

Клинические рекомендации по допуску лиц к занятиям
спортом (тренировкам и спортивным соревнованиям)
в соответствии с видом спорта, спортивной дисциплиной,
возрастом, полом при болезнях эндокринной системы

Москва 2018

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
1. ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ОБОСНОВАНИЯ ВОЗМОЖНОСТИ ДОПУСКА К ЗАНЯТИЯМ СПОРТОМ	7
1.1. Сахарный диабет (СД).....	7
1.2. Несахарный диабет	31
1.3. Гигантизм.....	41
1.4. Синдром низкорослости.....	49
1.5. Гиперкортицизм	63
1.6. Гиперкортицизм	72
1.7. Остеопороз.....	81
1.8. Ожирение	90
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	107

Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций:

Председатель: д.м.н. профессор С.А. Парастаев

Секретарь: Н.К. Хохлина

К.м.н. Л.И. Дергачева

Д.м.н. профессор В.А. Курашвили

И.В. Круглова

Д.м.н. профессор Б.А. Поляев

ВВЕДЕНИЕ

Современной спортивной наукой и практикой подтверждена значимость усилий, направленных на сохранение здоровья спортсменов. Важнейшим инструментом реализации этой задачи является периодическая оценка здоровья с принятием аргументированного решения о возможности допуска спортсмена к тренировочной и соревновательной деятельности. Данный концептуальный подход обрел статус идеологической доктрины и получил планомерное развитие в согласительных заявлениях Международного олимпийского комитета (МОК) 2009 и 2014 года. В первом из указанных заявлений даны рекомендации по структуре и наполнению периодических обследований профессиональных спортсменов, в том числе ориентированному на изучение состояния эндокринной системы – статья 2.2.10 «Endocrine/metabolic» [1].

Очерчены также основные направления научных исследований, которые должны быть реализованы в сфере патологии гормональной сферы у спортсменов:

- Определение распространенности различных заболеваний желез внутренней секреции у спортсменов высокого класса
- Характеристика влияния эндокринной патологии на спортивную результативность
- Выявление наиболее прогностически значимых тестов для каждой из эндокринных нозологий
- Определение степени влияния эффективной патогенетически обоснованной терапии патологии гормональной сферы на повышение спортивной результативности [2].

Высокая актуальность проблематики обусловлена комплексом взаимосвязанных факторов: во-первых, синдромальным подходом к изучению патогенетически разнородных эндокринопатий; во-вторых, сложностью механизмов регуляции гормонального ответа на систематическое воздействие интенсивных физических нагрузок значительной

продолжительности; в-третьих, сложностью дифференциации гормональных изменений, отражающих адаптационную перестройку, и начальных проявлений чрезвычайно многообразных нозологий. И, наконец, в-четвертых, неизбежностью использования для коррекции выраженных сдвигов метаболизма, несущих порой фатальные риски, гормонов и факторов, обеспечивающих их высвобождение; ситуация усугубляется тем, что факту назначения подобных медикаментозных агентов должна предшествовать процедура оформления терапевтического исключения.

Реализация задачи сохранения здоровья спортсменов, в том числе страдающих патологией эндокринной системы, подразумевает создание условий для безопасного спорта. В основу оптимальной организационной модели, ориентированной на обеспечение безопасности занятий спортом (как во время тренировочных сессий, так и состязаний), могут быть положены различные подходы, так или иначе ограничивающие участие атлетов, страдающих тяжелой соматической патологией, в интенсивных и продолжительных физических нагрузках.

Собранная на сегодня доказательная база о возможности предотвращения связанной со спортом заболеваемости и смертности у лиц, проходящих адекватную по наполнению периодическую оценку состояния здоровья, позволяет утверждать, что подобный комплекс мероприятий дает возможность выявлять факторы риска травм или болезней, и, соответственно, использовать полученные клинические данные для разработки актуальных превентивных программ.

При анализе индивидуальных результатов обследований должна учитываться специфика вида спорта, а при возможности – и соревнований, в которых принимает участие спортсмен. Оценка должна быть ориентирована, прежде всего, на выявление жизнеугрожающих заболеваний и патологических состояний (в том числе, синдрома перетренированности, а также кардиального неблагополучия с риском внезапной смерти, а это многие заболевания гормональной сферы) [3].

Для представителей конкретных видов спорта допуск должен

предоставляться на основе общих подходов, но с учетом таких факторов, как интенсивность нагрузок и риск столкновений; риск получения травмы определяется следующими переменными: скоростью, силой воздействия, непредсказуемостью сочетаний спортивной ситуации и внешних условий [4].

Что касается распространенности заболеваний эндокринной системы у спортсменов, то заболеваемость ими находится на девятом месте после патологии дыхательного тракта, инфекционных поражений кожи, болезней пищеварительного тракта, нервной и мочеполовой систем, органа, слуха и иной инфекционной патологии. Однако эндокринные болезни диагностируются чаще, нежели патологические состояния, ассоциированные со спортивной деятельностью, психическими заболеваниями, гемодинамическими нарушениями [5].

1. ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ОБОСНОВАНИЯ ВОЗМОЖНОСТИ ДОПУСКА К ЗАНЯТИЯМ СПОРТОМ

1.1. Сахарный диабет (СД)

Раздел написан на основании подходов, изложенных в Клинических рекомендациях «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», 8-ой выпуск, 2017.

Сахарный диабет (СД) – группа метаболических заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов.

Распространенность: в РФ на диспансерном учете по сахарному диабету официально состоит 3% населения (4.35 млн. человек); однако, согласно эпидемиологическому исследованию NATION (2016г), у 19,3% взрослого населения России 20-79 лет наблюдается предиабет.

Наиболее опасные осложнения СД: полинейропатии (кардиальная автономная нейропатия – одна из вероятных причин синдрома внезапной смерти, и сенсомоторная нейропатия – снижение всех видов чувствительности, последующая атрофия), а также системные сосудистые поражения (нефропатия, ретинопатия, патология магистральных сосудов сердца, головного мозга и нижних конечностей). Именно эти состояния являются основной причиной инвалидизации и смертности больных СД.

Коды по МКБ-10:

E10. Инсулинзависимый сахарный диабет (СД I типа)

E11. Инсулиннезависимый сахарный диабет (СД II типа)

E10.0-11.0 – с комой; .1 – с кетоацидозом; .2+ – с поражениями почек; .3+ – с неврологическими осложнениями; .4+ – с поражениями глаз; .5 – с нарушениями периферического кровообращения; .6 – с другими уточненными

осложнениями; .7 – с множественными осложнениями; .8 – с неуточненными осложнениями; .9 – без осложнений.

О24 – сахарный диабет при беременности (в т.ч. О24.4 – гестационный)

Классификация ВОЗ (1999, с дополнениями):

- СД 1 типа (иммуноопосредованный, идиопатический) – деструкция β -клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности

- СД 2 с преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или с преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее

- Иные специфические типы СД – генетические дефекты функции β -клеток в т.ч. MODY-1, -2, -3, 4-13 – диабет «зрелого типа» у молодых) или дефекты действия инсулина (в т.ч. инсулинорезистентность типа А, липоатрофический СД); заболевания экзокринной части поджелудочной железы (в т.ч. панкреатит, неоплазии, травмы/панкреатэктомия); эндокринопатии (акромегалия, синдром Кушинга, феохромоцитома, гипертиреоз, соматостатинома, альдостерома и др.); СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами (никотиновой кислотой, глюкокортикоидами, тиреоидными гормонами, а α - и β -адреномиметиками, β -блокаторами, тиазидами, α -интерфероном и др.), инфекциями (в т.ч. цитомегаловирусом); необычные формы иммунологически опосредованного СД (в т.ч. антитела к инсулину и/или его рецепторам, аутоиммунный полигландулярный синдром I и II типа), другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД (синдромы Клайнфельтера, Тернера и др.)

- Гестационный СД (ГСД) или диабет беременных – любая степень нарушения углеводного обмена (от изолированной гипергликемии натощак до

клинически явного диабета), впервые возникшая или выявленная во время беременности¹.

Диагностические критерии СД (ВОЗ 1999-2013):

- Сахар крови при случайном определении (независимо от еды) – $>11,1$ ммоль/л (в капиллярной крови или венозной плазме) в сочетании с клиническими симптомами гипергликемии. Диагноз должен быть подтвержден повторным определением гликемии в последующие дни (за исключением случаев кетоацидоза)

- Сахар крови натощак в капиллярной крови – $\geq 6,1$ ммоль/л, в венозной плазме – $\geq 7,0$; через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы (ПГТТ) сахар крови $\geq 11,1$ ммоль/л ($\geq 7,8$ и $<11,1$ – нарушенная толерантность к глюкозе)²

- Гликированный гемоглобин (HbA1c) – $\geq 6,5\%$ (48ммоль/Моль) (с 2011г.). Требуется двукратное определение HbA1c или в сочетании с однократным определением уровня глюкозы крови. При цифрах HbA1c 6,0-6,4% рекомендовано проведение ПТТГ

- При беременности сахар крови измеряется только в венозной плазме. При впервые выявленных цифрах: натощак – $\geq 5,1$ - $<7,0$ ммоль/л и через 2 часа после ПГТТ – $\geq 8,5$ - $<11,1$ ммоль/л – ставится диагноз «Гестационный сахарный диабет».

Риск по развитию сахарного диабета имеют:

- Лица, родители или братья/сестры (сibsы) которых страдают сахарным диабетом. Риск развития заболевания, если болен 1 sibс – 5%, два – 10-12%; если болен отец – 6%, мать – 2%, оба родителя – 30-35%

- Женщины, у которых в анамнезе был гестационный СД или рождение крупного плода (весом более 4100г)

- Лица, вес которых при рождении превышал 4100г

¹ - Возникшая в период беременности симптоматика, может быть либо слабовыраженной, либо вообще отсутствовать; после родов проявления обычно исчезают. Данный тип заболевания – значительный фактор риска развития в будущем СД 2-го типа.

² - норма для беременных: сахар крови через 2 часа после ПГТТ – $<8,5$ ммоль/л

- Лица с нарушениями гликемии натощак или нарушенной толерантностью к глюкозе в анамнезе.

Дополнительные факторы риска: привычно низкая физическая активность, избыточная масса тела и ожирение, артериальная гипертензия (> 140/90 мм рт. ст. или медикаментозная антигипертензивная терапия), холестерин ЛВП <0,9 ммоль/л и/или уровень триглицеридов >2,82 ммоль/л, синдром поликистозных яичников, наличие сердечно-сосудистых заболеваний.

Лицам, имеющим факторы риска, рекомендовано провести обследование на выявление генетической предрасположенности к сахарному диабету. Ступенчатый комплексный анализ молекулярно-генетических, иммунологических и гормонально-метаболических маркеров СД 1 типа позволяет оценить риск заболевания с вероятностью более 90 %.

Большое значение придается системе HLA, особенно антигенам II класса (DR3, DR4, DQ). При наличии соответствующих антигенов риск развития СД 1 возрастает многократно. Для определения генетической предрасположенности проводят исследование полиморфизмов генов:

- к СД1 – C12ORF30 (A>G), CLEC16A (A>G), rs2544677 (G>C), INS(A>T), PTPN22 (G>A)

- к СД 2 – KCNJ11 (K23E, C>T), PPARG (PPAR гамма, P12A, C>G), TCF7L2 (IVS3, C>T), TCF7L2 (IVS4, G>T) (базовый профиль) и CDKAL1 (A>G), CDKN2A/2B (T>C), HHEX (G>A), IGF2BP2 (G>T), SLC30A8 (R325W C>T) (дополнительный профиль).

Ранним маркером развития сахарного диабета 1 типа является наличие в крови повышенного титра аутоантител к островковым клеткам поджелудочной железы (ICA) к инсулину (IAA), к глутаматдекарбоксилазе поджелудочной железы (GAD), тирозинфосфатазе островковых клеток (IA2 и IA2β). При их исследовании можно прогнозировать развитие сахарного диабета 1-го типа, так как аутоантитела могут определяться в крови задолго до первых симптомов диабета.

Формулировка диагноза:

В диагнозе необходимо указание на тип СД: 1/2 типа, вследствие воздействия причинного фактора (какого?) или гестационный.

Констатируется наличие осложнений СД – диабетических микроангиопатий: ретинопатии (стадия, сторона поражения, лазер-коагуляция, операция в анамнезе), нефропатии (стадия хронической болезни почек и альбуминурии); диабетической нейропатии (форма); синдрома диабетической стопы (форма); нейроостеоартропатии (стадия); диабетических макроангиопатии: ИБС (форма), цереброваскулярных заболеваний (нозология), заболеваний артерий нижних конечностей (стадия).

Указываются сопутствующие заболевания, в том числе ожирение (степень), артериальная гипертензия (степень, риск сердечно-сосудистых осложнений), дислипидемия, хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс).

После формулировки диагноза обязательно указывается индивидуальный целевой уровень гликемического контроля (HbA1c)

Клиническая картина и необходимые обследования:

СД 1, как правило, начинается остро, с выраженных метаболических нарушений; нередко заболевание впервые проявляется диабетической комой или тяжелым ацидозом. Провоцирующим фактором для манифестации СД может явиться вирусная инфекция, стресс, травма, характер питания.

Для СД 2, напротив, характерна длительная бессимптомная доклиническая стадия развития, и болезнь остается нераспознанной из-за отсутствия каких-либо проявлений.

Лица с СД 1 чаще имеют пониженную массу тела, пациенты с СД 2 в 80-90% случаев имеют ожирение или избыточную массу тела.

Симптоматика (независимо от типа диабета) чаще появляются лишь при регулярном превышении сахаром крови почечного порога (11-13 ммоль/л). До этого болезнь, как правило, течет бессимптомно, но все присущие диабету осложнения уже развиваются и прогрессируют. Именно поэтому при первичном диагностировании сахарного диабета более половины пациентов уже имеют связанные с ним осложнения и заболевания.

Как таковая клиническая картина при 1-ом и 2-ом типах сахарного диабета сходная, т.к. обусловлена гипергликемией и дефицитом инсулина. Основными симптомами, на которые следует обращать внимание, являются: сухость во рту, жажда (обезвоживание организма вследствие избыточного выделения жидкости через почки, а также повышения содержания в крови глюкозы, мочевины, натрия), полиурия (вследствие осмотического диуреза); повышение аппетита, при декомпенсации – уменьшение веса (усиление процессов липолиза и выведение глюкозы с мочой); слабость; кожный зуд; повышенная склонность к инфекциям (фурункулез, панариции, паронихий, грибковые поражения кожи и ногтей, затяжное течение острых респираторных заболеваний, бронхитов и др.); снижение либидо и потенции; изменение остроты зрения (за счет изменений хрусталика, вызванных гипергликемией); прогрессирующий кариес, пародонтоз, гингивиты. При обследовании выявляют гипергликемию и глюкозурию.

