диагностические критерии первичного гиперальдостеронизма:

повышенный уровень альдостерона;

снижение активности ренина плазмы крови или прямой концентрации ренина;

повышение АРС, диагностические значения приведены в таблице;

выявление объемного образования в проекции надпочечника.

Таблица. Диагностические значения АРС в зависимости от методик определения и единиц измерения альдостерона и ренина

АРС	Ренин	Ренин плазмы		Активность ренина плазмы	
		пг/мл (нг/л)	мЕд/л	нг/мл/ч	пмоль/л/мин
Альдостерон плазмы	Единица измерения				
	пг/мл (нг/л)	38	24	200	16
	нг/дл	3,8	2,4	20	1,6
	пмоль/л	144	91	750	60

Первичный гиперальдостеронизм требует подтверждения одной из диагностических проб (критерии подтверждения клинического диагноза):

уровень альдостерона >100 пг/мл по результатам пробы с внутривенным введением физиологического раствора;

уровень альдостерона >60 пг/мл (при сохраненном ритме кортизола) по результатам супрессивной пробы с флудрокортизоном;

снижение уровня альдостерона плазмы на $\leq 30\%$ по результатам пробы с каптоприлом;

глюкокортикоид-зависимый гиперальдостеронизм подтверждается подавлением уровня альдостерона после приема 1 мг дексаметазона;

вторичный гиперальдостеронизм может быть установлен при:

высоконормальном или повышенном уровне альдостерона;

повышении активности ренина плазмы крови или прямой концентрации ренина;

снижении соотношения альдостерон, ренин;

отсутствии одностороннего объемного образования надпочечника.

149. Классификация.

149.1. первичный гиперальдостеронизм:

альдостеронпродуцирующая опухоль (доброкачественная опухоль надпочечника, рак надпочечника, эктопированная опухоль яичника, почки и других органов, карцинома);
двусторонний идиопатический гиперальдостеронизм (двусторонняя гиперплазия коры надпочечников);

односторонняя гиперплазия коры надпочечников (мелко- либо крупноузловая);

семейный гиперальдостеронизм (I типа – вызванный мутацией гена CYP11 β 2, кодирующего альдостерон-синтетазу, и гена CYP11 β 1, кодирующего 11 β -гидроксилазу (глюкокортикоид-зависимый); II типа – семейная альдостерон-продуцирующая аденома и (или) двусторонняя идиопатическая гиперплазия (глюкокортикоид-независимый), генетический дефект предположительно связан с геном CYP11 β 2; III типа – вызванный герминальной мутацией гена KCNJ5 калиевого канала, протекает со значительной гиперплазией коры надпочечников);

149.2. вторичный гиперальдостеронизм:

органический вторичный гиперальдостеронизм, сочетающийся с АГ (стеноз почечных артерий, ренинпродуцирующая опухоль почки – ренинома);

функциональный вторичный гиперальдостеронизм без АГ (гипонатриемия, гиповолемия, синдром Бартера);

относительный вторичный гиперальдостеронизм, развивающийся в результате нарушения метаболизма альдостерона (почечная, сердечная недостаточность, цирроз печени, нефротический синдром);

медикаментозный гиперальдостеронизм (прием диуретиков, оральных контрацептивов).

150. Цель лечения – нормализация АД, уровня калия в сыворотке и выделения альдостерона.

151. Лечение первичного гиперальдостеронизма определяется его нозологической формой:

альдостеронпродуцирующая опухоль: оптимальный метод – хирургическое удаление опухоли (резекция надпочечника или адреналэктомия с опухолью);

семейный гиперальдостеронизм I типа: супрессивная терапия глюкокортикоидами;

гиперплазия надпочечников и семейные формы II и III типов: медикаментозное лечение – спиронолактон (суточная доза 50–400 мг/сут. с титрацией с минимальных доз).

Препараты выбора: блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, амлодипин) и α 1-адреноблокаторы (доксазозин). Назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина нецелесообразно.

152. Лечение вторичного гиперальдостеронизма направлено на устранение причины и включает:

при рениноме – хирургическое удаление опухоли;

в случае стеноза почечных сосудов – шунтирующие операции, эндартерэктомия, стентирование, удаление опухолей, вызывающих компрессию сосудов почки;

лечение почечной, сердечной недостаточности, цирроза печени;

коррекцию дислипидемии с учетом ССР;

симптоматическое лечение спиронолактоном (суточная доза 50–400 мг/сут. с титрацией с минимальных доз).

153. Медицинские показания к госпитализации:

уточнение формы гиперальдостеронизма, проведение диагностических проб;

коррекция неотложных состояний;

подбор адекватной терапии и подготовка к хирургическому вмешательству.

154. План наблюдения определяется индивидуально и зависит от формы гиперальдостеронизма и метода его лечения.

ГЛАВА 12 ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

155. Врожденная дисфункция коры надпочечников (далее – ВДКН) – группа гетерогенных заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект ферментов или транспортных белков, участвующих в синтезе кортизола и альдостерона.

156. Классификация по МКБ-10:

E25. Аденогенитальные расстройства;

E25.0 Врожденные аденогенитальные нарушения, связанные с дефицитом ферментов. Врожденная гиперплазия надпочечников, дефицит 21-гидроксилазы. Врожденная гиперплазия надпочечников, вызывающая потерю соли;

E25.8 Другие аденогенитальные нарушения. Идиопатическое аденогенитальное нарушение;

E25.9 Аденогенитальное нарушение неуточненное.

157. Клинические критерии врожденной дисфункции коры надпочечников варьируют в зависимости от патологического гена – от изменений, несовместимых с жизнью при нарушении синтеза холестеролдесмолазы, до малозаметных проявлений при некоторых мутациях 21-гидроксилазы;

классические формы, диагностированные в детском возрасте и требующие пожизненной терапии и наблюдения;

неклассические формы, нуждающиеся в диагностике и определении тактики ведения;

клинические проявления классических форм у взрослых зависят от своевременности диагностики, качества лечения и включают:

низкий конечный рост;

признаки гиперандрогении у женщин (вирилизация наружных половых органов, менструальная дисфункция, выраженная алопеция, гирсутизм) с потенциальным формированием мужского фенотипа;

у мужчин – бесплодие, появление акне, вторичные образования яичек;

повышенный риск развития острой надпочечниковой недостаточности в стрессовых ситуациях (включая интеркуррентные заболевания);

при хронической передозировке глюкокортикоидов – проявления гиперкортизолизма;

клинические проявления неклассической формы:

нарушения менструально-овуляторной функции: позднее менархе, олигоменорея с постепенным переходом в аменорею у молодых женщин;

первичное или вторичное бесплодие и формирование вторичного поликистоза яичников;

в некоторых случаях единственным проявлением может быть невынашивание беременности, другие осложнения течения беременности, мертворождение или ранняя детская смертность;

рождение детей с классической формой.

158. Обязательная диагностика включает:

исследование гормонов крови: 17-ОНР;

БАК: калий, натрий;

тонометрию неоднократно;

УЗИ надпочечников, органов малого таза;

ЭКГ;

консультацию врача-специалиста – акушера-гинеколога (для женщин), врача-уролога (для мужчин).

159. Дополнительная диагностика включает:

исследование гормонов крови: ГСПГ, андростендион, тестостерон, дегидроэпиандростерон (далее – ДГЭАС), пролактин, ЛГ, ФСГ, прогестерон во 2-ю фазу менструального цикла, альдостерон, ренин, соотношение альдостерон, ренин;

тест с 1–24-кортикотропином;
КТ области надпочечников;
УЗИ тестикул у взрослых мужчин с классическим вариантом ВДКН;
спермограмму;
прием (осмотр, консультация) врачом-генетиком, врачом-репродуктологом.