Обязательными лабораторными исследованиями для оценки степени компенсации СД являются: анализ крови на гликозилированный гемоглобин (HbA1c); гликемический профиль (определение концентрации глюкозы в крови натощак и через 2 ч после приема пищи – в течение суток, при необходимости – ночной гликемии, в 3 часа); общеклинические анализы крови и мочи; определение кетоновых тел и глюкозы в моче; биохимическое исследование крови на билирубин, холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, общий белок, кетоновые тел, АЛТ, АСТ, K^+ , Na^+ , Ca^{++} , фосфор, мочевины и креатинин; при необходимости – исходный уровень инсулина и С-пептида; определение микроальбуминурии (при подозрении на воспалительное острое или хроническое поражение почек – проба Реберга, определение скорости клубочковой фильтрации, анализ мочи по Нечипоренко).

В сложных случаях для уточнения типа диабета определяют содержание иммунологических, генетических маркеров СД 1-го типа.

Обязательные инструментальные исследования: ЭКГ; рентгенография органов грудной клетки; прямая офтальмоскопия (при расширенных зрачках – с осмотром сетчатки).

Основные показания к консультациям профильных специалистов: впервые выявленный сахарный диабет, стойкая декомпенсация заболевания, частые гипогликемические состояния, планируемая беременность (акушер-гинеколог), наличие поздних осложнений СД: при патологии сердца, изменении АД – кардиолог; при прогрессировании диабетической нефропатии, заболевании почек, развитии почечной недостаточности – нефролог; при болях в ногах и установлении ишемии – сосудистый хирург; при язвенных дефектах стопы, голени невропатического или трофического характера – невролог, специалист по диабетической стопе, контроль состояния сетчатки, оценка прогрессирования катаракты – окулист (ежегодно).

Характеристика осложнений СД:

Острые – диабетическая кетоацидотическая, гиперосмолярная (некетонемическая) и лактат-ацидотическая комы.

Наиболее опасным при занятиях спортом является острое развитие гипогликемического состояния. Мероприятия по купированию гипогликемии должны быть начаты немедленно, если уровень глюкозы плазмы $<3,9$ ммоль/л, а у спортсменов при выполнении физической нагрузки – при уровне сахара крови ниже 4,0-4,5 ммоль/л. Состояние, с уровнем глюкозы плазмы $<2,8$ ммоль/л и клинической симптоматикой, либо $<2,2$ ммоль/л вне зависимости от проявлений, является угрожающим и при неоказании помощи приводит к коме.

Причины гипогликемии – избыток инсулина в организме по отношению к поступлению углеводов и/или ускоренная утилизация углеводов (мышечная деятельность при физическом труде, занятиях спортом).

Провоцирующие факторы:

- беременность (первый триместр!), кормление грудью;
- ошибки при терапии сахарного диабета и питании пациентов, приводящие к передозировке инсулина или препаратов сульфонилмочевины (изменение фармакокинетики препаратов при смене препаратов инсулина; развившаяся, но не диагностированная почечная и печеночная недостаточность; взаимодействие сульфонилмочевины с другими

лекарствами; ошибка больного или намеренная передозировка, неправильная техника инъекций; погрешность глюкометра; ошибка врача – слишком высокие дозы препаратов; пропуск приема пищи или недостаточное количество углеводов, ограничение питания для снижения массы тела)

- повышение чувствительности клеток к инсулину, надпочечниковая или гипоталамическая недостаточность.

- замедление опорожнения желудка (при автономной нейропатии), рвота, пищевые инфекции.

Клиническая картина представлена нейрогенными (вегетативными) симптомами: адренергическими (бледность, сердцебиение, нервозность, агрессивность, тревожность, ночные кошмары, тремор) и холинергическими (потливость, тошнота, чувство голода, парестезии, мидриаз), а также нейрогликопеническими симптомами, вызванными снижением поступления глюкозы в ЦНС (слабость, снижение концентрации внимания, головная боль, головокружение, сонливость, нарушения зрения, растерянность, дезориентация, дизартрия, изменение поведения, судороги и потеря сознания). Кроме того, у пациентов с длительным течением плохо компенсированного сахарного диабета клинические симптомы могут развиваться при уровне гликемии 5-7 ммоль/л (т.н. ложная гипогликемия), поэтому диагноз гипогликемии нельзя поставить только на основании клинических симптомов, (необходим экспресс-анализ сахара крови). И, наоборот, при длительном течении болезни и наличии автономной полинейропатии пациенты могут перестать чувствовать приближающиеся симптомы истинной гипогликемии и при ее развитии – сразу терять сознание.

Неотложные мероприятия: при легкой гипогликемии и сохраненном сознании пациента - прием 20 г (1-2 ХЕ) легкоусвояемых углеводов: сахар (3-5 кусков или 4 чайные ложки) или мед, варенье (1-1,5 столовых ложки) – лучше растворить в воде или 200 мл сока (или сладкого газированного напитка). Если гипогликемия вызвана передозировкой инсулина, то нужно дополнительно съесть 2 ХЕ медленно усваиваемых углеводов (хлеб, каша, картофель и др.). При тяжелой гипогликемии, требующей помощи другого

лица (уровень сознания снижен или отсутствует): пациента нужно уложить на бок, освободить полость рта от остатков пищи. При потере сознания нельзя вливать в рот сладкие растворы (опасность асфиксии!). Ввести в/в струйно 40-100 мл 40 % раствора глюкозы, до полного восстановления сознания, при невозможности в/в вливания – ввести п/к или в/м 1 мг глюкагона. Если сознание не восстанавливается после в/в введения глюкозы – начать в/в капельное введение 5-10 % раствора глюкозы и госпитализировать.

Диабетический кетоацидоз (ДКА) – острая декомпенсация СД, требующая экстренной госпитализации, для которой характерны: гипергликемия (уровень глюкозы плазмы > 13 ммоль/л у взрослых и > 11 ммоль/л у подростков), гиперкетонемия (> 5 ммоль/л) с кетонурией ($> ++$) и метаболическим ацидозом ($pH < 7,3$), а также различной степенью нарушения сознания. Причиной состояния является инсулиновая недостаточность.

Провоцировать возникновение данного состояния могут: травмы, интеркуррентные заболевания, операции; хроническая терапия стероидами, атипичными нейролептиками и др.; беременность; пропуск или отмена инсулина больными, ошибки в технике инъекций, неисправность средств для введения инсулина; недостаточный самоконтроль гликемии; врачебные ошибки (несвоевременное назначение или неадекватная коррекция дозы инсулина). Поэтому при появлении провоцирующих факторов, больным СД нужно проверять уровень гликемии, а при значениях > 13 ммоль/л – определять кетонурию и кетонемия, уровень электролитов (калий, натрий) и кислотно-щелочное состояние (КЩС выявляет декомпенсированный метаболический ацидоз). При появлении тошноты и/или рвоты, вышеперечисленные показатели следует определять и при уровне гликемии менее 13 ммоль/л. Кроме того, всем подросткам и взрослым до 30 лет без СД в анамнезе, при наличии картины острого живота необходимо исследовать уровень гликемии, т.к. у 40-75% лиц с диабетическим кетоацидозом (при манифестации сахарного диабета 1 типа) выявляется ложный «острый живот» (сильные боли в животе, рвота, напряжение и болезненность брюшной стенки,

угнетение перистальтики или диарея, лейкоцитоз, повышение активности амилазы).

Клиническая картина: полиурия, жажда, запах ацетона («моченых яблок») в выдыхаемом воздухе, головная боль, в дальнейшем – тошнота, рвота, возможно, – ложный «острый живот», дегидратация и гиповолемия (снижение АД, возможна олиго-/анурия), слабость, нарушения сознания – от сонливости, заторможенности до комы.

Все пациенты с ДКА подлежат госпитализации. На догоспитальном этапе необходимо провести: экспресс-анализ гликемии и анализ любой порции мочи на кетоновые тела; ввести инсулин короткого действия (ИКД) 20 ед. в/м и 0,9 % раствор хлорида натрия в/в капельно со скоростью 1 л/час. В дальнейшем лечение проводится в отделении интенсивной терапии и реанимации, эндокринологическом отделении. Применяется инсулинотерапия в режиме малых доз, регидратационная терапия, коррекция электролитных нарушений и КЩС, выявление и лечение сопутствующих заболеваний и состояний.

Развитием комы при сахарном диабете также могут заканчиваться: молочнокислый ацидоз (лактацидоз) и гиперосмолярное состояние. При любом из них лечение должно проходить в условиях стационара, а на догоспитальном этапе необходимы: экспресс-диагностика гликемии, кетонурии, лактатемии и введение 0,9% раствор NaCl со скоростью 1 л/час.

Лактатацидоз – метаболический ацидоз с большой анионной разницей (>10 ммоль/л) и уровнем молочной кислоты в крови $>2,2-4$ ммоль/л. Основная причина – повышенное образование и снижение утилизации лактата и гипоксия. Состояние может возникнуть при неправильно подобранном режиме длительных интенсивных тренировок, перенапряжении, приеме бигуанидов (метформина), злоупотреблении алкоголем, при остром стрессе, беременности и развитии почечной или печеночной недостаточности. Основные жалобы – миалгии, не купирующиеся анальгетиками, в дальнейшем – боли в области сердца, не купирующиеся антиангинальными средствами, боли в животе, головные боли, тошнота, рвота, слабость, адинамия,

артериальная гипотония, тахикардия, одышка, впоследствии – нарушение сознания. При лактацидозе уровень сахара крови может быть повышен незначительно, кетоз и дегидратация – отсутствуют, но выражен ацидоз и лактатемия (при коме >8 ммоль/л).

Гиперосмолярное гипергликемическое состояние (ГГС) – это острая декомпенсация СД, с резко выраженной гипергликемией (как правило, уровень глюкозы плазмы > 35 ммоль/л), высокой осмолярностью плазмы и резко выраженной дегидратацией, при отсутствии кетоза и ацидоза. Развитие состояния провоцируют: рвота, диарея, лихорадка и другие острые заболевания, операции, травмы, тепловой и солнечный удар, применение диуретиков и нарушение питьевого режима, прием глюкокортикоидов, половых гормонов. На протяжении нескольких дней развиваются головная боль, олигурия, жажда, тахикардия, адинамия, артериальная гипотензия. Часто развивается полиморфная неврологическая симптоматика (судороги, дизартрия, гипер- или гипотонус мышц, парезы, вестибулярные нарушения и др.), которая не укладывается в какой-либо четкий синдром, изменчива и исчезает при нормализации осмолярности. Крайне важен дифференциальный диагноз с отеком мозга во избежание ошибочного назначения мочегонных вместо регидратации.

Хронические осложнения сахарного диабета встречаются у 84% пациентов. К ним относятся микро- (ретинопатия, нефропатия, нейропатия) и макроангиопатии (ишемическая болезнь сердца – ИБС, цереброваскулярные заболевания, заболевания артерий нижних конечностей). Последние не являются непосредственно осложнениями СД, однако именно он приводит к их раннему развитию и ухудшает течение. Основной способ профилактики возникновения и прогрессирования диабетических осложнений – максимально стабильная компенсация СД.

Диабетическая ретинопатия (ДР) – поражение сосудов сетчатки (с развитием микроаневризм, кровоизлияний), проявляющееся ее экссудативными изменениями, макулопатией и пролиферативным ростом новообразованных сосудов и приводящее к значительному снижению зрения

– вплоть до полной слепоты. ДР встречается более чем у 80% пациентов, на ее долю приходится около 70% всех диабетических офтальмопатий (патологические процессы невоспалительного характера в глазу, обусловленные нарушением углеводного обмена). Остальные 30% приходятся на диабетическую катаракту, вторичную глаукому, заболевания век (хронический блефарит, халазион, ячмени и др.), транзиторное нарушение остроты зрения (при значительных колебаниях гликемии); все эти заболевания могут наблюдаться у пациентов с СД как отдельно, так и в сочетании с ДР. Осложнения ретинопатии (диабетический макулярный отек, кровоизлияния, неоваскуляризация) могут возникать на любой ее стадии (непролиферативная, препролиферативная и пролиферативная), лечение – оперативное (лазерная коагуляция сетчатки, при необходимости – витрэктомия).

ВАЖНО: при неожиданном снижении остроты зрения или каких-либо жалобах на орган зрения у больных СД необходимо немедленное офтальмологическое обследование.

Диабетическая нефропатия – специфическое поражение почек с формированием узелкового гломерулосклероза, приводящего к развитию терминальной почечной недостаточности, требующей проведения заместительной почечной терапии (диализ, трансплантация). Развивается у 30% больных СД, протекает, как правило, бессимптомно – до стадии протеинурии и появления отеков, поэтому для своевременной диагностики необходимо регулярное (не реже 1 раза в год) исследование суточной мочи на микроальбуминурию, протеинурию, измерение соотношения альбумин/креатинин в утренней порции мочи, креатинина, мочевины, калия в сыворотке крови и расчет скорости клубочковой фильтрации.

Диабетическая нейропатия (ДН) встречается у 70-80% пациентов с СД и имеет различные (чаще – сочетанные) формы поражения периферических нервов: от локальных (моно- или мультифокальных нейропатий) до генерализованных; как симметричные (дистальная сенсорная и сенсомоторная нейропатия, ДН длинных нервных волокон), так и

асимметричные (мононейропатия или туннельная нейропатия, множественная мононейропатия, радикулопатия, поясничная плексопатия, хроническая демиелинизирующая полирадикулонейропатия). В 80% случаев ДН представлена симметричной хронической сенсо-моторной полинейропатией: сенсорная форма протекает с нарушением всех видов чувствительности (вибрационной, температурной, болевой, тактильной и проприоцептивной), развитием парестезий и болей, плохо поддающихся терапии; моторная форма – с развитием мышечной слабости и мышечной гипотрофии, в дальнейшем развиваются атрофические изменения кожи нижних конечностей, нарушения микроциркуляции, остеоартропатии, которые способствуют развитию язв, синдрома диабетической стопы и возможной ампутации.

Автономная (вегетативная) форма ДН связана с поражением крупных сосудов, внутренних органов вследствие повреждения иннервирующих их волокон вегетативной нервной системы. Наиболее опасна кардиоваскулярная автономная нейропатия (безболевого острого инфаркта миокарда, синдром внезапной смерти), определяющая высокий уровень сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности среди больных СД. В 50% случаев она имеет бессимптомное течение, может регистрироваться лишь удлинение интервала QT на ЭКГ, нарушение толерантности к физической нагрузке; при прогрессировании процесса появляются тахикардия покоя, синдром постуральной тахикардии, ортостатическая или постпрандиальная гипотензия, «немая» (безболевая) ишемия миокарда.

Другие формы автономной нейропатии: гастроинтестинальная (с диспепсическими проявлениями и упорной ночной диареей, гастропарезом);

урогенитальная форма (с отсутствием позывов к мочеиспусканию, никтурией и эректильной дисфункцией), нарушение потоотделения (ан- и гипергидроз, потоотделение во время приема пищи, непереносимость жары), нарушение регуляции сужения зрачка.

Особенности диабетических макроангиопатий:

- Ишемическая болезнь сердца (ИБС) при сахарном диабете развивается у 40-50% до 40 лет, протекает с высокой частотой безболевых форм инфаркта

миокарда (инфаркт миокарда – причина смерти почти половины больных СД), высоким риском «внезапной смерти» (у больных СД смертность от острого коронарного синдрома выше в 2-3 раза) и развития в постинфарктном периоде кардиогенного шока, аритмий и застойной сердечной недостаточности. Кроме того, хроническая сердечная недостаточность при СД развивается независимо от наличия или отсутствия ИБС, за счет развития кардиомиопатии

- Цереброваскулярные заболевания, приводящие к нарушениям кровообращения в головном мозге – как хроническим, так и острым (инсульт), развиваются при СД чаще, в том числе и у молодых – в связи с наличием дополнительных факторов риска: гипергликемии/гипогликемии, альбуминурии, почечной недостаточности, инсулинорезистентности. Предиктором острых нарушений могут стать: повышение АД во время физической нагрузки, ортостатическая гипотензия после выполнения упражнений, развитие артериальной гипертензии.

- Заболевания артерий нижних конечностей (ЗАНК) – раннее начало и быстрые прогрессирование атеросклеротических изменений, окклюзионное поражение, малосимптомное течение (из-за нейропатии), нарушение коллатерального кровообращения и развитие критической ишемии нижних конечностей на любой стадии заболевания – с постоянной болью в покое, трофическими язвами или гангреной пальцев и/или всей стопы. Для пациентов с ЗАНК характерно несвоевременное обращение за медицинской помощью, нередко на стадии трофических изменений мягких тканей стопы; поэтому пациентам необходимо ежегодное обследование с оценкой симптомов ЗАНК при физикальном обследовании (пальпаторная характеристика пульсации на периферических артериях и, при необходимости, – инструментальная оценка кровотока)

- Синдром диабетической стопы (СДС) – сочетание изменений периферической нервной системы, артериального и микроциркуляторного русла и костно-суставного аппарата стопы, что приводит к язвенно-некротическим процессам и гангрене

- Диабетическая нейроостеоартропатия (артропатия Шарко, ДОАП). Спортивные травмы, повышенная нагрузка на суставы являются дополнительным риском для больных СД в плане развития способствуют прогрессирующей деструктивной артропатии, сопровождающейся неврологическим дефицитом, и приводящей к ускоренному прогрессированию остеоартрита, повышенному риску травматизации при движениях и развитию характерных ортопедических нарушений. В острой стадии ДОАП необходима разгрузка пораженного сустава с помощью индивидуальной разгрузочной повязки Total Contact Cast, которая должна быть наложена пациенту сразу после установления диагноза. В качестве дополнительного по отношению к разгрузке пораженного сустава методом лечения острой стадии ДОАП может стать назначение препаратов из группы бисфосфонатов. В хронической стадии применяют постоянное ношение сложной ортопедической обуви, ортезов, при необходимости - хирургическую ортопедическую коррекцию.

Синдром диабетической стопы (СДС) развивается, как правило, у пациентов с дистальной полинейропатией на стадии клинических проявлений, с заболеваниями периферических артерий любого генеза, с деформациями стоп любого генеза, у курильщиков и объединяет патологические изменения периферической нервной системы, артериального и микроциркуляторного русла, костно-суставного аппарата стопы, приводящие к развитию язвенно-некротических процессов и гангрены стопы. Лечение включает в себя разгрузку стопы, системную антибиотикотерапию, перевязки с современными атравматичными средствами, соответствующими стадии раневого процесса, при развитии остомиелита – удаление пораженной кости.

Лечение СД

Индивидуальная цель лечения (по HbA1c): отсутствие тяжелых макрососудистых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии для молодого возраста – <6.5%.

Лечение СД 1

Заместительная инсулинотерапия является единственным методом лечения СД 1 типа. Питание и физическая активность учитываются лишь для коррекции дозы инсулина.

Важно: Назначению инсулинов спортсменам с верифицированным диагнозом СД 1 типа должна предшествовать процедура одобрения терапевтического использования в соответствии со стандартами Всемирного антидопингового агентства (WADA)!

Приоритет – интенсифицированная (базис-болюсная) терапия с разделением инсулина на:

- фоновый (базальный) – препараты средней продолжительности, длительного и сверхдлительного (36 часов) действия, при помповой инсулинотерапии – ультракороткого действия

- пищевой (прандиальный) – препараты короткого и ультракороткого действия (для коррекции дозы вычисляется углеводный коэффициент – количество единиц инсулина на 1 хлебную единицу; 1 ХЕ – количество продукта питания, содержащего 10-12 г углеводов)

- коррекционный (для снижения повышенного уровня гликемии) – препараты короткого и ультракороткого действия (необходимо вычисление фактора чувствительности к инсулину – на сколько мМоль/л снижает повышенный уровень глюкозы крови 1 ЕД инсулина.

Методическое указание: при выборе мест инъекций следует учитывать тип инсулина. Предпочтительное место введения человеческого инсулина короткого действия (ИКД) – живот (наиболее быстрое всасывание); инсулины средней продолжительности (НПХ) – ягодицы или бедра (более низкая скорость всасывания); готовые смеси (ИКД/НПХ) – живот (для повышения скорости всасывания ИКД); аналоги инсулина ультракороткого, длительного и сверхдлительного действия можно вводить во все места инъекций.

В процессе реализации физических нагрузок при наличии СД I предпочтительнее введение инсулина в плечо, нежели в бедро, – минимизация вариабельности уровня гликемии.

Физическая активность (ФА) при СД 1:

- ФА не является методом сахароснижающей терапии при СД 1 типа
- ФА повышает риск гипогликемии при выполнении нагрузок и после их завершения, поэтому основная задача – профилактика гипогликемии, связанной с ФА

- Риск гипогликемий индивидуален и зависит от исходной гликемии, дозы инсулина, вида, продолжительности и интенсивности ФА, а также степени тренированности пациента. Правила профилактики гипогликемии являются ориентировочными и должны адаптироваться для каждого пациента эмпирически

- Профилактика гипогликемии при кратковременной ФА (не более 2 часов):

- Измерить гликемию перед/после ФА и решить, нужно ли дополнительно принять 1-2 ХЕ (медленно усваиваемых углеводов) до и после ФА

- При исходном уровне глюкозы плазмы >13 ммоль/л или если ФА имеет место в пределах 2 часов после еды, дополнительный прием ХЕ перед ФА не требуется.

- В отсутствие самоконтроля необходимо принять по 1-2 ХЕ до и после ФА

- Профилактика гипогликемии при длительной ФА (более 2 часов) – снижение дозы инсулина, поэтому длительные нагрузки должны быть запланированы заранее:

- Уменьшить дозу препаратов инсулина короткого и пролонгированного действия, которые проявляют активность во время и после ФА, на 20-50 %

- При длительной и/или интенсивной ФА: уменьшить дозу инсулина, который действует в течение ночи после ФА

- во время и после длительной ФА необходим дополнительный самоконтроль гликемии каждые 2-3 часа, при необходимости – прием 1-2 ХЕ медленно усваиваемых углеводов (при уровне глюкозы плазмы <7 ммоль/л)

или быстро усваиваемых углеводов (при уровне глюкозы плазмы <5 мМоль/л), обязательный контроль гликемии после физической нагрузки, через 2 часа после ее окончания и перед сном

- Во время ФА нужно иметь при себе углеводы в бóльшем количестве, чем обычно: не менее 4 ХЕ при кратковременной и до 10 ХЕ при длительной ФА.

ВАЖНО: при развитии гипогликемии, требующей помощи других лиц и/или с потерей сознания, – подкожное или внутримышечное введение 1 мг глюкагона (**ВСЕГДА ДОЛЖЕН БЫТЬ В НАЛИЧИИ!**). Альтернатива – в/в струйно введении 40-100 мл 40%-ного раствора глюкозы до полного восстановления сознания.

Больным СД 1 типа, проводящим самоконтроль и владеющим методами профилактики гипогликемий, можно заниматься любыми формами физической культуры, а также массовым спортом, с учетом определенных противопоказаний и мер предосторожности.

Временные противопоказания к занятиям спортом:

- Уровень глюкозы плазмы выше 13 мМоль/л в сочетании с кетонурией или выше 16 мМоль/л без кетонурии (в условиях дефицита инсулина ФА будет усиливать гипергликемию); при уровне гликемии 12-13 мМоль/л – обязательная проверка (с помощью тест-полосок) наличия/уровня ацетона в моче!

- Гемофтальм, отслойка сетчатки – первые полгода после лазер-коагуляции; неконтролируемая артериальная гипертензия; ИБС (по согласованию с кардиологом и врачом спортивной медицины); при всех формах диабетической ретинопатии (не-/пре-/пролиферативной)

Решение вопроса о допуске спортсменов высокого класса выносится коллегиально (эндокринолог, врач по спортивной медицине, профильные специалисты), в индивидуальном порядке, с учетом риска развития осложнений – **УСЛОВНЫЙ ДОПУСК!**

ПРОТИВОПОКАЗАНЫ (абсолютный недопуск): скелетон, санный спорт/бобслей, горнолыжный спорт, фристайл, бокс, спортивные единоборства, американский футбол/регби, футбол, хоккей с мячом/шайбой, тяжелая атлетика/пауэрлифтинг, сверхдлительные соревновательные сессии.

Развитие кардиоваскулярной автономной нейропатии – **АБСОЛЮТНОЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЕ** для занятий спортом, в том числе массовым (высокий риск внезапной смерти, бессимптомного инфаркта миокарда)!

Осторожность и дифференцированный подход к выбору вида и интенсивности физических нагрузок при:

- Занятиях видами спорта, при которых проблематично купирование гипогликемии (плавание в открытой воде, подводное плавание, дельтапланеризм, серфинг и т. д.)

- Нарушении распознавания гипогликемии (снижение чувствительности к гипогликемии) – занятия спортом **ПРОТИВОПОКАЗАНЫ** (относительный недопуск), возможны лишь физические нагрузки низкой интенсивности и продолжительности

- Дистальной нейропатии с потерей чувствительности и вегетативной нейропатии (ортостатическая гипотония); **АБСОЛЮТНО ПРОТИВОПОКАЗАНЫ** спортивные единоборства, бокс, сложнокоординационные (включая прыжки в воду) и игровые виды спорта (в связи с резкой сменой положения тела), альпинизм/скалолазание, шорт-трек.

- Нефропатии (возможность повышения АД)

- Ретинопатии – непролиферативной и препролиферативной (противопоказана ФА с резким повышением АД – скоростно-силовые виды спорта, бокс, ФА высокой интенсивности и продолжительности, в т.ч. бег на средние дистанции, горнолыжный спорт) и пролиферативной формами (то же плюс физические нагрузки с возможностью травмы глаза или головы спортивным инвентарем – мячом, шайбой и т. д.)

- в пубертатном периоде – у лиц с высокой вариабельностью цифр сахара крови в течении суток, с лабильным течением сахарного диабета.

Спортсмены, ранее допущенные к тренировочной и соревновательной деятельности на основании коллегиального решения, но пренебрегающие самоконтролем (в период интенсивных тренировок и соревнований – не менее 6 раз в день: перед основными приемами пищи и через 2 часа после окончания еды, перед и после тренировки, в остальные дни – не менее 4 раз в день) и не обладающие навыками профилактики гипогликемий, должны быть отстранены от спортивной подготовки врачом команды!

Врач команды также должен обеспечить спортсмену, страдающему сахарным диабетом, получившему УСЛОВНЫЙ ДОПУСК к тренировочной и соревновательной деятельности на основе коллегиального решения, адекватный мониторинг уровня гликемии – до/во время/после каждой тренировки). Контроль должен проводиться, как минимум, в течение 3 дней (вариант – через день) суточного гликемического профиля (с оценкой сахара крови 6 раз в день – до еды и через 2 часа после нее). В дальнейшем анализировать гликемический профиль не реже 1 раза в неделю). В дни отдыха возможен т.н. «выборочный» контроль сахара крови: натощак и через 2 часа после любого основного приема пищи (произвольный выбор), ситуационного контроля HbA1c – не реже 1 раза в 2 месяца, а также динамического контроля композиционного состава тела).

В период беременности (в т.ч. в первом триместре!) и лактации – в связи с высоким риском быстрого развития тяжелых гипогликемических и острых гипергликемических состояний – занятия спортом противопоказаны. Показана ЛФК, дозированная ходьба и оздоровительное плавание.

Лечение СД 2

Основа лечения – рационализация питания и оптимизация физической активности. Резкие нефизиологичные ограничения в питании и голодание противопоказаны!

Принципы:

- Стратификация лечебной тактики в зависимости от исходного уровня HbA1c, выявленного при постановке диагноза СД 2

- Персонализация выбора сахароснижающих препаратов в зависимости от доминирующей клинической проблемы

- Мониторинг эффективности сахароснижающей терапии по уровню HbA1c осуществляется каждые 3 мес. Оценивать темп снижения HbA1c

- Изменение (интенсификация) сахароснижающей терапии при ее неэффективности (т. е. при отсутствии достижения индивидуальных целей HbA1c) выполняется не позднее чем через 6 мес.

Группы препаратов, назначаемых врачом-эндокринологом для лечения СД 2:

- Препараты сульфонилмочевины (СМ) – стимуляция секреции инсулина

- Глиниды (меглитиниды) – стимуляция секреции инсулина

- Бигуаниды (метформин – Мет) – снижение продукции глюкозы печенью, снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани

- Тиазолидиндионы (глитазоны – ТЗД) – снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани, снижение продукции глюкозы печенью

- Ингибиторы α -глюкозидаз – замедление всасывания углеводов в кишечнике

- Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) – глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина, глюкозозависимое снижение секреции глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью, замедление опорожнения желудка, уменьшение потребления пищи и, соответственно, снижение массы тела

- Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (глиптины – иДПП-4) – глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина, глюкозозависимое подавление секреции глюкагона, снижение продукции глюкозы печенью, не вызывают замедления опорожнения желудка, нейтральное действие на массу тела

- Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (глифлозины) (иНГЛТ-2) – снижение реабсорбции глюкозы в почках, снижение массы тела, инсулиннезависимый механизм действия

- Инсулины – все механизмы, свойственные эндогенному инсулину

При HbA1c 6.5-7.5% в дебюте заболевания препаратом выбора является метформин. При его непереносимости или противопоказаниях к его назначению – применяют средства с минимальным риском гипогликемий (иДПП-4, аГПП-1, иНГЛТ-2); при наличии ожирения и артериальной гипертензии предпочтительны аГПП-1 и иНГЛТ-2. При HbA1c > 7,5% целесообразны комбинации препаратов различных групп. При тяжелом дебюте СД 2 (HbA1c >9%) показано применение инсулинов.