160. Диагностические критерии врожденной дисфункции коры надпочечников:
классическая форма: супрессивная терапия глюкокортикоидами и минералокортикоидами, анамнез наблюдения с детского возраста, уровень 17-ОНП при установлении клинического диагноза 10 нг/мл и более;
неклассическая форма: клинические проявления (нарушения менструальной функции, ановуляторные циклы, нарушения фертильности, гирсутизм);
уровень 17-ОНП в сыворотке крови превышает верхнюю границу референсного интервала нормы (обычно 2 нг/мл), но менее 10 нг/мл на 3–5-й день менструального цикла.

Верификация клинического диагноза неклассической формы (при наличии технической возможности): тест с 1–24 кортикотропином; генетическое исследование; повышенные уровни тестостерона, ДГЭАС; повышение 17-ОНП во время беременности не подтверждают клинический диагноз врожденной дисфункции коры надпочечников.

161. Классификация.

161.1 по ферментному дефекту:

липоидная гиперплазия коры надпочечников (мутации гена, кодирующего белок StAR);

дефицит 20,22-десмолазы (11- α -гидроксилазы);

дефицит 17- α -гидроксилазы/17,20-лиазы;

дефицит 3- β -гидроксистероиддегидрогеназы;

дефицит 21-гидроксилазы;

дефицит 11- β -гидроксилазы;

дефицит оксидоредуктазы;

161.2. по клиническим проявлениям: классическая, неклассическая.

162. Цель лечения – устранение стимулирующего действия АКТГ на надпочечники, оптимизация конечного роста пациентов, обеспечение нормального полового развития и фертильности, предупреждение надпочечниковой недостаточности.

163. Лечение при классической форме:

глюкокортикостероиды:

гидрокортизон – 15–25 мг/сут. внутрь в 2–3 приема (2/3 суточной дозы утром; 1/3 обед, 1/3 ужин);

преднизолон 5–7,5 мг/сут. внутрь в 2 приема;

метилпреднизолон 4–6 мг/сут. внутрь в 2 приема;

дексаметазон 0,25–0,5 мг/сут. в 1 прием;

минералокортикоиды: флудрокортизон 0,05–0,2 мг/сут. в 1 прием;

хирургические реконструктивные вмешательства у взрослых пациенток с выраженной андрогенизацией и наличием урогенитального синуса выполняют при их желании.

164. Лечение при неклассической форме у взрослых:

при асимптомных и малосимптомных вариантах глюкокортикоиды не рекомендуются;

при беременности лечение глюкокортикоидами не инициируется;

глюкокортикоиды являются вариантом выбора лечения у женщин с доказанным неклассическим вариантом и тяжелыми проявлениями гиперандрогении и (или) с целью достижения беременности;

у женщин с умеренной гиперандрогенией и дисфункцией яичников вне планирования беременности рекомендуется использование симптоматической терапии: комбинированных оральных контрацептивов, спиронолактона 100–200 мг/сут.

165. Медицинские показания к госпитализации: острая надпочечниковая недостаточность или декомпенсация хронической надпочечниковой недостаточности на фоне неадекватной заместительной терапии и острого соматического заболевания (при классической форме).

166. План наблюдения определяется индивидуально и зависит от формы врожденной дисфункции коры надпочечников и целей лечения.

Для оценки эффективности лечения классической формы и определения необходимости коррекции дозы глюкокортикоидов проводят контроль сывороточных концентраций 17-ОНП в ранние утренние часы до приема препарата. Целевые уровни – 17-ОНП 4–12 нг/мл, нормальные значения тестостерона и андростендиона. У женщин репродуктивного возраста при планировании беременности необходимо поддерживать более низкие целевые значения 17-ОНП – 2–5 нг/мл в сочетании с нормальными уровнями андрогенов и отсутствием клинических признаков декомпенсации заболевания или гиперкортицизма. Для оценки адекватности дозы флудрокортизона используют показатели ортостатического АД, электролитов крови, активности ренина плазмы.

ГЛАВА 13

ИНЦИДЕНТАЛОМА НАДПОЧЕЧНИКА, ГОРМОНАЛЬНО-НЕАКТИВНАЯ АДЕНОМА НАДПОЧЕЧНИКА

167. Инциденталома надпочечника – бессимптомное увеличение массы надпочечников, обнаруженное при визуализации, не проводимой для выявления патологии надпочечников.

168. Классификация по МКБ-10:

E27.9. Болезнь надпочечников неуточненная.

169. Гормонально-неактивная аденома надпочечника – объемное образование надпочечника, радиологически расцененное как доброкачественное (аденома) без подтвержденных признаков гормональной активности.

170. Классификация по МКБ-10:

D35.0 Доброкачественное новообразование надпочечника.

171. Клинические критерии отсутствуют.

Выделяют ассоциированные заболевания, наличие которых повышает вероятность подтверждения гормональной активности (артериальная гипертензия, висцеральное ожирение, остеопороз, остеопения, переломы тел позвонков).

172. Диагностика направлена на исключение злокачественного новообразования и гормональной активности.

Инциденталома надпочечника – предварительный клинический диагноз; в результате диагностических мероприятий проводится реклассификация в одну из следующих нозологических форм:

феохромоцитома;

гормонально-активная аденома коры надпочечников (кортизол-секретирующая, альдостерон-секретирующая, эстроген-секретирующая, андроген-секретирующая, другие виды);

адренокортикальная карцинома;

метастаз(ы) (рак молочной железы, легких, желудка, поджелудочной железы, толстой кишки, почек, меланомы, лимфомы);

функционально неактивная аденома надпочечника – верифицируются методом исключения.

173. Обязательная диагностика включает:

БАК: калий, натрий, АСТ, АЛТ, креатинин, глюкоза, HbA1c;

ОАК;

ЭКГ;

супрессионный тест с 1 мг дексаметазона с определением уровня кортизола в сыворотке крови или кортизол слюны в 23.00–24.00 или кортизол суточной мочи;

определение уровня метанефринов крови;
при наличии артериальной гипертензии: альдостерон, ренин, соотношение альдостерон/ренин, стратификация ССР;

КТ надпочечников, с оценкой плотности образования в НУ.

174. Дополнительная диагностика включает:

БАК: Са (общий, скорректированный по альбумину или ионизированный), фосфор;
ГТТ с 75 г глюкозы;

исследование гормонов крови: ДГЭАС, эстрадиол, ЛГ, ФСГ, тестостерон, 17-ОНР;
тест с 2 мг дексаметазона;

тест с 1–24-кортикотропином;

определение уровня метанефринов мочи;

КТ надпочечников с контрастированием с оценкой скорости вымывания контраста;
позитронно-эмиссионную томографию, КТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой;

пункционную биопсию надпочечника;

рентгеноденситометрию поясничного отдела позвоночника, проксимальных отделов бедренных костей;

прием (осмотр, консультация) врача-хирурга, врача-онколога, врача-рентгенолога.

175. Косвенные признаки доброкачественного образования в проекции надпочечника:

гомогенная структура, четкие, ровные контуры, отсутствие прорастания в смежные структуры;

низкая нативная плотность тканевого компонента при КТ (менее 10–15 НУ);

при КТ с контрастированием – относительная скорость вымывания контраста >40 %, абсолютная скорость вымывания контраста >60 %;

по данным МРТ – снижение интенсивности сигнала, соответствующее аденоме, богатой жирами;

по данным позитронно-эмиссионной томографии, КТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой – отсутствие захвата радиофармпрепарата либо захват меньше захвата печени.

При наличии признаков злокачественного роста дальнейшее обследование проводится после консультации врачом-онкологом.

176. Критерии диагностики, лечение феохромоцитомы, гормонально-активных аденом коры надпочечников (автономной кортизол-секретирующей, альдостерон-секретирующей) приведены в соответствующих главах настоящего протокола.

177. При гормонально-неактивном образовании лечебная тактика зависит от признаков «злокачественности» образования и его размеров. Медицинскими показаниями к оперативному лечению считаются размер опухоли более 4 см в диаметре, увеличение опухоли в размерах, изменения ее внутренней структуры по данным УЗИ, КТ, МРТ при динамическом наблюдении (увеличением опухоли в размерах считается увеличение либо одного из ее размеров на 5–8 мм, либо объема опухоли на 20 % и более от исходного за год). Объем и метод хирургического вмешательства определяется врачом-хирургом (врачом-онкологом).

178. Медицинские показания к госпитализации:

необходимость в дифференциально-диагностическом поиске и выполнении нагрузочных тестов;

хирургическое вмешательство (лечение).

179. План наблюдения определяется в соответствии с установленным после реклассификации инциденталомы клиническим диагнозом.

ГЛАВА 14 **НАРУШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОЙ, ОВУЛЯТОРНОЙ ФУНКЦИИ** **У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

180. Установление нормального цикла происходит в течение первого года после менархе, нерегулярные менструации в этот период расцениваются как часть пубертатного

перехода. Первые 3 года после менархе менструальный цикл может составлять 21–45 дней, далее до наступления периода перименопаузы должен составлять 21–35 дней, при этом не менее 9 циклов в год должны быть овуляторными.

Нерегулярный, нарушенный менструальный цикл следует расценивать как переходный этап к развитию вторичной аменореи и диагностировать согласно протоколу вторичной аменореи.

Первичная аменорея – отсутствие менархе в возрасте 15 лет и старше или через 3 года после появления телархе.

Вторичная аменорея – отсутствие менструальных кровотечений в течение 3 месяцев с предыдущим анамнезом регулярного менструального цикла или нерегулярный менструальный цикл в течение 6 месяцев.

Нарушения менструального цикла:

меноррагия – обильные, продолжительные более 7 дней менструальные кровотечения;

альгоменорея – болезненные менструальные кровотечения;

олигоменорея – скудные менструальные кровотечения продолжительностью до 2 дней;

опсоменорея – редкие менструальные кровотечения с интервалом 35 и более дней;

ановуляторный менструальный цикл – монофазный менструальный цикл, характеризующийся отсутствием овуляции и фазы развития желтого тела, с сохранением маточного кровотечения.

181. Классификация по МКБ-10:

E28. Дисфункция яичников;

N91.0 Первичная аменорея;

N94.5 Вторичная дисменорея;

N94.8 Другие уточненные состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом;

N92.5 Другие уточненные формы нерегулярных менструаций.

182. Клинические критерии:

резкие колебания массы тела, стрессовые ситуации (исключить нарушения пищевого поведения);

интенсивные занятия спортом, физические нагрузки;

применение некоторых ЛС (глюкокортикоиды, оральные контрацептивы, средства, повышающие уровень пролактина);

хронические заболевания;

химио- или радиотерапия;

нарушения функции щитовидной железы;

гиперпролактинемия.

В клинической картине могут преобладать проявления гиперандрогении или недостаточной эстрогенизации.

При объективном осмотре необходимо оценить антропометрические данные, индекс массы тела, проявления дисморфизма, развитие грудных желез, наличие галактореи, признаки гиперандрогении (акне, гирсутизм, алопеция, черный акантоз) и определить доминирующие клинические проявления: гиперандрогения или гипоестрогенизация.

Гинекологический осмотр проводится для подтверждения недостатка эстрогенов (истончение слизистого слоя, отсутствие цервикальной слизи, нормальные или уменьшенные размеры матки), при необходимости – проведение прогестинового теста.

О наличии овуляторной дисфункции у женщин фертильного возраста свидетельствует отсутствие овуляции в двух циклах из трех.

Оптимальным критерием, подтверждающим наличие овуляции, является измерение прогестерона в сыворотке крови в середине лютеиновой фазы (при снижении уровня прогестерона цикл считается ановуляторным).

183. Обязательная диагностика включает:

исследование гормонов крови: ТТГ, св.Т4, ПРЛ, ФСГ, ЛГ, на 3–7-й день менструального цикла или в любой день при аменорее;

УЗИ органов малого таза;
оценку овуляции: тест на овуляцию или определение уровня прогестерона во второй фазе менструального цикла;
прием (осмотр, консультация) врачом-акушером-гинекологом.

184. Дополнительная диагностика включает:

тест на беременность, β -ХГЧ;
исследование гормонов крови: тестостерон, 17-ОНР, ДГЭАС, антимюллеров гормон АМГ на 3–5-й день менструального цикла или в любой день при аменорее; прогестерон – в середине лютеиновой фазы менструального цикла;
БАК: АСТ, АЛТ, креатинин, мочевины, оХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ, глюкоза, калий, натрий, ферритин, HbA1c;
ОАК; коагулограмму; ОАМ;
кариотип;
МРТ области гипофиза; КТ надпочечников;
рентгеноденситометрию поясничного отдела позвоночника, проксимальных отделов бедренных костей;
ЭКГ, ЭхоКГ, стратификацию сердечно-сосудистого риска;
прием (осмотр, консультация) врачами-специалистами: врачом-эндокринологом, врачом-урологом, врачом-кардиологом, врачом-неврологом, врачом-нейрохирургом, врачом-генетиком.

185. Дифференциальная диагностика при первичной аменорее предусматривает:

исключение беременности, гипотиреоза, гиперпролактинемии;

УЗИ органов малого таза.

Если определяется отсутствие матки и (или) аномалии ее развития – определяется кариотип, уровень общего тестостерона крови.

Кариотип 46, XX, нормальные значения общего тестостерона крови говорит в пользу Мюллеровой агенезии (синдром Майера – Рокитанского – Кустера – Хаузера), характеризуется врожденными нарушениями развития гениталий, часто в сочетании с пороками развития скелета, мочевыводящей системы, женским фенотипом с нормальным развитием грудных желез, яичников.

Кариотип 46, XY, высокие значения общего тестостерона крови (характерные для мужчин) свидетельствуют о синдроме нечувствительности к андрогенам (синдром тестикулярной феминизации), характеризуется женским фенотипом, недостаточным или отсутствующим ростом волос на лобке и в аксиллярной области, наличием мужских гонад.

Если при УЗИ органов малого таза определяется матка показано определение уровня гормонов ФСГ и ЛГ.

Высокие значения уровня гормонов ФСГ и ЛГ свидетельствуют о гипергонадотропном гипогонадизме – показано определение кариотипа для исключения аномалий X-хромосомы.

Клинически значимыми причинами гипергонадотропного гипогонадизма являются первичная недостаточность функции яичников вследствие врожденного недоразвития яичников, инфекционного (туберкулез, сифилис, эпидемический паротит, иные инфекции) или аутоиммунного поражения, хирургического вмешательства, химиотерапии, лучевой терапии; генетические аномалии X-хромосомы – синдром Тернера.

Нормальные или низконормальные значения ФСГ и ЛГ при отсутствии клинических проявлений гиперандрогении и исключения аномалий, обструкции по пути оттока менструальной крови говорят о наличии гипоталамической аменореи.

При ее диагностировании необходимо провести дифференциальный поиск функциональных или анатомических, генетических нарушений гипофизарной области, показана МРТ указанной области.