Показаниями к назначению инсулинотерапии при СД 2 также являются: отсутствие ожидаемого эффекта от использования оптимальных доз иных препаратов и их комбинаций; кетоацидоз; необходимость оперативного вмешательства (возможен временный перевод на инсулин).

Сопоставление выраженности сахароснижающего эффекта и механизмов, которым он достигается, а также минимальный риск развития гипогликемии – все это делает обоснованным предположение, что для применения в контингенте спортсменов, страдающих СД 2 типа, наиболее целесообразным является использование агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) – эксенатид (в том числе прологированного действия), дулагрутид и, особенно, ликсисенатид, либо ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (глиптины – иДПП-4) – сита-/вилда-/сакса-/линаглиптина и др.

ВАЖНО: практически все сахароснижающие препараты, используемые для лечения СД 2 типа у спортсменов, могут трактоваться как представители класса «S4 – Гормоны и модуляторы метаболизма», а именно: «5.2. Инсулины

и инсулин-миметики». Что предполагает инициацию оформления разрешения на терапевтическое использование!

Физическая активность при СД 2

Регулярная ФА при СД 2 типа улучшает компенсацию углеводного обмена, помогает снизить и поддержать массу тела, уменьшить инсулинорезистентность и степень абдоминального ожирения, способствует снижению гипертриглицеридемии, повышению тренированности кардиоваскулярной системы.

ФА подбирается индивидуально, с учетом возраста больного, характера осложнений СД, наличия сопутствующих заболеваний, а также переносимости нагрузок.

Более адекватными являются аэробные физические нагрузки продолжительностью до 60 минут, что требует составления индивидуальных тренировочных программ. При занятиях физической культурой тренировочные сессии должны проводиться не менее 4 раз в неделю, их суммарная продолжительность – не менее 180 минут в неделю.

Противопоказания и меры предосторожности при физической активности – в целом такие же, как для больных диабетом 1 типа, и определяются наличием осложнений заболевания и сопутствующей патологии.

Дополнительные факторы, ограничивающие ФА при СД 2: ИБС, болезни органов дыхания, суставов, органа зрения.

Для контроля риска ИБС при СД 2 достаточным является проведение комплексного кардиологического обследования, предполагаемого в структуре периодической оценки здоровья спортсменов (углубленного, этапного и текущего обследований, а также врачебно-педагогических наблюдений) – ЭКГ, нагрузочное тестирование, ЭхоКГ, по показаниям – стресс-Эхо и определение маркеров сердечной недостаточности.

У больных СД 2, получающих инсулин или пероральные сахароснижающие препараты, стимулирующие секрецию инсулина (и крайне

редко – иные противодиабетические средства), ФА может вызвать быстрое развитие гипогликемии (или усугубить ее выраженность). Поэтому противопоказания и допуски к занятиям спортом у лиц с СД 2 на инсулинотерапии – абсолютно те же, как при СД 1 типа.

Резюме

При составлении индивидуальной программы мониторинга следует учитывать возможность отрицательного влияния плотного графика тренировочной и соревновательной деятельности на течение сахарного диабета, а именно:

1. Повышенную вероятность декомпенсации сахарного диабета и развития тяжелых форм острых метаболических осложнений: гипогликемий (в том числе, с развитием гипогликемической комы) и гипергликемий с явлениями кетоацидоза (с развитием кетоацидотической комы), лактатацидоза (лактатемической комы), гиперосмолярного гипергликемического состояния («мозговой» комы)

2. Высокий риск лабильного течения сахарного диабета (с высокой вариабельностью цифр сахара крови в течение суток – >13 - 16 ммоль/л и $<3,5$ ммоль/л), что не позволяет достичь стойкой компенсации заболевания и способствует быстрому прогрессированию осложнений

3. Возникновение в молодом возрасте и быстрое нарастающее развитие осложнений, свойственных сахарному диабету 1 и 2 типов:

- Микрососудистых ангиопатий, прежде всего, кардиоваскулярной автономной нейропатии, являющейся причиной высокой смертности; диабетической ретинопатии, приводящей к потере зрения; диабетической нефропатии с развитием почечной недостаточности; периферической сенсорно-моторной формы нейропатии с нарушением всех видов чувствительности, мышечной атрофией, и в финале - формированием диабетической стопы и язвенно-некротическими изменениями, требующими ампутации

- Макрососудистых ангиопатий: ИБС, церебро-васкулярной патологии (включая ОНМК), заболеваний артерий нижних конечностей (ЗАНК), хронической сердечной недостаточности, развивающейся независимо от ИБС (с высокой частотой безболевых форм инфаркта миокарда), ОНМК и высоким риском «внезапной смерти» (смертность при развитии острого коронарного синдрома у больных СД выше в 2-3 раза)

4. Повышенная травматизация и нагрузки на костно-мышечный аппарат во много раз увеличивают риск быстрого развития диабетической деструктивной нейроостеоартропатии (артропатии Шарко, ДОАП) и синдрома диабетической стопы, приводящего к артритам, образованиям язвенных дефектов, остеомиелиту и гангрене.

1.2. Несахарный диабет

Несахарный диабет, согласно определению, данному в Клинических рекомендациях «Диагностика и лечение несахарного диабета у взрослых» (2018) – группа заболеваний, обусловленных нарушением реабсорбции воды и концентрации мочи в почках, клинически проявляющихся выраженной жаждой и увеличением объема выделяемой мочи»

Центральный (ЦНД) или нейрогенный несахарный диабет (син.: гипоталамический НД, гипофизарный НД, несахарное мочеизнурение) – это заболевание, характеризующееся неспособностью почек реабсорбировать воду и концентрировать мочу, имеющее в своей основе дефект синтеза или секреции вазопрессина и проявляющееся выраженной жаждой и гипотонической полиурией.

Коды по МКБ-10:

E23.2 Несахарный диабет

N25.1 Нефрогенный несахарный диабет

R63.1 Полидипсия

Распространенность НД в различных популяциях варьируется от 0,004% до 0,01%. Отмечается общая тенденция к росту распространенности НД, в

частности, за счет его центральной формы, что связывают с повышением числа оперативных вмешательств, проводимых на головном мозге, а также количества черепно-мозговых травм, при которых случаи развития НД составляют около 30%. Считается, что НД одинаково часто страдают как женщины, так и мужчины, однако в московской популяции соотношение женщины/мужчины составляет 2,2:1. Пик заболеваемости приходится на возраст 20-30 лет.

Клиническая классификация НД:

1. Центральный, обусловленный нарушением синтеза, транспорта и секреции вазопрессина
2. Нефрогенный (почечный, вазопрессин-резистентный), характеризующийся невосприимчивостью почек к действию вазопрессина
3. Психогенная полидипсия, которой свойственна патологическая жажда (дипсогенная полидипсия) или компульсивное (непреодолимое/навязчивое) желание пить и связанное с этим избыточное потребление воды подавляют физиологическую секрецию вазопрессина, в итоге приводя к характерной симптоматике несахарного диабета; при этом дегидратации организма приводит к восстановлению синтеза вазопрессина.

Другие типы несахарного диабета:

1. Гестагенный, связанный с повышенной активностью фермента плаценты – аргининаминопептидазы, разрушающей вазопрессин; после родов ситуация нормализуется
2. Функциональный, возникающий у детей первого года жизни; обусловлен незрелостью концентрационного механизма почек и повышенной активностью фосфодиэстеразы 5 типа, что приводит к быстрой деактивации рецептора к вазопрессину и низкой продолжительности действия последнего
3. Ятрогенный, возникающий при бесконтрольном применении диуретиков, а также приеме препаратов, нарушающих действие вазопрессина.

Классификация НД по этиологии:

- первичный, наследственный (менее 5% случаев); вследствие нарушений развития мозга; идиопатический;

- вторичный: травматический³; опухолевый (как вследствие первичного поражения супраселлярной области⁴, так и в результате метастатических поражений⁵); воспалительный; сосудистый (вследствие сдавления аневризмой, инфаркта, апоплексии гипофиза) ЦНД.

Патологические изменения гипоталамо-гипофизарной области удается выявить в 8-50% случаев ЦНД: открытые и закрытые травмы головного мозга с повреждением гипоталамуса, ножки гипофиза, нейрогипофиза могут составлять до 6% от общего числа больных ЦНД, а последствия оперативного лечения опухолей в области турецкого седла – 35%. Гранулематозные поражения (гистиоцитоз Лангерганса, саркоидоз)⁶ и иные причины⁷ составляют менее 15%.

Классификация НД по тяжести течения (т.е. по количеству выделяемой мочи без лечения):

1. легкая форма – до 6-8 л/сут
2. средняя – до 8-14 л/сут
3. тяжелая – более 14 л/сут.

Классификация НД по степени компенсации при лечении:

1. Компенсация – жажда и полиурия не беспокоят
2. субкомпенсация – эпизоды жажды и полиурии в течение дня;
3. декомпенсация – жажда и полиурия сохраняются.

Патогенетически при ЦНД значима либо абсолютная (снижение поступления гормона в кровь), либо относительная (резистентность к

³ - острый ЦНД после оперативного вмешательства на гипоталамо-гипофизарной области возникает менее, чем в 30% случаев и в половине из имеет транзиторный характер

⁴ - излюбленная локализация краниофарингиомы, герминомы или пинеаломы – место отхождения ножки гипофиза от гипоталамуса, в связи с чем они довольно часто сочетаются с ЦНД

⁵ - до 60% случаев метастазирования опухолей различной локализации в гипофиз сопровождается развитием ЦНД. Это связано с тем, что нейрогипофиз более чем в два раза чаще поражается метастазами, чем аденогипофиз; в основе данного феномена лежат особенности их кровоснабжения: нейрогипофиза – артериальное, а аденогипофиза – венозное

⁶ - при гранулематозе Лангерганса и саркоидозе клиника ЦНД констатируется приблизительно у трети пациентов

⁷ - в течение последнего времени как отдельное заболевание диагностируют аутоиммунный ЦНД, который характеризуется утолщением ножки гипофиза и наличием антител к вазопрессин-секретирующим клеткам гипоталамуса; титр этих антител (АВПк-АТ) имеет клиническое значение (рост ассоциирован с нарастанием полиурии). У 25% пациентов с идиопатическим НД имеет место нарушение перфузии в системе нижней гипофизарной артерии

действию гормона) недостаточность вазопрессина, которая проявляется снижением реабсорбции воды в почках и выделением большого количества неконцентрированной мочи, что приводит к дефициту внутриклеточной и внутрисосудистой жидкости, развитию гиперосмоляльности плазмы, активации осморецепторов гипоталамуса и возникновению жажды.

При первичной полидипсии (ПП) не выявляется какого-либо дефицита секреции или действия АДГ. Причиной заболевания служат, как правило, снижение порога чувствительности центра жажды, а также избыточный прием жидкости вследствие компульсивного желания пить, при этом объем циркулирующей крови повышается, осмоляльность снижается, синтез и секреция вазопрессина физиологически подавляются, и «лишняя» жидкость выводится из организма (полиурия).

Диагностика

Проявления:

- жажда (полидипсия с потреблением жидкости от 3 до 20 литров в сутки, в том числе ночью); характерно предпочтение простой холодной/ледяной воды;

- обильное учащенное мочеиспускание (полиурия) – выделение мочи >2 л/м² в сутки или 40 мл/кг в сутки у старших детей и взрослых, никтурия (ночное мочеиспускание), и связанная с ними общая дегидратация (сухость кожи и слизистых оболочек), возникающая при неадекватном восполнении потерь жидкости. Аппетит, как правило, снижен. Систолическое АД может быть нормальным или немного пониженным при характерном повышении диастолического. Дегидратация проявляется мышечной и общей слабостью, головными болями, тошнотой, рвотой, лихорадкой, судорогами, тахикардией, сгущением крови, коллаптоидными состояниями или психомоторным возбуждением

- при патологии гипоталамо-гипофизарной области могут возникать симптомы, связанные с вторичным дефицитом гормонов передней доли гипофиза, а также неврологические нарушения вследствие сдавления опухолью структур головного мозга (например, сужение/выпадение полей

зрения).

В дебюте заболевания, основные симптомы полиурии и полидипсии, как правило, возникают остро. Однако при частичном дефиците вазопрессина клиническая симптоматика может проявляться только в условиях питьевой депривации или избыточной потери жидкости (длительные физические нагрузки, жаркая погода).

У пациентов с первичной полидипсией (в т.ч. психогенной), в отличие от ЦНД, отмечается не уменьшение объема циркулирующей жидкости, а его увеличение, поэтому для них симптомы дегидратации не характерны; наоборот, возникают потливость и/или слюнотечение. Больные с психогенной полидипсией иногда подменяют жалобы на жажду непреодолимым желанием приема жидкости, неприятными ощущениями в полости рта (сухость, жжение и др.). Они могут отвлекаться от жажды, например, во время ночного сна, при длительной физической активности (тренировки, экскурсии) или увлечении чем-то (в отличие от больных истинным ЦНД). Не существует объективных тестов для оценки жажды, поэтому рекомендуется ее оценка относительно измеряемых показателей крови.