Анатомические, генетические нарушения гипофизарной области: опухоли гипофиза, метастазы в области гипофиза, операции на гипофизе, геморрагическое повреждение, инфильтрация (лимфоцитарный гипофизит, саркоидоз, гистиоцитоз, туберкулез), синдром

пустого турецкого седла, черепно-мозговая травма, радиотерапия, инфекционное поражение центральной нервной системы; изолированный дефицит гонадотропинов, гонадотропин-рилизинг-гормона (синдром Кальманна).

Функциональная гипоталамическая аменорея – клинический диагноз исключения. Основными причинами являются длительный стресс (психогенный или физический), нарушения пищевого поведения (анорексия, булимия), профессиональный спорт, хронические общесоматические заболевания, медикаментозная терапия (антипсихотические препараты – оланзапин, рисперидон, амисульприд, клозапин; опиаты). Для установления причинного фактора необходим тщательный сбор анамнеза.

Дифференциальная диагностика при вторичной аменорее предусматривает исключение беременности, гипотиреоза, гиперпролактинемии.

Высокие (менопаузальные) значения ФСГ (в повторных исследованиях с интервалом 1 месяц) свидетельствуют о наличии синдрома преждевременной овариальной недостаточности. Диагностируется у женщин моложе 40 лет с олиго-, аменореей в течение 4 месяцев. Показано определение кариотипа и молекулярно-генетическое исследование для исключения синдрома Тернера, синдрома ломкой X-хромосомы (премутация гена FMR1); антител к 21-гидроксилазе.

186. Наличие клинических проявлений синдрома гиперандрогении в сочетании с олиго-, аменореей требует дифференциальной диагностики причины развития синдрома: необходимо исключить синдром Кушинга, акромегалию;

быстрое начало и прогрессирование клинических проявлений гиперандрогении может указывать на андроген-продуцирующие опухоли надпочечников или яичников;

наиболее значимой клинической формой с проявлениями гиперандрогении являются синдром поликистозных яичников (далее – СПКЯ) и неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников.

187. Аменорея, нарушения менструального цикла – предварительный клинический диагноз, после диагностических мероприятий производится реклассификация в этиологическую нозологическую форму.

188. Цель лечения – восстановление нормального менструального цикла и фертильного потенциала в случаях, когда это возможно. Метод лечения и план наблюдения определяется совместно с врачом – акушером-гинекологом в зависимости от этиологической формы патологии.

ГЛАВА 15 СИНДРОМ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ

189. Синдром гиперандрогении – синдром избыточной секреции андрогенов у женщин; проявляется клиническим симптомокомплексом избытка андрогенов и (или) гиперандрогенией. Синдром гиперандрогении – предварительный клинический диагноз, в результате диагностических мероприятий уточняется нозологическая форма заболевания, являющегося его причиной.

190. Клинические критерии:

гирсутизм – избыточный рост терминальных волос в андроген-зависимых зонах у женщин и детей. Степень, распространение и прогрессирование оволосения детерминировано расовым, семейным, генетическим и гормональным факторами. Оценка степени патологического роста волос у женщин (гирсутизма) проводится с использованием модифицированной шкалы Ферримана – Голлвея. Рассчитывается гирсутное число – сумма баллов в девяти андрогензависимых областях тела. Гирсутизму соответствует сумма баллов 7 и более; сумма баллов 4–6 – пограничное состояние, 0–3 – норма;

акне – невоспалительное (закрытый, открытый комедон) или воспалительное (папула, пустула, узелок) поражение волосяного фолликула. Генетически детерминированные различия в чувствительности волосяного фолликула к андрогенам обуславливают вариабельность клинических проявлений гиперандрогенизма. У женщин

с акне уровень тестостерона крови может быть таким же высоким, как у женщин с гирсутизмом, но без акне;

андрогенная алопеция – патологическое выпадение волос, приводящее к частичному или полному исчезновению волосяных фолликулов и роста волос в определенных областях головы под действием избытка андрогенов. Обычно прорежение или выпадение волос отмечается на макушке и в теменной области, но иногда принимает диффузный характер. При тяжелых формах гиперандрогении с вирилизацией наблюдается типичное облысение по мужскому типу с потерей волос в височных областях. Развитие алопеции у женщин в отсутствие гиперандрогении может быть обусловлено генетической предрасположенностью, потерей веса, анемией, тиреоидной дисфункцией, недостаточным питанием, а также применением некоторых ЛС.

Акне и алопеция без признаков гирсутизма в качестве критериев СПКЯ рассматриваются при сочетании с овуляторной дисфункцией или поликистозной морфологией яичников.

При выраженных клинических проявлениях гиперандрогении лабораторное подтверждение не является обязательным; клиническими проявлениями гиперандрогении также являются мускулинное телосложение, маммарная атрофия, гипертрофия клитора.

191. Классификация по этиологии:

яичниковая гиперандрогения: СПКЯ, гипертекоз яичников, андрогенпродуцирующие опухоли яичников;

надпочечниковая гиперандрогения: врожденная дисфункция коры надпочечников (классическая и неклассическая формы), андрогенпродуцирующие опухоли надпочечников;

гиперандрогения при прочих эндокринопатиях: синдром гиперкортизолизма, акромегалия, гиперпролактинемия, гипотиреоз;

лекарственная гиперандрогения: глюкокортикостероиды, прогестины, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, миноксидил, циклоспорин, даназол, некоторые противоэпилептические препараты;

идиопатическая гиперандрогения.

192. Обязательная диагностика включает:

исследование гормонов крови: тестостерон, ДГЭАС, 17-ОНР, ПРЛ, ЛГ, ФСГ, ТТГ.

Пробы крови для гормонального исследования собираются строго натощак, в утренние часы (до 10 утра) на 3–5-й день менструального цикла или в любой день при аменорее.

У женщин, принимающих гормональные контрацептивы, оценка биохимической гиперандрогении возможна не менее чем через 3 месяца после их отмены.

193. Интерпретация результатов диагностики:

уровень тестостерона крови отражает продукцию андрогенов яичниками. При превышении верхней границы референсного интервала нормы проводят дальнейший диагностический поиск яичниковой гиперандрогении;

опухолевая природа яичниковой гиперандрогении вероятна при уровне тестостерона, в три раза превышающем верхнюю границу референсного интервала нормы – более 6,9 нмоль/л (200 нг/дл) и быстрой прогрессии клинических симптомов;

в сомнительных случаях возможно определение расчетного индекса свободных андрогенов ($\text{free androgen index} - \text{FAI} = 100 \times (\text{общий тестостерон} / \text{ГСПГ})$). Прямое определение уровня свободного тестостерона с диагностической целью не рекомендуется;

уровень ДГЭАС отражает продукцию андрогенов надпочечниками;

опухолевая природа надпочечниковой гиперандрогении вероятна при уровне ДГЭАС более 800 мкг/дл (21,8 мкмоль/л) и быстрой прогрессии клинических симптомов;

17-ОНР – критерий диагностики надпочечниковой гиперандрогении вследствие врожденной дисфункции коры надпочечников неклассическая форма дефицита 21-гидроксилазы. Значения 17-ОНР менее 2 нг/мл в повторных исследованиях исключает клинический диагноз. При уровне 17-ОНР ≥ 2 нг/мл необходима дальнейшая дифференциальная диагностика.

194. Дифференциальная диагностика причин гиперандрогении проводится в соответствии с клиническим протоколом предполагаемой этиологической причины. Идиопатическая форма – клинический диагноз исключения.

195. Лечение гиперандрогении проводится в соответствии с окончательно установленным клиническим диагнозом.

ГЛАВА 16 СИНДРОМ ТЕРНЕРА (ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА)

196. Синдром Тернера (Шерешевского-Тернера) – хромосомная болезнь, характеризующаяся моносомией по X-хромосоме или мозаицизмом X-хромосомы и сопровождающаяся характерными аномалиями физического развития, низкорослостью и половым инфантилизмом. Популяционная частота в среднем составляет 1:1500.

197. Классификация по МКБ-10:

Q96 Синдром Тернера;

Q96.9 Синдром Тернера неуточненный;

Q96.8 Другие варианты синдрома Тернера.

198. Клинические критерии (только у лиц, женского пола). При полных формах наблюдается:

отставание в физическом развитии, заметное с рождения, раннего детства и (или) пубертатного периода;

характерный внешний вид: низкорослость, неправильное телосложение, бочкообразная грудная клетка, укорочение шеи и крыловидные складки, низкий рост волос на шее, «готическое» небо, деформация ушных раковин, укорочение метакarpальных и метатарзальных костей и аплазия фаланг, деформация локтевых суставов, множественные пигментные родинки, «лицо сфинкса», лимфостаз;

задержка психического (часто – сохранен интеллект) развития;

задержка полового развития и половой инфантилизм: мошонкообразный вид больших половых губ, высокая промежность, недоразвитие малых половых губ, девственной плевы и клитора, воронкообразный вход во влагалище, несоответствие возрасту развития молочных желез, скудное вторичное оволосение, первичная аменорея;

гипотиреоз, пороки сердца и крупных сосудов, АГ.

199. Обязательная диагностика включает:

БАК: глюкоза, HbA1c;

исследование гормонов крови: ФСГ, ЛГ, эстрадиол, ПРЛ, ИФР-1, гормон роста, ТТГ; УЗИ органов малого таза;

генетическое исследование (кариотипирование);

прием (осмотр, консультация) врачом-акушером-гинекологом, врачом-генетиком.

200. Дополнительная диагностика включает:

БАК: АЛТ, АСТ, калий, натрий, Са, фосфор, оХС, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, мочевая кислота, мочевины, креатинин, билирубин;

исследование гормонов крови: св.Т4, АТ-ТПО, тестостерон, ДГЭАС, 17-ОНР, АМГ, ГСПГ, ингибин В;

ГТТ (1,75 г глюкозы/кг массы тела) с определением глюкозы и инсулина;

коагулограмму;

рентгенографию кисти недоминантной руки и определение костного возраста;

рентгеноденситометрию поясничного отдела позвоночника, проксимальных отделов бедренных костей;

ЭКГ, ХМ-ЭКГ, ЭхоКГ, СМАД;

УЗИ ЩЖ, молочных желез, органов брюшной полости, почек;

МРТ области гипофиза с контрастированием;

МРТ (КТ) малого таза;

прием (осмотр, консультация) врача-уролога, врача-онколога, врача-кардиолога, врача-психотерапевта или врача-психиатра.

201. Диагностические критерии – совокупность наличия характерной симптоматики (внешние проявления, низкорослость, половой инфантилизм, пороки развития) и результаты генетического исследования (полная моносомия X-хромосомы (кариотип 45,X0), мозаицизм X-хромосомы (45,X/46,XX, 45,X0/46,XX (10–15 %), 45,X0/46,XY (2–6 %), 45,X0/46,X,i(Xq), 45,X0/46,Xdel(Xp), 45,X0/46,XX/47,XXX) или аберрация одной из X-хромосом).

202. Тяжесть определяется степенью выраженности низкорослости, врожденных пороков развития, психического развития.

203. Цель лечения – достижение социально-адекватного роста, метаболическая компенсация и индукция формирования вторичных половых признаков и регулярного менструального цикла (заместительная терапия половыми гормонами назначается по желанию пациента).

Лечение рекомбинантным гормоном роста проводится при отставании роста от стандартных показателей на 2 сигмальных отклонения по номограмме для здоровых девочек или на 1 сигмальное отклонение по номограмме для пациенток с синдромом Тернера. Начальная доза – 0,33 мг/кг/нед. подкожно с последующей коррекцией дозы до 0,4 (0,46) мг/кг/нед. Лечение проводится до достижения приемлемого роста и (или) закрытия зон роста при снижении скорости роста под контролем ИФР-1, костного возраста – 1 раз в год. Контроль ГТТ с определением глюкозы и инсулина – 1 раз в год по медицинским показаниям, HbA1c – по медицинским показаниям.

При согласии пациента в большинстве случаев лечение проводится с использованием препаратов эстрогенов и прогестагенов с использованием циклического режима или использование комбинированных препаратов.

При неполных формах полового инфантилизма в случаях мозаицизма и адекватном развитии половой системы со спонтанными менструациями возможно наступление беременности и (или) использование вспомогательных репродуктивных технологий.

При наличии гипотиреоза проводится терапия препаратами левотироксина в соответствии с клиническим протоколом диагностики и лечения гипотиреоза.

План наблюдения определяется индивидуально в зависимости от проводимого лечения.

ГЛАВА 17 СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗА ЯИЧНИКОВ

204. Синдром поликистоза яичников – клинический синдром, характеризующийся наличием любых двух следующих признаков (при исключении других причин гиперандрогении и менструальной дисфункции): гиперандрогения, нарушение менструального цикла и (или) дисфункция овуляции, поликистозная морфология яичников.

205. Классификация по МКБ-10:

E28.2 Синдром поликистоза яичников.

206. Клинические критерии:

гиперандрогения;

нарушения менструальной, овуляторной функции.

207. Диагностика синдрома поликистоза яичников направлена на исключение заболеваний, сопровождающихся нарушением менструальной, овуляторной функции или гиперандрогенией.

208. Обязательная диагностика включает:

исследование гормонов крови: тестостерон общий, ТТГ, пролактин, ФСГ, ЛГ;

УЗИ органов малого таза;

прием (осмотр, консультация) врачом-акушером-гинекологом.

209. Дополнительная диагностика включает:

исследование гормонов крови: свободный тестостерон, 17-ОНР, ДГЭАС, андростендион, мономерный пролактин, св.Т4, эстрадиол, прогестерон, ГСПГ, инсулин, АМГ, ИФР-1;

тест с 1 мг дексаметазона или ночной кортизол слюны, или свободный кортизол в суточной моче;

тест с 1–24-кортикотропином;

БАК: оХС, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, АСТ, АЛТ, глюкоза, HbA1c;

ГТТ с 75 г глюкозы;

стратификацию ССР;

ЭКГ, ХМ-ЭКГ, ЭхоКГ, СМАД;

коагулограмму;

МРТ области гипофиза; КТ области надпочечников;

прием (осмотр, консультация) врачом-психотерапевтом (психиатром), врачом-кардиологом.

210. Клинический диагноз синдрома поликистоза яичников может быть установлен при наличии двух из трех указанных критериев:

нарушение менструальной, овуляторной функции;

клинические и (или) биохимические признаки гиперандрогении;

поликистозные яичники по данным УЗИ.

211. Обязательным условием постановки клинического диагноза является исключение других причин нарушения менструального цикла и (или) гиперандрогении.

Причины гиперандрогении, подлежащие исключению:

неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников;

андрогенпродуцирующая опухоль яичников, надпочечников;

синдром гиперкортизолизма.

Причины нарушений менструальной, овуляторной функции, подлежащие исключению:

заболевания ЩЖ с нарушением функционального состояния;

гиперпролактинемия;

гипоталамическая аменорея;

первичная овариальная недостаточность;

нарушение менструальной, овуляторной функции;

клинические и (или) биохимические признаки гиперандрогении.

212. Диагностика нарушения менструальной, овуляторной функции, гиперандрогении выполняется в соответствии с главами 14, 15 настоящего клинического протокола.

213. УЗИ яичников проводится:

при регулярном менструальном цикле – в ранней фолликулярной фазе;

при олиго-, аменорее – в любое время или на 5–7-й день менструального цикла, индуцированного прогестероном.