Лабораторная диагностика:

- выделение более 3 литров или более 40 мл на 1 кг массы тела мочи в сутки, осмоляльность мочи менее 300 мОсм/кг, относительная плотность мочи менее 1005 г/л во всех разовых порциях мочи или анализа суточной мочи по Зимницкому

- исключение наиболее частых причин нефрогенного НД – гипергликемии/глюкозурии, гиперкальциемии/-урии, гипокалиемии, почечной недостаточности

- одномоментное измерение осмоляльности мочи и осмоляльности/натрия крови; гиперосмоляльность крови (более 300 мОсм/кг) и/или гипернатриемия (более 145 ммоль/л) в сочетании с низкой осмоляльностью мочи (менее 300 мОсм/кг) соответствует диагнозу НД

- у большинства пациентов с ЦНД и нефрогенным НД функциональное состояние центра жажды полностью сохранено, в связи с чем нормонатриемия и осмоляльность крови у этих пациентов поддерживаются путем потребления жидкости, адекватной потерям. Биохимические изменения становятся очевидными только при ограничении доступа больных к воде и при патологии центра жажды. Таким пациентам для подтверждения диагноза «несахарный диабет» (то есть исключения психогенной и дипсогенной полидипсии) необходима проба с сухоедением. Пробу проводят в стационарных или амбулаторных (для пациентов в стабильном состоянии, с подозрением на полидипсию и выделяющих до 6-8 л/сут мочи) условиях, при отсутствии у них гипернатриемии. В фазу дегидратации (от 8-12 часов при ЦНД и до 24 часов при психогенной полидипсии) необходимо: взять кровь на осмоляльность и натрий; собрать мочу для определения объема и осмоляльности; определять массу тела больного, АД и пульс. Пробу прекращают при: потере более 3-5% массы тела; невыносимой жажде; объективно тяжелом состоянии пациента; повышении натрия и осмоляльности крови выше нормы; повышении осмоляльности мочи более 300 мОсм/л. Показатель, превышающий 650 мОсм/кг, позволяет исключить любой генез несахарного диабета. При ЦНД и нефрогенном НД полиурия сохраняется, относительная плотность мочи — 1000 -1005 г/л, осмоляльность мочи остается менее 300 мОсм/кг, после 8-12 часов развиваются клинические симптомы обезвоживания.

- для дифференциального диагноза ЦНД и нефрогенного НД (при отсутствии причинных факторов последнего) – проба с десмопрессином (по G.L. Robertson – 2 мкг, внутримышечно или подкожно или 10мкг интраназально или 0,1мг таблетированного десмопрессина под язык), которая проводится сразу после пробы с сухоедением, т.е. при достижении максимальной секреции/действия эндогенного вазопрессина: при нефрогенном НД осмоляльность мочи через 2 и 4 часа после приема десмопрессина повышается менее, чем на 50%, в то время как при ЦНД отмечается ее прирост более чем на 50%. При психогенной полидипсии не

фоне дегидратации происходит концентрирование мочи выше 600мОсм/кг, осмоляльность и натрий остаются в норме; десмопрессин не увеличивает осмоляльность мочи, т.к. уже был достигнут максимальный уровень ее концентрации

- при сложностях дифференциации возможно диагностическое назначение низких доз вазопрессина (0,2-0,3мг/сутки перорально или 10 мкг интраназально – 5- дней): при ЦНД отмечается исчезновение симптомов, при нефрогенном НД состояние в целом не меняется, при ПП – восстанавливается осмотический градиент почек к эндогенному вазопрессину и достигается нормальный уровень концентрации мочи, может развиваться гипотоническая гипонатриемия.

Инструментальная диагностика – при подтверждении центрального генеза заболевания; метод выбора – МРТ (T1-взвешенные изображения): резкое снижение интенсивности сигнала от нейрогипофиза в результате нарушения синтеза, транспорта или хранения нейросекреторных гранул. МРТ головного мозга обязательна у всех пациентов с диагностированным ЦНД для выявления патологии гипоталамо-гипофизарной области (выявляется в 50% ЦНД); исследование может выявить опухолевые или воспалительные образования, а также аномалии развития этой области.

При отсутствии патологии на МРТ, рекомендуется проведение этого исследования в динамике, так как нередко случаи, когда ЦНД появляется за несколько лет до обнаружения опухоли.

При нефрогенном несахарном диабете:

- динамические тесты состояния функций почек;
- УЗИ почек.

Консультации специалистов – психиатр (у 40% пациентов с шизофренией ее дебют может проявляться психогенной полидипсией).

Лечение

Препарат выбора – Десмопрессин (синтетический аналог вазопрессина).

Основная цель лечения – подбор минимально эффективной дозы препарата для купирования избыточной жажды и полиурии. Десмопрессин

активирует только V2-рецепторы вазопрессина главных клеток собирательных канальцев почек. По сравнению с вазопрессином десмопрессин обладает менее выраженным действием на гладкие мышцы сосудов и внутренних органов, обладая бóльшей антидиуретической активностью; он также более устойчив к ферментативному разрушению (в том числе и для аргининаминопептидазы плаценты, то есть его можно применять при гестагенном типе несахарного диабета), что обусловлено изменениями в структуре молекулы.

Выбор фармацевтической формы препарата десмопрессина должен проводиться индивидуально. Не рекомендуется применять интраназальную форму выпуска препарата в начале лечения; спрей, в сравнении с таблетированными формами, имеет сравнительно высокую дозировку (1 доза – 10 мкг), без возможности снижения до 18 часов, что делает ее избыточной для 25-35% пациентов с ЦНД, и обуславливает высокий риск водной интоксикации.

В связи с невозможностью прогнозирования «стартовой» дозы препарата десмопрессином необходим индивидуальный подбор ее по одному из двух алгоритмов – «средней дозы» (препарат применяют 2-3 раза в сутки в начальной дозе 0,1 мг; затем ее изменяют до достижения оптимальной дозы - от 0,2 до 1,2 мг/сут, в зависимости от ответной реакции, в том числе самочувствия пациента) или «по потребности» (разовая доза 60 мкг в виде подъязычных таблеток или 0,1 мг обычных таблеток с последующим приемом после возникновения жажды, т.е. после окончания действия предыдущей таблетки).

В случае необходимости перехода с одной формы десмопрессина на другую возможен ориентировочный пересчётом дозы:

0,2 мг десмопрессина в таблетках для приема внутрь =
= 120 мкг десмопрессина в подъязычных таблетках =
= 10 мкг десмопрессина при интраназальном введении.

Для снижения риска передозировки препарата, проявляющейся в виде гипергидратации с гипонатриемией (водной интоксикации), рекомендуется

обучение пациентов соблюдению питьевого режима – потреблять жидкость только при жажде и делать периодические паузы в действии препарата, т.е. откладывать последующую дозу для выведения избыточно накопленной жидкости за счет возникающей полиурии до чувства жажды.

При изменении функционального состояния центра жажды в сторону снижения порога чувствительности, пациенты становятся более предрасположенными к развитию этого осложнения терапии десмопрессином. Водная интоксикация – потенциально жизнеугрожающее состояние! Поэтому пациентам необходимо избегать потребления избыточных количеств жидкости (например, не пить более 300 мл напитков за прием). Данная позиция обусловлено различиями в длительности действия эндогенного и синтетического вазопрессина: если для первого она составляет 15-20 минут, то в случае сохранения потребности в антидиуретическом эффекте гормон должен быть дополнительно секретирован в нейрогипофизе; у десмопрессина, напротив, продолжительность действия достигает 8-12 часов, в течение которых он оказывает постоянное антидиуретическое действие. Кроме того, при развитии неадекватной чувствительности центра жажды рекомендуется периодически пропускать приемы препарата для выделения избытка жидкости.

При нефрогенном несахарном диабете электролитно-метаболической природы рекомендуется проводить коррекцию обменных нарушений. При нефрогенном несахарном диабете другой этиологии рекомендуется назначение тиазидных диуретиков и/или нестероидных противовоспалительных препаратов. При приобретенном варианте нефрогенного несахарного диабета обязательно лечение сопутствующих состояний (гиперпаратиреоза, гипокалиемии, сахарного диабета и др.) без применения тиазидов и НПВП.

При психогенной полидипсии в части случаев происходит «выздоровление» после объяснения пациенту причины его заболевания или наглядной демонстрации концентрации мочи при ограничении приема жидкости в ходе дифференциальной диагностики. В некоторых случаях могут

оказаться неэффективными как психотерапия, так и применение психотропных препаратов.

Оценка компенсации НД, при условии его стабильного течения, проводится не реже 1 раза в год: общий анализ мочи (отсутствие признаков мочевой инфекции, глюкозурии); оценка частоты никтурии; характеристика количества и продолжительности периодов жажды в течение суток; диурез; определение уровней натрия, калия, глюкозы, креатинина в сыворотке крови.

Рекомендации по физической активности

Пациентам с верифицированным диагнозом легкой степени первичного (наследственного или идиопатического) либо транзиторного послеоперационного ЦНД, компенсированного вазопрессином, физическая активность не противопоказана – УСЛОВНЫЙ ДОПУСК с обязательным контролем гидратационного статуса. При развитии на фоне лечения состояния субкомпенсации с редкими эпизодами жажды и/или даже при незначительном усугублении тяжести течения патологического процесса (т.е. в случае незначительного усиления полиурии, т.е. при формировании тенденции к перехода в среднюю степень тяжести) – ВРЕМЕННЫЙ НЕДОПУСК.

При тяжелом течении, развитии явлений декомпенсации, метаболических сдвигов (нарушений водно-солевого баланса), свойственных, прежде всего, вторичному ЦНД (в результате опухолевой прогрессии, воспалительных или сосудистых заболеваний головного мозга) – АБСОЛЮТНЫЙ НЕДОПУСК!

При нефрогенном НД – также АБСОЛЮТНЫЙ НЕДОПУСК! Во-первых, в связи с неконтролируемым течением заболевания, обусловленным отсутствием ответа на вазопрессин, а во-вторых – вследствие выраженных изменений почечной ткани, исходом которых является почечная недостаточность.

При психогенной полидипсии – УСЛОВНЫЙ ДОПУСК после консультации психиатра и проведения курса психотерапевтических воздействий. Учитывая, что спортсмены с данной патологией – это группа

риска по развитию водной интоксикации, им нецелесообразно принимать участие в длительных тренировочных и соревновательных сессиях (марафонский бег, шоссейные велогонки, триатлон и т.д.).

1.3. Гигантизм

Гигантизм – термин, констатирующий превышение 97-ой перцентиля, т.е. $+2SD$ от среднего значения длины тела (роста) для данного возраста и пола; иными словами: гигантизм наблюдается у 2.5% населения. Во взрослой популяции «критические» значения обычно констатируют при росте мужчин выше 200 см, а женщин – 190. В некоторых видах спорта обладатели избыточного роста могут иметь существенные преимущества. Данный феномен может быть двоякой природы – физиологическим либо обусловленным патологическими причинами. Исключение последних чрезвычайно важно даже в тех случаях, когда длина тела (рост) формально укладывается в верхнюю границу нормы, и высокорослые люди (прежде всего, дети) с ростом между 90-м и 97-м процентилями должны находиться под динамическим медицинским наблюдением.

В целом к патологическим причинам гигантизма относят:

- эндокринные заболевания – соматотропинома гипофиза (гипофизарный гигантизм) и другие причины гиперсекреции гормона роста; синдром тиреотоксикоза; синдром гипогонадизма; синдром преждевременного полового развития (ППС), синдром экзогенно-конституционального ожирения; гестационный сахарный диабет (ГСД) или декомпенсированный СД у матери во время беременности;

- наследственные синдромы, включающие соматотропиному гипофиза – синдром множественных эндокринных неоплазий первого типа (МЭН 1, синдром Вермера); семейная акромегалия; синдром Мак-Кьюна-Олбрайта (редкий); синдром Карни (казуистический);

- наследственные синдромы, для которых характерен избыточный рост – ХУУ-синдром (синдром «тюремной баскетбольной команды» – полисомия по Y-хромосоме); синдром Клайнфелтера (кариотип – ХХУ,

обуславливающий дефицит половых гормонов); синдром Сотоса (церебральный гигантизм); синдромы резистентности к андрогенам/эстрогенам и дефицита ароматазы (синдром тестикулярной феминизации и др.); синдромы резистентности к АКТГ; семейная глюкокортикоидная недостаточность 1-го типа; синдром Марфана и марфаноподобные синдромы – МЭН 2б, гомоцистеинурия, врожденная контрактурная арахнодактилия (синдром Билса); синдром Вивера-Смита; синдром Бекуита-Видемана; синдром Симпсона-Голаби-Бемеля; синдром ломкой X-хромосомы (синдром Мартина-Белла); синдром «ЗА» (Allgrove syndrome); врожденная генерализованная липодистрофия (липоатрофический диабет, синдром Сейпа-Лоуренса, синдром Берардинелли-Сейпа); нейрофиброматоз I типа (болезнь Реклингхаузена).

Для гипотизарного гигантизма (E22.0), вызванного соматотропином гипотиза, характерны грубые черты лица, потливость, отставание костного возраста от паспортного, повышение уровня гормона роста и ИФР-1, уровень гормона роста на фоне ОГТТ более 2 нг/мл, МРТ- или КТ-признаки аденомы гипотиза.

При отсутствии лечения гипотизарный гигантизм постепенно (в течение 5-15 лет) трансформируется в акромегалию, которая характеризуется прогрессирующей инвалидизацией и сокращением продолжительности жизни: смертность среди больных акромегалией превышает в десять раз таковую в популяции; почти 50% нелеченных больных умирают в возрасте до 50 лет. Основными причинами повышенной смертности и сокращения продолжительности жизни являются осложнения, вызванные длительной гиперпродукцией гормона роста (соматотропина – СТГ): сердечно-сосудистая патология, диабет и его осложнения, заболевания органов дыхания, злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта и некоторые другие. В свою очередь, своевременная диагностика и адекватное лечение акромегалии позволяет сократить риск смертности в 2-5 раз.

Распространенность акромегалии и соматотропином варьируется в широких пределах, составляя в среднем 40-60 случаев на 1 миллион

населения: в Бельгии – более 100 случаев на 1 миллион, в России – 30 на миллион.

Существенную роль в диагностике играет физикальный осмотр:

- измерение роста и его скорости, массы тела
- выявление наличия стигм дисэмбриогенеза (врожденных особенностей челюстно-лицевой области, ушных раковин и т.д.)
- оценка интеллектуального развития
- характеристика полового развития
- отношение длины верхней части тела к длине его нижней части
- отношение размаха рук к длине тела (две последние характеристики отражают пропорциональность телосложения).

Для уточнения диагноза проводятся лабораторные и инструментальные исследования:

- определение кариотипа
- изучение гормонального профиля (инсулиноподобного фактора роста – ИФР-1, СТГ)
- оценка костного возраста
- расчет предполагаемого окончательного роста
- анализ мочи на гомоцистеин
- молекулярно-генетические исследования (таблица 1).

Современные алгоритмы диагностики гипофизарного гигантизма предполагают назначение магнитно-резонансной томографии головного мозга (в том числе с контрастированием); при противопоказаниях (наличие пэйсмекера, металлических имплантатов) – компьютерная томография. По показаниям проводится определение полей зрения (при наличии соответствующих жалоб и/или выявлении МРТ/КТ признаков сдавления хиазмы).

Для подтверждения смешанной природы секретирующей аденомы гипофиза показано исследование уровня пролактина ПрЛ. Исключение гипопитуитаризма требует определения адренокортикотропина – АКТГ, кортизола, тиреотропного гормона – ТТГ и свободного тироксина – Т4,

лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, тестостерона, осмоляльности плазмы и мочи (особенно, в случае макроаденомы).