Предпочтительным является трансвагинальное УЗИ.

Ультразвуковые критерии поликистозной морфологии яичников: объем яичника 10 мл и более и (или) число фолликулов более 12, имеющих диаметр 2–9 мм при отсутствии лютеиновых кист или доминирующих фолликулов; изменения могут быть выявлены в одном яичнике.

УЗИ в качестве диагностического критерия не может быть использовано у лиц с началом менархе менее 8 назад из-за высокой частоты поликистозной морфологии яичников в этот период, имеющей преходящий характер.

У пациентов с менструальной дисфункцией и гиперандрогенией для диагностики синдрома поликистоза яичников УЗИ не обязательно.

214. Классификация по фенотипу:

I – гиперандрогения, овуляторная дисфункция, поликистозные яичники (полный фенотип);

II – гиперандрогения, овуляторная дисфункция;

III – гиперандрогения, поликистозные яичники;

IV – овуляторная дисфункция, поликистозные яичники.

215. Цель лечения зависит от индивидуальных проявлений заболевания, возраста, пожеланий пациентки и может включать:

- уменьшение проявлений гирсутизма и гиперандрогении;
- регуляцию менструального цикла;
- восстановление овуляции;
- минимизацию кардио-метаболических и других рисков;
- устранение депрессивных проявлений.

216. Лечение.

Основной метод при избыточной массе тела и ожирении – модификация образа жизни (далее – МОЖ), направленная на снижение массы тела.

При отсутствии необходимости планирования беременности – при сохранении нарушений менструального цикла на фоне МОЖ ЛС первого выбора являются комбинированные оральные контрацептивы (далее – КОК), которые уменьшают проявления гиперандрогении, приводят к уменьшению объема яичников.

Предпочтительно использование минимально эффективных доз (20–30 мкг этинилэстрадиола или эквивалент). ЛС, имеющие в составе 35 мкг этинилэстрадиола и ципротерон-ацетат, не являются ЛС первого выбора. Эффективность определяют через 6 месяцев на основании оценки спонтанных менструаций после отмены КОК.

При неэффективности монотерапии КОК или в случае выраженного гирсутизма рекомендуется применять КОК в комбинации с антиандрогенами (ципротерона ацетат 10–100 мг/сут.) или спиронолактоном (50–100 мг/сут.).

При нарушении толерантности к глюкозе, сопутствующем сахарном диабете 2 типа, а также при отсутствии эффекта от МОЖ лечение дополняется назначением метформина в дозе 500–2000 мг/сут.

В качестве дополнения к медикаментозной терапии при гирсутизме рекомендуется применение косметических методов удаления волос.

При планировании беременности на фоне продолжения мероприятий по МОЖ, направленных на снижение массы тела, применяются последовательно следующие методы лечения:

1-я линия включает стимуляцию овуляции с использованием летрозола, метформина и кломифена. Предпочтительным препаратом для индукции овуляции является летрозол;

2-я линия – стимуляция овуляции гонадотропинами или лапароскопический дреллинг яичников;

3-я линия – вспомогательные репродуктивные технологии.

До принятия решения о стимуляции овуляции обязательно исключение трубного и мужского факторов бесплодия.

217. Медицинские показания для госпитализации и план наблюдения определяются индивидуально.

ГЛАВА 18

МЕНОПАУЗА. ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ ОВАРИАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

218. Менопауза – период, обусловленный физиологической потерей функциональной активности яичников (дату устанавливают ретроспективно, после 12 месяцев отсутствия самостоятельной менструаций), в течение которого на фоне возрастных изменений организма доминируют инволюционные процессы в репродуктивной системе.

Пременопауза (менопаузальный переход) – период от появления первых климактерических симптомов до последней самостоятельной менструации (период от 2 до 6 лет до менопаузы).

Перименопауза – период, объединяющий пременопаузу и 1-й год после менопаузы.

Постменопауза начинается с менопаузы.

Физиологическая менопауза – прекращение менструаций в возрасте 45–55 лет.

Ранняя менопауза – прекращение менструаций в возрасте 40–45 лет.

Преждевременная овариальная недостаточность – прекращение менструаций в возрасте до 40 лет.

Климактерический синдром – комплекс патологических симптомов (вегетативно-сосудистых, психических и обменно-эндокринных), часто сопровождающих вышеуказанные состояния.

219. Классификация по МКБ-10:

N 95.1 Менопауза и климактерическое состояние у женщины;

N 95.3 Состояния, связанные с искусственно вызванной менопаузой;

N 95.8 Другие уточненные нарушения менопаузного и перименопаузного периода;

N95.9 Менопаузные и перименопаузные нарушения неуточненные.

220. Климактерический синдром включает:

вазомоторные симптомы – приливы жара;

нейропсихические и дисцефальные симптомы;

изменения кожи и придатков;

мочеполовые симптомы;

дисгормональную кардиомиопатию, акселерацию атеросклероза и повышение кардиоваскулярных рисков;

развитие остеопороза.

Основные клинические проявления менопаузы дифференцируют по времени их развития.

Ранние симптомы менопаузы включают вазомоторные (приливы жара, повышенная потливость, головная боль, гипотония или гипертония, ознобы, учащенное сердцебиение); эмоционально-психические (раздражительность, нарушения сна, слабость, тревожность, депрессия, забывчивость, невнимательность, снижение либидо).

Средневременные симптомы: урогенитальные нарушения (сухость во влагалище, боль при половом акте, зуд и жжение, цисталгии, недержание мочи); изменения кожи и ее придатков (сухость, ломкость ногтей, морщины, сухость и выпадение волос).

Поздние обменные нарушения: остеопороз, акселерация кардиоваскулярной патологии, депрессия, нарушения сна, когнитивные нарушения.

221. Клинический диагноз физиологической менопаузы не требует лабораторного и инструментального подтверждения.

Ранняя менопауза – клинический диагноз исключения патологии, которая может вызвать нарушение менструального цикла в возрасте 40–45 лет и повышение уровней ФСГ и ЛГ.

Преждевременная овариальная недостаточность устанавливается у женщин моложе 40 лет с нерегулярным менструальным циклом в течение 4 месяцев; повышением уровня ФСГ более 25 МЕ/л при двух определениях с интервалом в 4 недели.

В случае диагностики преждевременной недостаточности яичников может быть использовано выделение этиологического фактора развития ранней менопаузы и преждевременной овариальной недостаточности: ятрогенные факторы (овариальная хирургия, химиотерапия, лучевая терапия и другие факторы); аутоиммунная патология; дефекты X-хромосомы (синдром Тернера и синдром ломкой X-хромосомы (премутация гена FMR1); моногенные мутации (синдромы: галактоземии, врожденной дисфункции коры надпочечников, мутации гена FSHR и другие мутации); перенесенные инфекции; нарушения питания.

Степень тяжести оценивается по выраженности климактерического синдрома в соответствии с количеством «приливов»:

легкая степень – до 10 приливов в течение одних суток при ненарушенном общем состоянии и работоспособности;

средняя степень – 10–20 приливов в течение одних суток, выраженные многообразные жалобы (головокружение, головная боль, нарушение сна, памяти), ухудшающие общее состояние и снижающие работоспособность;

тяжелая форма – полная потеря работоспособности;

осложненная форма – возрастание частоты приливов более 20 раз в сутки с нарастанием их тяжести и продолжительности.

Дополнительной опцией для оценки степени тяжести климактерического синдрома является менопаузальный индекс Куппермана, согласно которому каждый симптом оценивается в баллах, а сумма баллов отражает степень тяжести климактерического синдрома (до 20 баллов – легкий, до 35 – средний, 35 и более – тяжелый).

222. Цель лечения определяется индивидуально:

при проявлениях климактерического синдрома – улучшение качества жизни за счет купирования клинических симптомов, ухудшающих качество жизни, начиная с периода пременопаузы. Дополнительно целью терапии может быть предупреждение рисков, ассоциированных с менопаузой, особенно ранней, и включающих профилактику развития поздних обменных нарушений;

при преждевременной овариальной недостаточности цель лечения включает минимизацию вегетативных симптомов овариальной недостаточности и улучшение качества жизни, а также предупреждение долгосрочных последствий – прогрессии остеопороза, депрессии, акселерации сердечно-сосудистой патологии.

223. Лечение климактерического синдрома при физиологической или ранней менопаузе:

здоровый образ жизни (рациональное питание, физические нагрузки);

психотерапия, массаж, физиотерапия, лечебная физкультура;

для лечения приливов: флуоксетин или пароксетин (20 мг 1 раз в день), клонидин (0,15–0,3 мг 1–2 раза в день), габапентин (300 мг 1–3 раза в день);

для минимизации симптомов могут быть использованы фитопрепараты с эстроген-гестагено-подобным эффектом;

заместительная менопаузальная терапия с использованием препаратов эстрогенов у женщин без матки и эстрогенов в комбинации с прогестагенами у женщин с сохраненной маткой. Оптимальное время период для начала терапии – период менопаузального перехода.

Для монотерапии препаратами эстрогенов используются препараты, содержащие эстрадиол (эстрадиолавалерат, эстриол). Пути введения пероральный (таблетки) и парентеральный (накожный – гели, пластыри; вагинальный – таблетки, кремы, свечи, кольца; инъекционный) курсами с перерывами или в непрерывном режиме. Предпочтительный путь введения – нанесение на кожу.

Монотерапия прогестагенами может быть использована в пременопаузе (фаза менопаузального перехода) для регуляции менструального цикла и лечения гиперпластических процессов эндометрия. ЛС выбора – микронизированный прогестерон (перорально или вагинально), дидрогестерон перорально, внутриматочные средства с левоноргестрелом.

Комбинированная терапия в зависимости от стадии менопаузального периода может проводиться в циклическом или в непрерывном режиме.

Для комбинированной терапии могут быть рекомендованы двухфазные ЛС. Назначаются в период пременопаузы (менопаузального перехода) и перименопаузы в непрерывном циклическом режиме (эстрадиол, дидрогестерон, 1/10, 2/10) или препараты эстрогенов (эстрадиола валерат) в комбинации с препаратами прогестагенов (микронизированный прогестерон (перорально или вагинально), дидрогестерон перорально, внутриматочные средства с левоноргестрелом).

Монофазная комбинированная терапия в непрерывном режиме назначается в постменопаузе. Рекомендуются эстрогены с прогестагенами, низкодозированные (эстрадиол/дидрогестерон, эстрадиол/дроспиренон) или препараты эстрогенов (эстрадиолавалерат) в комбинации с препаратами прогестагенов (микронизированный прогестерон (перорально или вагинально)).

Абсолютные медицинские противопоказания к заместительной менопаузальной терапии:

кровотечение из половых путей неясного генеза;

рак молочной железы, эндометрия, яичников;

острый гепатит или тяжелая дисфункция печени;

острый тромбоз глубоких вен и венозный тромбоз (в анамнезе);
острая тромбоэмболия и эмболия (в анамнезе);
аллергия к ингредиентам заместительной менопаузальной терапии;
менингиома (для гестагенов).

Относительные медицинские противопоказания к заместительной менопаузальной терапии:

эндометриоз или лейомиома матки;
риск развития тромбозов;
артериальная гипертензия;
сахарный диабет;
холелитиаз;
эпилепсия;
гиперплазия эндометрия (в анамнезе);
мигрень или интенсивные головные боли;
системная красная волчанка;
почечная недостаточность;
бронхиальная астма;
отосклероз.

224. Лечение преждевременной овариальной недостаточности: терапия первой линии – замещение дефицита эстрогенов до возраста физиологической менопаузы с сохранением принципов заместительной менопаузальной терапии.

225. План наблюдения определяется индивидуально. Продолжительность заместительной менопаузальной терапии определяется индивидуально, но в большинстве случаев не должна превышать 10 лет. При использовании заместительной менопаузальной терапии и длительном использовании (более 1 года) фитоэстрогенов – ежегодно маммография, УЗИ органов малого таза с оценкой эндометрия, коагулограмма (по медицинским показаниям).

ГЛАВА 19 МУЖСКОЙ ГИПОГОНАДИЗМ

226. Гипогонадизм у мужчин – клинический синдром дефицита андрогенов, ассоциированный с негативным влиянием на многие органы и системы организма.

227. Классификация по МКБ-10:

E22.1 Гиперпролактинемия;
E23 Гипофункция и другие нарушения гипофиза и гипоталамуса;
E23.0 Фертильный евнухоидный синдром. Гипогонадотропный гипогонадизм;
E23.1 Медикаментозный гипопитуитаризм;
E29 Дисфункция яичек;
E29.1 Гипофункция яичек. Тестикулярный гипогонадизм;
E29.8 Другие виды дисфункции яичек;
E29.9 Дисфункция яичек неуточненная;
E34.5 Синдром андрогенной резистентности;
E89.5 Дисфункция яичек, возникшая после медицинских процедур;
E89.3 Гипопитуитаризм, возникший после медицинских процедур;
Q98.0–98.2, Q98.4 Синдром Клайнфельтера.

228. Клиническая классификация:

228.1. первичный гипогонадизм (гипергонадотропный) – клинический синдром дефицита андрогенов, развивающийся в результате нарушения их продукции на уровне тестикул.

Причины первичного гипогонадизма:

неопущение яичка или эктопия;
орхит (вирусный или неспецифический);

приобретенный анорхизм (травма, опухоль, перекрут, воспаление, ятрогенный, хирургическое удаление);

вторичная тестикулярная дисфункция (прием некоторых ЛС, наркотики, токсическое поражение, системные заболевания);

идиопатическая тестикулярная атрофия;

врожденная анорхия;

генетические синдромы: XY дисгенезия гонад; 46,XY (DSD) мужской псевдогермафродитизм, 46,XX синдром у мужчин, 47,XYX синдром, Синдром Нунан, инактивирующие мутации ЛГ, гипоплазия клеток Лейдига.

Наиболее значимыми клиническими формами первичного гипогонадизма являются синдром Клайнфельтера и тестикулярные опухоли;

228.2. вторичный гипогонадизм (гипогонадотропный) – клинический синдром дефицита андрогенов, развивающийся в результате неадекватной стимуляции тестисов, приводящей к снижению продукции тестостерона.

Причины вторичного гипогонадизма:

синдром гиперпролактинемии;

идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм (дефицит гонадотропин-рилизинг-гормона);

синдром Кальмана (дефицит гонадотропин-рилизинг-гормона и аносмия);

вторичный дефицит гонадотропин-рилизинг-гормона (системные болезни, токсины, лекарства, наркотики);

гипопитуитаризм (лучевое поражение, травма, инфекции, сосудистые нарушения, врожденный дефект);

синдром Прадера – Вилли (врожденные нарушения секреции гонадотропин-рилизинг-гормона);

врожденная гипоплазия надпочечников с гипогонадизмом (X-хромосомное рецессивное заболевание, причина – мутация гена DAX1);

синдром Паскуалини (изолированный дефицит лютеинизирующего гормона).