В таблице 1 представлены принципы диагностики основных заболеваний, вызывающих избыточный рост.

Таблица 1 (приведена по: «Эндокринология. Национальное руководство» / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 1072 с.)

Заболевание	Методы верификации диагноза	Результат
Соматотропиннома гипофиза	Уровень гормона роста на фоне ОГТТ ⁸ , МРТ/КТ гипофиза	Уровень гормона роста на фоне ОГТТ >2 нг/мл, МРТ- или КТ- признаки аденомы гипофиза
Синдром Клайнфелтера	Определение кариотипа	Выявление дополнительной X-хромосомы у мужчин
ХУУ-синдром	Определение кариотипа	Выявление дополнительной Y-хромосомы у мужчин
Гомоцистеминурия	Анализ мочи на гомоцистеин	Повышение уровня гомоцистеина в моче

Дифференциальный диагноз спорадической акромегалии (с единичной опухолью гипофиза) проводится с синдромом МЭН-1, для которого наряду с соматотропиномой характерно наличие гормонально-активных опухолей паращитовидных желез, островков поджелудочной железы, а иногда и опухоли легких.

Лечение гигантизма, обусловленного патологическими причинами, должно быть ориентировано, прежде всего, на недопущение развития акромегалии. Для этого терапия должна быть начата до завершения периода физиологического роста; она проводится в соответствии с Клиническим протоколом: «Акромегалия: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения» (2014).

Целевые ориентиры:

⁸ - оральный (пероральный) глюкозотолерантный тест

1. Нормализация гормональных показателей:
 - СТГ < 2,5 нг/мл – при лечении длительно действующими аналогами соматостатина
 - уровень СТГ/ОГТТ <1 нг/мл – после аденомэктомии
 - нормализация уровня ИФР-1
2. Уменьшение объема опухоли, устранение «масс-эффекта»
3. Контроль системных осложнений и устранение обратимых симптомов заболевания.
4. Минимизация риска преждевременной смерти (что достигается нормализацией гормональных показателей и контролем осложнений акромегалии, прежде всего, в отношении метаболизма глюкозы и изменений со стороны сердечнососудистой системы)

В цели лечения входит терапия сопутствующих заболеваний (кардиологических, полипов толстого кишечника и др.) и метаболических нарушений (углеводного и липидного обмена).

Современный алгоритм лечения акромегалии может быть представлен следующим образом.

В случае выявления у больного микроаденомы гипофиза либо эндоселлярной (находящейся в пределах турецкого седла) макроаденомы, которая подлежит радикальному удалению, рекомендовано первичное хирургическое вмешательство (трансназальная транссфеноидальная аденомэктомия) – при отсутствии противопоказаний для его выполнения со стороны сердечнососудистой и легочной систем и др.

Абсолютным показанием для первичного хирургического вмешательства является также наличие у больного хиазмального синдрома, т.е. признаков компрессии зрительных нервов, что имеет место при выраженном супраселлярном росте аденомы. В данном случае операция ориентирована на сохранение зрения без гарантии радикального удаления аденомы.

В случае проведения операции лицам молодого возраста с исходными высокими уровнями СТГ и ИФР-1, рекомендован послеоперационный

иммуногистохимический анализ удаленной аденомы с целью исследования степени экспрессии маркеров опухолевой прогрессии (в частности, Ki-67) для определения риска рецидива заболевания и необходимости дополнительной терапии.

В случае выявления макроаденомы гипофиза с тем или иным видом экстраселлярного роста (инфра- и особенно выраженным латероселлярным распространением) без угрозы потери зрения, когда шансы радикального удаления опухоли малы, возможно назначение первичной медикаментозной терапии длительно действующими аналогами соматостатина, сроки применения которых определяются чувствительностью (по степени снижения уровней СТГ и ИРФ-1) и переносимостью препаратов. При недостаточной чувствительности, о которой судят не ранее, чем через 6 месяцев, к терапии добавляют агонисты дофамина. Первичная медикаментозная терапия данными препаратами также показана в случае наличия у больного абсолютных либо относительных противопоказаний к операции (выраженных кардиоваскулярных и респираторных изменений, некомпенсированного сахарного диабета и др.).

При сохранении активности заболевания после проведения нейрохирургического вмешательства также показано назначение терапии длительно действующими аналогами соматостатина на длительный срок в комбинации с агонистами дофамина или без них.

Всем больным, получающим терапию длительно действующими аналогами соматостатина необходим контроль состояния желчных протоков и желчного пузыря.

Лучевая терапия⁹ может рассматриваться как дополнительный метод лечения после неудачного нейрохирургического вмешательства (в том числе повторного), недостаточной чувствительности к терапии аналогами

⁹ - Стереотаксическая радиохирургия включает: гамма-нож, киберг-нож и линейный ускоритель с применением высокоэнергетических фотонов (в некоторых клиниках применяют протоновые частицы) Ее главное отличие от фракционной радиотерапии – возможность однократно применения направленного фокусирующего пучка на ограниченную зону, что значительно уменьшает число осложнений и повышает эффективность данного вида лучевой терапии. Сроки наступления ремиссии при проведении стереотаксической радиохирургии – от 2 до 7 лет.

соматостатина и высоком показателе индекса пролиферации Ki-67.

При выявлении послеоперационной и/или постлучевой гипофизарной недостаточности – гипопитуитаризма, требуется назначение гормональной заместительной терапии. В первую очередь, это касается проявлений надпочечниковой недостаточности и несахарного диабета. Перед назначением заместительной терапии половыми гормонами необходимо исключить противопоказания к их применению; пациенты, получающие заместительную терапию препаратами данного класса, также требуют наблюдения ввиду потенциального риска развития онкологических заболеваний молочных желез, матки, предстательной железы.

Назначению терапии при указанных состояниях должно предшествовать оформление разрешения на терапевтическое использование.

Лечение и мониторинг осложнений акромегалии.

Развивающиеся осложнения обусловлены локальными масс-эффектами опухоли гипофиза, совместными влияниями гиперпродукции СТГ и ИРФ-1, а также проявлениями гипофизарной недостаточности.

1. В отличие от инволюции мягкотканых поражений, костные разрастания при достижении ремиссии заболевания остаются практически неизменными. После нормализации уровней СТГ и ИРФ-1 (не ранее, чем через 6 месяцев) нередко требуется проведение дополнительного лечения:

- при выраженной артропатии – физиотерапия, системное и/или внутрисуставное введение противовоспалительных и анальгезирующих средств; в некоторых случаях проводится эндопротезирование тазобедренных и коленных суставов

- при деформациях челюсти – максилло-фасциальные корригирующие хирургические вмешательства

2. При выявлении гипопитуитаризма требуется назначение гормональной заместительной терапии

3. Гиперкальциурия и гиперкальциемия (реже) ввиду нарушения обмена витамина Д. В случае сохранения повышенного содержания кальция в крови и/или моче при достижении ремиссии акромегалии необходимо

исключить наличие первичного гиперпаратиреоза и МЭН-1 синдрома

4. Для исключения *остеопороза* показано проведение рентгеновской костной денситометрии. При его подтверждении и отсутствии положительной динамики на фоне коррекции гипогонадизма или ликвидации гиперпаратиреоза – назначение дополнительной антирезорбтивной терапии

5. Синдром ночного апноэ. Как правило, успешное лечение акромегалии приводит к уменьшению объема мягких тканей верхних дыхательных путей и положительной динамике проявлений данного симптомокомплекса (или их исчезновению). Однако в некоторых случаях симптоматика этот сохраняется и в периоде ремиссии, но выраженность нарушений обычно уменьшается. В связи с этим пациентам показана повторная ночная полисомнография и при подтверждении диагноза – CPAP-терапии

6. Всем пациентам с акромегалией настоятельно рекомендуется проведение активной терапии всех факторов риска развития сердечнососудистой патологии, включая артериальную гипертензию, гиперлипидемию, сахарный диабет. Целевыми уровнями АД являются показатели менее 130/80 мм рт. ст., гликированного гемоглобина - менее 6,5%

7. С целью возможной профилактики развития рака кишечника, всем пациентам рекомендовано проведение колоноскопии при постановке диагноза акромегалии. При выявлении кишечных полипов - их удаление. Повторные колоноскопические исследования показаны пациентам, у которых были выявлены рак или полипы при первичном исследовании, а также при сохранении активности заболевания

8. У всех пациентов, получающих терапию длительно действующими аналогами соматостатина, необходим контроль гликемии. При возникновении нарушений углеводного обмена – попытка снижения дозы препарата и/или назначение корректной сахароснижающей терапии.

При наличии у спортсменов признаков прогрессирования опухолевого роста – временный недопуск на период предоперационного дообследования.

Вопрос о возможности дальнейших занятий спортом и сроках возобновления тренировочной и соревновательной деятельности после хирургического или лучевого лечения решается коллегиально, в зависимости от течения послеоперационного периода доминирующей симптоматики органных осложнений, а также выраженности динамики лабораторных показателей – эндокринологом, травматологом, невропатологом, офтальмологом, кардиологом, пульмонологом, врачом по спортивной медицине. Возможен УСЛОВНЫЙ ДОПУСК.

При прогрессирующем течении осложнений акромегалии, не связанных с оперативным и лучевым лечением (костных разрастаний, артропатий, гипопизарной недостаточности, артериальной гипертензии, диабета и др.) – АБСОЛЮТНЫЙ НЕДОПУСК!!!

При отсутствии осложнений со стороны внутренних органов и опорно-двигательного аппарата, а также тяжелой сопутствующей патологии, как при проведении медикаментозной терапии, так и без нее, – УСЛОВНЫЙ ДОПУСК под текущим контролем уровня СТГ (не реже 1 раза в 3 месяца).

1.4. Синдром низкорослости

Данный раздел написан с учетом Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению идиопатической низкорослости у детей и подростков (2013).

Низкорослость – актуальная медицинская проблема, одним из следствий которой является нарушение социальной адаптации значительной группы населения. По результатам масштабных антропометрических исследований, частота встречаемости задержки роста различного генеза в детской популяции составляет 2-3 %.

В настоящее время выделяют идиопатическую задержку роста (код по МКБ-10 – E.34.3) и низкорослость, обусловленную патологическими причинами. Иными словами: идиопатическая задержка роста – это низкорослость с ростом ниже 3-й перцентили для пола и возраста (рост менее

–2 стандартных отклонений, SDS¹⁰), при которой исключены известные причины.

Таким образом, в качестве диагностических критериев идиопатической низкорослости можно рассматривать:

- Нормальные длину и вес при рождении
- Отсутствие диспропорционального телосложения
- Отсутствие хронических системных заболеваний (со стороны сердца, почек и др.)
- Отсутствие психоэмоциональных (стрессорных) факторов
- Отсутствие алиментарных факторов
- Отсутствие других эндокринопатий.

По современной классификации, принятой Европейским Обществом педиатров-эндокринологов (ESPE) в 2007 году и одобренной к применению Международным консенсусом 2008 года, выделяют две формы идиопатической низкорослости – семейную и несемейную.

После 13-14 лет обе формы подразделяют на низкорослость с задержкой пубертата и без нее. Задержка пубертата ставится: у девочек в 13 лет – при отсутствии увеличения молочных желез, у мальчиков в 14 лет – при объеме яичек меньше 4 мл. Несемейную низкорослость с задержкой пубертата также называют конституциональной задержкой роста и пубертата.

Следовательно, идиопатическая низкорослость делится на:

- а) Семейная низкорослость
 - с задержкой пубертата

¹⁰ SDS (Standard Deviation Score, коэффициент стандартного отклонения) – интегральный показатель, применяемый для оценки соответствия индивидуального роста ребенка референсным для соответствующего возраста и пола данным. SDS показывает, сколько стандартных (сигмальных) отклонений составляет разница между средним арифметическим и измеренным значениями.

Расчет SDS производится по формуле:

$$SDS_{\text{роста}} = (x - X) / SD,$$

где x – рост ребенка, X – средний рост для данного хронологического возраста и пола, SD – стандартное отклонение роста для данного хронологического возраста и пола

SDS = –2 соответствует 3-ей перцентили,

SDS = 0 соответствует 50-ой перцентили,

SDS = +2 соответствует 97-ей перцентили

- без задержки пубертата

б) Несемейная низкорослость

- с задержкой пубертата (конституциональная задержка роста и пубертата)
- без задержки пубертата.

В качестве отличительного критерия используют рост родителей. Для этого рассчитывается целевой (генетический) рост по формуле Tanner:

$$\frac{\text{Рост отца} + \text{рост матери} \pm 13 \text{ см}}{2}$$

Границы целевого роста ± 10 см.

При семейной форме ребенок низкорослый по сравнению с общей популяцией, но в то же время остается в пределах целевого роста для семьи. При несемейной форме ребенок низкорослый как для общей популяции, так и для своей семьи.

Семейную низкорослость можно поставить даже при соответствии роста ребенка целевому росту, при наличии других низкорослых родственников (один родитель, бабушки, дедушки). Низкорослыми в данном случае считаются мужчины менее 165см, женщины менее 154 см.

В некоторых видах спорта подобные антропометрические характеристики (низкий рост, пропорциональное телосложение) могут давать определенные преимущества.

Как уже было отмечено, низкорослость может индуцироваться различными заболеваниями, сопровождающимися нарушениями синтеза, секреции, регуляции или биологического эффекта гормона роста; также она может быть проявлением многочисленных генетических синдромов (около 2 тысяч нозологий), врожденных пороков развития, хронических и системных болезней.

Классификация неидиопатической задержки роста

1. Первичные нарушения роста

1.1. Скелетные дисплазии

1.2. Хромосомные нарушения, сочетающиеся с низкорослостью

- 1.3. Внутриутробная задержка роста
- 2. Вторичные нарушения роста
 - 2.1. Хронические заболевания специфических систем
 - 2.1.1 . Сердечно-сосудистой
 - 2.1.2 . Легочной
 - 2.1.3. Почек
 - 2.1.4. Желудочно-кишечного тракта
 - 2.1.5 Центральной нервной
 - 2.2. Эндокринные заболевания:
 - 2.2.1. Гипотиреоз
 - 2.2.2. Гиперкортицизм
 - 2.2.3. Синдром Мориака
 - 2.2.4. Псевдогипопаратиреоз
 - 2.2.5. Витамин Д-резистентный рахит
 - 2.3. Голодание
 - 2.4. Ятрогенные нарушения
 - 2.5. Психосоциальный нанизм
- 3. Конституциональная задержка роста и пубертата
- 4. Семейная низкорослость
- 5. Дефицит гормона роста

Врожденные формы

- 5.1. Наследственный дефицит
 - 5.1.1. Изолированная недостаточность гормона роста (ИНГР)
 - А. Дефект гена гормона роста (ГР)
 - изолированная недостаточность ГР тип 1 А
 - изолированная недостаточность ГР тип 1 Б
 - изолированная недостаточность ГР тип 2
 - изолированная недостаточность ГР тип 3
 - Б. Дефект рецептора к релизинг-фактору гормона роста – соматолиберину (ГР-РГ)
 - В. Другие формы (дефект гена ГР-РГ?)