Наиболее значимыми клиническими вариантами вторичного гипогонадизма являются: гиперпролактинемия, прием некоторых ЛС (антагонисты дофамина – фенотиазин, имипрамин, метаклопрамид); хроническая болезнь почек; гипотиреоз, идиопатический изолированный гипогонадотропный гипогонадизм, синдром Каллмана;

228.3. функциональный гипогонадизм – гипоталамо-гипофизарная и (или) тестикулярная дисфункция, чаще наблюдается в группах риска среди мужчин среднего и старшего возраста (40–79 лет); рассматривается как клинический и биохимический синдром, который характеризуется дефицитом тестостерона с наличием клинических признаков, симптомов и нарушением адекватного компенсаторного ответа гипофиза на низкие уровни тестостерона (уровень гонадотропинов в нормальных или низконормальных значениях);

228.4. синдром нечувствительности к андрогенам – встречается редко, обусловлен дефектом андрогеновых рецепторов с полным, частичным или минимальным нарушением чувствительности к андрогенам, включает синдром Райфенштайна, бульбоспинальную мышечную атрофию (болезнь Кеннеди), дефицит 5 α -редуктазы.

229. Клинические критерии (выраженность критериев зависит от возраста и скорости манифестации патологии):

несостоявшийся, незавершенный пубертат;

снижение либидо;

снижение частоты утренних эрекций и (или) эректильная дисфункция;

избыток висцерального жира, ожирение;

снижение мышечной массы и силы;

усталость, потеря энергии;

снижение минеральной плотности костной ткани;

анемия;

приливы;

снижение роста волос в андрогензависимых зонах (лицо, подмышечная, лобковая области);

гинекомастия;

депрессивное настроение и (или) частая смена настроения, раздражительность;

снижение способности к концентрации внимания;

бессонница, нарушения сна.

230. Факторы риска снижения тестостерона включают:

ожирение, сахарный диабет 2 типа;

обструктивное апноэ во сне;

хроническая обструктивная болезнь легких;

остеопороз или переломы при электротравме;

хроническая болезнь почек;

болезни печени;

гемохроматоз;

бесплодие;

ВИЧ-инфекция;

наркотическая зависимость;

алкоголизм;

опухоль, заболевание, лучевое поражение или травма гипофиза в анамнезе;

синдром гиперпролактинемии;

лекарственная терапия (опиаты, системные глюкокортикоиды, кетоконазол, химиотерапия, аналоги гонадотропинрилизинг-гормона, антиандрогены, каннабиноиды, спиронолактон, карбамазепин, вальпроат);

лечение рака яичек (высокие дозы химиотерапии, адьювантная радиотерапия, орхиэктомия) в анамнезе;

возраст старше 60 лет.

231. Клинический диагноз устанавливается при обязательном наличии двух критериев:

клинические проявления и симптомы гипогонадизма;

лабораторное подтверждение низких концентраций общего тестостерона крови в двух определениях (при условии соблюдения правил забора крови) после исключения гипотиреоза, гиперпролактинемии.

Диагностический уровень общего тестостерона крови для приобретенного гипогонадизма составляет 12 нмоль/л, 3,5 нг/мл, 350 нг/дл.

Определение свободного тестостерона методом иммуноферментного анализа у мужчин в диагностических целях нецелесообразно.

В случае предполагаемого функционального гипогонадизма, когда при наличии клинических проявлений лабораторное подтверждение гипогонадизма сомнительно (низконормальные (пограничные) значения тестостерона крови), после исключения медицинских противопоказаний допустимо назначение препаратов тестостерона сроком на 3 месяца: отсутствие эффекта – клинический диагноз не подтверждается;

положительная динамика клинических проявлений – клинический диагноз устанавливается, продолжается заместительная терапия.

232. Диагностический алгоритм гипогонадизма у мужчин:

оценить наличие клинических проявлений и симптомов гипогонадизма, факторов риска;

определить уровень общего тестостерона крови (не менее двух исследований в разные дни). Забор проб крови проводится с 7.00 до 10.00 утра натощак через 10–12 ч. после последнего приема пищи с исключением алкогольной нагрузки накануне вечером;

при выявлении низкого уровня тестостерона крови проводится дополнительное исследование с целью дифференциального клинического диагноза уровня нарушения (ФСГ, ЛГ, ПРЛ, ТТГ, УЗИ тестикул):

высокие значения ФСГ, ЛГ – гипергонадотропный гипогонадизм, определение кариотипа;

низкие или низконормальные значения ФСГ, ЛГ – для подтверждения клинического диагноза гипогонадотропного гипогонадизма необходимо уточнить наличие патологии гипофизарной области – МРТ гипофиза, наличие болезней накопления (ферритин), наличие дисфункции других тропных гормонов; наличие ятрогенного гипопитуитаризма;

низконормальные значения ФСГ, ЛГ, отсутствие патологии гипофиза, наличие факторов риска снижения тестостерона, включая возраст – назначение тестостерона сроком на 3 месяца после исключения медицинских противопоказаний. В случае положительной динамики клинических проявлений устанавливается клинический диагноз «функциональный гипогонадизм» с указанием причинных факторов. Решение вопроса о продолжении заместительной терапии с учетом соотношения факторов «риск-польза», имеющих сопутствующих заболеваний;

обязательная дифференциальная диагностика первичного и вторичного гипогонадизма с целью своевременного выявления патологии гипоталамо-гипофизарной области и определения возможности восстановления фертильности при необходимости (при первичном гипогонадизме возможность лимитирована).

233. Цель лечения – восстановление уровня общего тестостерона крови до нормальных значений (ближе к нижней границе лабораторной нормы) и коррекция клинических проявлений дефицита андрогенов.

234. Медицинские показания к заместительной терапии: незавершенный пубертат (идиопатический, синдром Кальмана); синдром Клайнфельтера; сексуальная дисфункция с низкими значениями тестостерона крови; остеопороз; взрослые мужчины с симптомами и клиникой гипогонадизма; гипопитуитаризм; тестикулярная дисгенезия.

235. Медицинские противопоказания к заместительной терапии:

уровень ПСА выше 4 нг/мл; рак предстательной железы; рак грудных желез у мужчин; доброкачественная гиперплазия предстательной железы с нарушением пассажа мочи;

тяжелое апноэ во сне;

инфертильность на фоне нормальных уровней тестостерона;

показатель гематокрит выше 50 %;

планирование зачатия в ближайшие сроки (функциональный гипогонадизм).

236. Заместительная терапия: тестостерон (смесь эфиров) 250 мг в 1 мл для внутримышечного введения. Интервал введения инъекций (2, 3 или 4 недели) определяется индивидуально для каждого пациента по значениям уровня общего тестостерона крови через 2, 3 и 4 недели после первых двух введений.

Основная цель подбора интервала введения – не допускать повышения общего тестостерона крови до супрафизиологических уровней и наличия временного интервала низких значений тестостерона.

237. План наблюдения определяется индивидуально лечащим врачом. На фоне заместительной терапии проводятся:

оценка состояния предстательной железы: ректальное пальцевое исследование исходно, затем 1 раз в 12 месяцев (трансректальное УЗИ предстательной железы, биопсия – по медицинским показаниям);

определение уровня простатического специфического антигена: исходно, 4 раза в течение первого года лечения, затем – ежегодно (повышение в динамике на 0,7–0,9 нг/мл в год – назначение дополнительного обследования);

ОАК: каждые 6 месяцев первые 18 месяцев, затем – 1 раз в год (целевой уровень гемоглобина не выше 180 г/л, гематокрита – 42–52 %, при повышении показателей – пересмотр режима дозирования);

БАК: ХС, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, АСТ, АЛТ: исходно, через 6 месяцев, далее – 1 раз в год при отсутствии жалоб и отрицательной динамики;

осмотр грудных желез – ежегодно.