5.1.2 . Множественная недостаточность гормонов аденогипофиза

А. Дефект гена Pit-1

Б. Дефект гена Prop-1

В. Другие формы

5.1.3 . Наследственный пангипопитуитаризм

5.2. Врожденные пороки развития ЦНС

- септо-оптическая дисплазия
- синдром пустого турецкого седла
- дисплазия гипофиза
- арахноидальная киста
- гидроцефалия

5.3. Идиопатический дефицит ГР

5.4. Периферическая нечувствительность к ГР

- дефект рецептора ГР (синдром Ларона)
- биологически неактивный ГР

5.5. Пострецепторная нечувствительность к ГР

- резистентность к инсулиноподобному фактору роста (ИФР-1). Карликовость пигмеев
- дефицит ИФР-1.

Приобретенные формы

5.6. Опухоли гипоталамо-гипофизарной системы

- краниофарингиома
- герминома
- аденома гипофиза
- гамартома

5.7. Опухоли других отделов мозга

- астроцитомы
- эпендимомы
- глиомы
- медуллобластомы

5.8. Результат лучевой терапии

5.9. Другие причины

- травмы черепа
- сосудистая патология
- нейроинфекции
- инфильтративные болезни
- гидроцефалия.

Скелетные дисплазии представлены гетерогенной группой заболеваний, которые имеют наследственную предрасположенность и характеризуются выраженными дефектами развития хрящевой и/или костной ткани с формированием диспропорциональной низкорослости и изменением размера и/или формы различных частей скелета, что делает проблематичной физическую активность. Частота встречаемости скелетных дисплазий 30–45 случаев на 100 000 новорожденных. Известно более 100 форм заболевания. Для большей части дисплазий основными средствами диагностики остаются клинические и рентгенологические методы исследования. В зависимости от характера нарушений пропорции тела ребенка выделяют скелетные дисплазии с укорочением конечностей – а- и гипохондроплазия, а также с укорочением туловища – спондилоэпифизарная и спондилококостальная дисплазии. В отдельную группу включают мукополисахаридозы с задержкой роста – типы 1-2, 4 и 6 или синдромы Гурлера, Хантера, Моркио и Марото-Лами, соответственно.

К наиболее частым хромосомным аномалиям, сопровождающимся задержкой роста относятся синдромы Дауна, Шерешевского-Тернера, делеции длинного плеча 18-й хромосомы.

При внутриутробной задержке развития (ВЗР) рост и масса ребенка при рождении отстают от нормальных показателей для соответствующего гестационного возраста более чем на 2 стандартных отклонения. ВЗР может быть самостоятельным заболеванием или составляющей одного из наследственных синдромов. Причины ВЗР:

- Многоплодная беременность

- Конституция матери
- Нарушение питания матери (недоедание)
- Экстрагенитальные заболевания матери (артериальная гипертензия, сахарный диабет)
- Вредные факторы воздействия (курение, алкоголизм, интоксикация)
- Плацентарные пороки
- Генетические пороки плода: хромосомные болезни и синдромы, связанные с первичной недостаточностью роста (Рассела-Сильвера, Секкеля, Нунан, прогерии Гетчинсона-Джильфорда, Коккейна, Прадера-Вилли, Блума, Рубинштейна-Тейби).

По данным ретроспективных исследований, средний конечный рост при ВЗР составил для представителей мужского пола $161,9 \pm 8,0$ см, а женского – $147,68 \pm 7,2$ см. За исключением казуистических случаев генетических пороков, пациенты с ВЗР могут быть физически активными.

Эндокринной патологией, которая наиболее часто сопровождается замедлением скорости роста, является снижение функции щитовидной железы. Тиреоидные гормоны оказывают непосредственное влияние на гипертрофическую зону эпифизарной ростовой пластинки и активно участвуют в регуляции секреции СТГ. Врожденный гипотиреоз как причина низкорослости у детей, благодаря проводимому скринингу и своевременно начатому адекватному лечению, встречается редко. Основной причиной задержки роста в детском возрасте может являться длительно не диагностированный приобретенный гипотиреоз (например, при аутоиммунном тиреоидите). Кроме замедления скорости роста у больных отмечается повышенная утомляемость, слабость, ухудшение памяти, сниженная толерантность к холоду, избыточная масса тела или ожирение, удлинение сухожильных рефлексов, брадикардия, запоры, задержка полового развития и костного возраста. Достаточно редким вариантом нарушения полового созревания при первичном декомпенсированном гипотиреозе является его сочетание с преждевременным половым развитием вследствие перекрестной стимуляции тиреотропного и фолликулостимулирующего

гормонов. Степень выраженности отставания роста больного от его генетического ростового коридора зависит от длительности сниженной функции щитовидной железы до начала лечения.

Учитывая, что гипотиреоз приводит к уменьшению спонтанной и стимулированной секреции ГР, необходимо включать в комплекс обследования детей с низкорослостью обязательное определение уровней тиреоидных гормонов (ТТГ, Т4 свободного, титра антител к микросомальной фракции тиреоидной пероксидазы).

Длительное воздействие избытка глюкокортикостероидов (ГКС) любого генеза (гиперсекреция АКТГ, опухоль надпочечника, стероидная терапия), т.е. синдром Кушинга, оказывает тормозящее влияние на скорость роста ребенка. Замедление роста может быть первым и единственным симптомом гиперкортицизма. Поскольку глюкокортикоиды оказывают прямое влияние на эпифиз кости, то секреция ГР обычно не нарушена, а концентрации ИФР-1 и связывающего его белка (ИФРСБ-3) не изменены. Это подтверждает положение, что терапия СТГ не может полностью преодолеть тормозящие эффекты избытка кортикоидов; нередко прекращение длительного токсического влияния стероидов на эпифизы препятствует достижению больными их генетически детерминированного роста. Типичными проявлениями гиперкортицизма у детей являются ожирение с преимущественным отложением жира на туловище, лунообразное лицо, матронизм, стрии, мышечная слабость, артериальная гипертензия и остеопороз.

К патогенетическим механизмам, лежащим в основе задержки роста ребенка при хронических соматических заболеваниях, относятся тканевая гипоксия, недостаточное потребление питательных веществ и калорий, снижение синтеза ИФР-1 и ИФРСБ-3, нарушение периферической чувствительности к ГР и ростовым факторам. Заболевания сердечно-сосудистой системы, врожденные пороки сердца и заболевания, сопровождающиеся сердечной недостаточностью, приводят к низкорослости. Врожденная патология сердца у многих больных сочетается с

множественными стигмами дисморфогенеза и внутриутробной задержкой роста. Постнатальная скорость роста больного зависит от тяжести и продолжительности сердечной недостаточности, степени нарушений оксигенации, легочной гипертензии, адекватности проводимого лечения.

Врожденный дефицит ГР (изолированный или множественный) диагностируется примерно у 1 % детей, имеющих дефицит роста. В 30 % случаях врожденная недостаточность соматотропина представлена наследственными генетически обусловленными формами; у 70 % детей с дефицитом ГР установить причину заболевания не удастся, это так называемые идиопатические формы недостаточности. Серьезные трудности при лечении возникают в тех случаях, когда в организме начинают продуцироваться антитела к экзогенному, т.е. вводимому извне СТГ.

Дефект гена ГР развивается вследствие различных мутаций и делеций и приводит к изолированной недостаточности ГР.

При дефиците PIT-1, специфического гипофизарного транскрипторного фактора-1, обеспечивающего транскрипцию гена, ответственного за синтез трех гипофизарных гормонов, а именно: ГР, пролактина и ТТГ, развивается множественная недостаточность гормонов аденогипофиза.

Дефект гена Prop-1 (активатор транскрипции) – одна из самых частых причин недостаточности ГР в сочетании с дефицитом всех тропных гормонов гипофиза – пролактина, ТТГ, АКТГ, гонадотропинов, а также антидиуретического гормона.

При идиопатическом дефиците ГР (ИДГР) недостаточность последнего может быть изолированной, либо сочетаться с дефицитом других гипофизарных гормонов. От 40 до 77 % больных с ИДГР имеют гипоталамическую форму недостаточности. Не исключено, что в ряде случаев дефицит ГР может быть обусловлен и дисфункцией вышележащих отделов ЦНС, но в настоящий момент провести топическую верификацию такого процесса невозможно. ИДГР является этиологически разнородной группой заболеваний, связанных, чаще всего, с перинатальным повреждением гипоталамо-гипофизарной области. К факторам риска родовой травмы у таких

детей относятся относительно высокая частота ножного или ягодичного предлежания в родах, более низкий рост матери. Диагноз полного ИДГР выставляется на основании следующих критериев:

- отставание в росте не менее –2 стандартных отклонения
- скорость роста после 2-летнего возраста ребенка должна быть менее – 1,0 стандартного отклонения для хронологического возраста (т. е. не и более 5 см/год)
- уровень ГР в сыворотке крови меньше 5 нг/мл после минимум 2 стимуляционных тестов
- определение низкой спонтанной секреции ГР в течение ночи (25 % детей имеют низкий уровень).

Клиника приобретенной недостаточности СТГ аналогична таковой у детей с врожденными формами заболевания, однако для нее характерны некоторые особенности, в частности, отсутствуют признаки, обусловленные перинатальным дефицитом ГР (недоразвитие костей лицевого скелета, акромикрия, микрогенитализм); нет гипогликемических реакций. Характерно острое начало заболевания, т. е. резкой задержки роста, при отсутствии каких-либо прогрессирующих отклонений роста от перцентильной кривой с рождения. При развитии недостаточности ГР после завершения пубертатного скачка роста низкорослость отсутствует, клиническая симптоматика обусловлена метаболическими нарушениями, такими, как ожирение, уменьшение мышечной массы, снижение минеральной плотности костной ткани и замедление остеоформирования, инсулинорезистентность.

Одной из основных причин приобретенного дефицита ГР в детском возрасте является краниофарингиома – доброкачественная опухоль с возможной локальной инвазивностью. Чаще диагностируется в возрасте 5–10 лет. В 30–40 % случаев опухоль имеет гипофизарное происхождение, в 60–70 % – супраселлярное; размеры объемного образования варьируются от 0,5 см до 10 см. Характерными клиническими проявлениями являются:

- частые головные боли
- замедление роста с задержкой полового развития

- сужение полей зрения (без падения остроты зрения), атрофия зрительного нерва
- отсутствие повышения внутричерепного давления
- наличие кальцинатов.

Первоочередным диагностическим мероприятием при подозрении на приобретенный дефицит СТГ вследствие объемного образования гипоталамо-гипофизарной области является выполнение КТ/МРТ головного мозга, не ожидая получения результатов гормонального исследования.

Алгоритм верификации и курации пациентов при дефиците ГР

1-я ступень - определение риска дефицита ГР/ИФР-1 и ИФРСБ-3

- Факторы риска:

- анамнестические указания на опухоль, краниальные воздействия или другие органические поражения гипофиза
- МРТ-признаки поражения гипофиза

- Клиническое обследование (антропометрия):

- выраженная низкорослость (рост – менее 3 стандартных отклонений)
- выраженное снижение скорости роста (более –2 стандартных отклонений) на протяжении 12 месяцев
- рост ниже 2 стандартных отклонений и скорость роста менее 1 стандартного отклонения на протяжении 12 месяцев
- рост ниже 1,5 стандартных отклонений и скорость роста менее 1,5 стандартного отклонения на протяжении 2 лет

2-я ступень – скрининг дефицита ГР/ИФР-1 и ИФРСБ-3

- Инструментальные и лабораторные исследования:

- R-грамма левой кисти и лучезапястного сустава
- КТ/МРТ головного мозга
- оценка тиреоидной функции (ТТГ, Т4 свободный)
- кортизол, АКТГ
- определение кариотипа (у девочек).

- Определение ИФР-1 и ИФРСБ-3:

- ИФР-1¹¹/ИФРСБЗ < –1 стандартного отклонения, рекомендуется клиническое наблюдение
- ИФР-1/ИФРСБЗ < –2 стандартных отклонения – переход на ступень 4 (обследование гипофиза). Если на КТ/МРТ головного мозга (2 ступень) выявлена патология, то проведение ГР-стимуляционных тестов (ступень 3) является факультативным; при отсутствии КТ/МРТ-признаков патологии головного мозга – обязательный переход на ступень 3

3-я ступень – определение секреции ГР:

- однократное измерение базального уровня ГР в сыворотке крови не имеет диагностического значения
- обязательным является проведение 2 из следующих стимуляционных тестов^{12,13,14} (с клофелином, аргинином, инсулином, глюкагоном, леводопой)
- диагностический уровень пика ГР в крови составляет менее 10 нг/мл, тотальный дефицит ГР – до 7 нг/мл, частичный дефицит – 7–10 нг/мл
- если ГР в 2 тестах <10 нг/мл – переход к ступени 5 (лечение)
- при наличии нормального выброса хотя бы в одном из тестов констатируется конституциональная низкорослость; при получении в первой пробе пика выброса ГР >10 нг/мл вторая проба не проводится, и диагноз СТГ-дефицита исключается

¹¹ - Определение уровня ИФР-1 является важным параметром в оценке любого ребенка с низкорослостью. Однако уровень показателя зависит от возраста, пола, питания ребенка, тиреоидного статуса, наличия пубертата, эндокринных (сахарный диабет) и соматических заболеваний (патология печени и почек).

Содержание ИФР-1 снижен у 25-50 % детей с идиопатической низкорослостью, что является показанием к проведению теста на генерацию.

Тест на генерацию ИФР-1 проводится только при сниженном (< -2 SDS) уровне ИФР-1, если при этом выброс СТГ при стимуляции выше 10 нг/мл. При нормальном или повышенном уровне ИФР-1 тест на генерацию не проводят

¹² - Стимуляционные тесты – это «золотой стандарт» для исключения СТГ-дефицита

¹³ - При наличии гипотиреоза необходим предварительный курс препаратами гормонов щитовидной железы в течение 3-4 недель

¹⁴ - У детей с задержкой пубертата необходим “прайминг” (предварительный курс половых стероидов) для имитирования секреции СТГ в период пубертата и снижения ложноотрицательных результатов

(данные численные значения и их интерпретация соответствуют приведенным в Российском консенсусе 2005 г.)

4-я ступень – обследование гипофиза:

- МРТ
- при необходимости тесты исследования гипоталамо-гипофизарной системы

5-я ступень – лечение дефицита ГР.

Ростстимулирующая терапия соматотропным гормоном при идиопатической низкорослости

Лечение гормоном роста рекомендовано у детей, рост которых ниже – 2,25 SDS (ниже 1 перцентиля).

Оптимальный возраст для начала терапии – не менее 5 лет до раннего пубертата.

При начавшемся пубертате можно рассмотреть вопрос о применении аналогов гонадотропин-рилизинг гормона (для торможения пубертата) в сочетании с терапией соматотропином.

Сниженный (или нормальный) уровень ИРФ-1 не является ни показанием, ни противопоказанием к терапии СТГ при идиопатической низкорослости.

При принятии решения о начале терапии, необходимо учитывать психологический критерий. Терапия не рекомендуется ребенку, который не беспокоится по поводу своего роста. Данный аспект весьма важен при занятиях спортом.

Доза гормона роста

Предполагается, что у большинства детей с идиопатической низкорослостью снижена чувствительность к собственному СТГ, и ее можно преодолеть добавлением экзогенного ГР в заместительных дозах.

Рекомендуемая доза для лечения идиопатической низкорослости – 0,05 мг/кг/сут.

Большие дозы (0,07 мг/кг/сут и выше) приводят к быстрому прогрессированию костного созревания и сводят на нет эффективность терапии.

Ответ детей с идиопатической низкорослостью на гормон роста очень сходен с ответом при синдроме Шерешевского-Тернера или внутриутробной задержке роста.

Прибавка к конечному росту составляет в среднем + 7-8 см (на дозе 0,05 мг/кг/сут) и + 3-4 см (на дозе 0,033 мг/кг/сут).

Критерии эффективности терапии

Наилучшим критерием эффективности терапии является изменение SDS роста (Δ SDS роста); оценивается также изменение скорости роста (в см/год и SDS). Абсолютную прибавку роста (в см) как критерий не учитывают, так как она зависит, прежде всего, от возраста.

Терапию считают эффективной при:

- Δ SDS роста $> 0,3-0,5$ через год терапии
- увеличении скорости роста более, чем на 3 см/год
- SDS скорости роста $> +1$.

Занятия спортом показаны лишь пациентам с идиопатической низкорослостью (как семейной, так и несемейной; как с задержкой пубертата, так и без нее), не связанной с патогенетически значимыми причинными факторами (генетически детерминированными синдромами, системными заболеваниями, эндокринопатиями), при условии пропорционального телосложения. При диспропорциональном телосложении и полиорганной симптоматике занятия спортом для пациентов с дефицитом роста **ПРОТИВОПОКАЗАНЫ!**

При задержке роста, обусловленной развившимся в детском возрасте гипотиреозом, интенсивные физические нагрузки допустимы лишь в случае устойчивой компенсации гормонального фона.

Предпочтительными видами спорта для страдающих идиопатической задержкой роста являются спортивная гимнастика, акробатика, прыжки на

батуте, спортивные единоборства и тяжелая атлетика (легкие весовые категории).

При проведении лечения соматотропином и/или гонадотропин-рилизинг фактором необходимо своевременное оформление разрешения на терапевтическое использование!

Пациентам должна быть предоставлена возможность на проведение мониторинга, построенного с учетом действующих клинических рекомендаций по диагностике идиопатической задержки роста.

1.5. Гиперкортицизм

При написании раздела использованы подходы, изложенные в Клинических рекомендациях «Болезнь Иценко-Кушинга¹⁵», 2016.

По механизму формирования избыточных уровней кортизола выделяют экзо¹⁶- и эндогенную формы гиперкортицизм: экзогенный – симптомокомплекс, развивающийся вследствие приема супрафизиологических доз глюкокортикоидных препаратов; эндогенный – симптоматика, отражающая избыточную секрецию кортизола опухолью надпочечника или за счет вторичной стимуляции данной гормонпродуцирующего органа адренокортикотропином вследствие опухоли гипофиза или АКТГ-секретирующей опухоли иной локализации.

Наиболее частой причиной эндогенного гиперкортицизма (ЭГ) является доброкачественная АКТГ-секретирующая микроаденома гипофиза (кортикотропинома), нарушающая циркадные ритмы секреции АКТГ, которое

¹⁵ - Наряду с болезнью Иценко-Кушинга (E24.0) в МКБ-10 выделяется также одноименный синдром (E24) и его варианты – медикаментозный (E24.2), индуцированный алкоголем (E24.4), неуточненный (E24.9) и другие. Болезнь Иценко-Кушинга – тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией адренокортикотропина опухолью гипофиза; увеличение секреции последнего приводит, в свою очередь, к стойкому повышению выработки кортизола корой надпочечников и развитию симптомокомплекса эндогенного гиперкортицизма. Термин «Синдром Иценко-Кушинга» в русскоязычной литературе используется для обозначения доброкачественной опухоли надпочечника, секретирующей кортизол, а в англоязычной – для объединения всех проявлений гиперкортицизма.

¹⁶ - Вероятность развития экзогенного (ятрогенного) гиперкортицизма в контингенте спортсменов не высока, т.к. длительное применение глюкокортикоидов в высоких дозировках обычно назначают для купирования тяжелых заболеваний воспалительного генеза или с целью иммуносупрессии (в том числе при трансплантации, системной красной волчанке, ревматоидном артрите, бронхиальной астме), т.е. при патологических состояниях, которые, как правило, исключают возможность интенсивных и продолжительных нагрузок, свойственных спорту. В общей популяции частота лечения препаратами данной группы составляет 2-3%.

выражается в повышении амплитуды и длительности пиков секреции гормона; при этом гиперпродукция АКТГ не подавляется избыточным содержанием глюкокортикоидов, что при продолжающейся стимуляции надпочечников вызывает диффузную гиперплазию их коры и, соответственно, повышение уровня кортизола крови. Подобный механизм патогенеза отмечается в 80-85% случаев.

В 10-15% случаев ЭГ развивается вследствие первичной патологии надпочечников, а в 5-10% – избыточные количества АКТГ продуцируются карциноидными внегипофизарными опухолями (медуллярный рак щитовидной железы, яичников, тестикул, простаты, мочевого пузыря, рак клеток островков Лангерганса и др.).

В целом распространенность ЭГ может превышать 40 случаев на 1 млн. населения, однако он более вероятен в группах потенциального риска. Так среди молодых пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией ЭГ верифицируется у 9% выборки, при идиопатическом остеопорозе – у 5%, а среди больных сахарным диабетом 2 типа и/или ожирением распространенность гиперкортицизма без специфических клинических признаков достигает 3%.

Для ранней диагностики ЭГ целесообразно проводить скрининг среди пациентов с высоким риском данной патологии. Обследование для исключения ЭГ рекомендовано в следующих когортах пациентов:

1. Молодые люди с необычными для их возраста проявлениями (например, остеопороз с низкотравматическими переломами, сахарный диабет и ожирение, артериальная гипертензия, аменорея у женщин и снижение полового влечения у мужчин, быстрая прибавка массы тела в сочетании с выраженной общей и мышечной слабостью)
2. Пациенты с характерными изменениями внешности и множеством разнообразных клинических проявлений гиперкортицизма
3. Дети, у которых отмечается задержка роста в сочетании с увеличением массы тела;

4. Пациенты со случайно выявленным новообразованием надпочечника;

5. Пациенты любого возраста с плохо контролируемым сахарным диабетом и/или гипертензией в сочетании с ожирением или быстрой прибавкой массы тела; пациенты с переломами тел позвонков, особенно множественными.

Диагностика ЭГ носит этапный характер и проводится после исключения возможности экзогенного гиперкортицизма вследствие применения глюкокортикостероидов:

- Первый этап диагностического поиска (скрининг) – методы, позволяющие получить лабораторное подтверждение эндогенной гиперпродукции кортизола: исследование кортизола в суточной моче и в слюны в полночь (если данные тесты не дополняют друг друга, то проводятся двукратно), малый ночной дексаметазоновый тест (1 мг), малая расширенная 48-часовая проба с дексаметазоном (0,5 мг/6 часов в течение 2 суток)

- Второй этап диагностического поиска – дифференциальная диагностика АКТГ-зависимого и АКТГ-независимого ЭГ (определение базального уровня АКТГ в сыворотке крови), а также АКТГ-эктопированного синдрома (выявление гипокалиемии, большая дексаметазоновая проба – 2 мг/6 часов в течение 2 суток, тест с кортикотропин-рилизинг фактором – 100 мкг, определение АКТГ в крови из нижнего каменистого синуса; вспомогательный метод – МРТ гипофиза с контрастированием гадолинием)

- Третий этап диагностического поиска – патоморфологическое исследование операционного материала, генетическое исследование (селективно).

Общие подходы к лечению

Цели:

- Обратное развитие клинических симптомов;
- Нормализация уровня кортизола и его циркадного ритма;
- Удаление новообразования, уменьшение объема опухоли и/или стабилизация роста;

- Сохранение гормональной функции гипофиза при минимальном риске рецидива.

Виды:

- Консервативное (медикаментозное) – при неэффективности или невозможности оперативных вмешательств (мультилигандные аналоги соматостатина)

- Хирургическое – *эндоскопическая трансназальная аденомэктомия* (при неэффективности первого нейрохирургического вмешательства повторная операция показана не ранее, чем через 6 месяцев).

Критерий эффективности оперативного лечения: уровень кортизола крови 50 нмоль/л и менее после операции свидетельствует о стойкой ремиссии и низком риске рецидива (не более 10% за 10 лет). Надо отметить, что поскольку экзогенные глюкокортикоиды могут подавлять собственную секрецию кортизола и маскировать активность заболевания, то оценивать ремиссию болезни лучше на отмене терапии.

В отдельных случаях может быть проведена двухсторонняя адреналэктомия (преимущественно эндоскопическим доступом). К ним относят неэффективность проведенного ранее комплексного лечения или невозможность его проведения, а также в для спасения жизни пациента при крайне тяжелом течении гиперкортицизма – уровень кортизола в суточной моче более чем в 10 раз выше верхней границы референсных значений, наличие жизнеугрожающих осложнений. Рецидивы при проведении данного типа хирургического вмешательства возникают менее чем у 2% оперированных больных, а надпочечниковая недостаточность – у 9.

Отсроченная смертность (по данным обобщенной статистики) составляет 46% в течение первого года после операции с медианой возраста летального исхода 62 года для опухолей гипофиза и 53 года для АКГГ-эктопированного синдрома.

Реабилитационный период

В целом восстановление после операций занимает от 3 до 12 месяцев; в первые 3 месяца пациенту запрещаются интенсивные физические нагрузки, способные привести к повышению внутричерепного давления.

В течение 2 недель после оперативного лечения наблюдение за пациентом осуществляется ежедневно, затем каждые 3 месяца в течение первого года после операции, далее – 1 раз в год; после лучевого лечения – через 3 и 6 месяцев после курса, далее – 1 раз в год.

Указания по физической активности

Поскольку при эндогенном гиперкортицизме ключевым вопросом является необходимость максимально раннего выявления лабораторных маркеров патологии, вызывающей повышение продукции кортизола тканями организма, то контингент спортсменов можно рассматривать как выборку с высокой вероятностью своевременной диагностики.

Это обусловлено тем фактом, что в силу обязательности проведения периодической оценки здоровья лицам, проходящим спортивную подготовку, начиная с ее третьего (тренировочного) этапа, гарантировано исследование гормонального фона (в том числе базального уровня кортизола), в соответствии с перечнем обязательных лабораторных тестов, включенных в программу УМО.

При выявлении изменений уровня секреции и экскреции кортизола, не вписывающихся в рамки адаптационной реакции, показан временный НЕДОПУСК на период дообследования, даже при условии отсутствия клинической симптоматики. После установления полного клинического диагноза с указанием локализации опухолевого поражения определяется тактика лечения, преимущественно малоинвазивного хирургического с

эндоскопическим (эндоназальным) доступом. В послеоперационный период показано резкое ограничение физической активности с полным исключением нагрузок со статическим компонентом на срок не менее 3 месяцев. Решение вопроса о возможности расширения двигательного режима осуществляется на основании данных лабораторного обследования через 3 и 6 месяцев после операции для определения факта наступления ремиссии и решения вопроса о необходимости заместительной терапии (в случае развития недостаточности тех или иных гормонов). В случае благоприятного течения послеоперационного периода, о котором судят по отсутствию рецидива и негативных последствий лечения, а также заместительной терапии или использование с этой целью исключительно тиреоидных гормонов, по истечению 12 месяцев с момента операции может быть проведен расширенный консилиум. Целью последнего является решение вопроса о возможном УСЛОВНОМ ДОПУСКЕ с клинико-инструментальным и лабораторным контролем по индивидуальной программе (объем/периодичность).

При невозможности проведения хирургического вмешательства допуск к занятиям спортом и физической культурой ЗАПРЕЩЕН!

При экзогенном гиперкортицизме, возникшем вследствие длительного лечения тяжелой патологии глюкокортикоидами в высоких дозах, допуск к занятиям спортом ПРОТИВОПОКАЗАН! Характер физической активности определяется тяжестью клинического течения основного заболевания, наличием его осложнений и выраженности побочных эффектов терапии; вопрос об используемых средствах воздействия – лечебная или адаптивная физическая культура, об интенсивности и продолжительности занятий решается в индивидуальном порядке путем принятия коллегиального решения – эндокринологом, врачом по спортивной медицине и профильными специалистами в зависимости от нозологической принадлежности заболевания.

Справочная информация

Характеристика нозологий, обуславливающих эндогенный гиперкортицизм

Доброкачественная адренокортикальная аденома – обычно инкапсулирована, размер опухоли – менее 4 см в диаметре, чаще секретирует только глюкокортикоиды.

Лечение хирургическое – односторонняя адреналэктомия, которую обычно выполняют лапароскопически. В послеоперационном периоде может развиваться надпочечниковая недостаточность, рассматриваемая как следствие атрофии неудаленного надпочечника из-за подавленной секреции АКТГ на фоне гиперпродукции кортизола аденомой; длительность заместительной терапии глюкокортикоидами может составлять 2 года.

Прогноз после операции благоприятный, вероятность рецидива низкая.

Адренокортикальная карцинома – злокачественное поражение, чаще значительных размеров – более 6 см в диаметре, хотя встречаются образования меньшего размера; нередко на момент выявления опухоли возникает ее локальная инвазия, возможны метастазы. Обычно карцинома продуцирует несколько гормонов; наиболее типичная комбинация – кортизол и андрогены (предшественники), реже – кортизол и минералокортикоиды или эстрогены.

Приоритетным методом лечения является хирургическое удаление опухоли. После операции может понадобиться заместительная терапия. В случае неполного удаления опухоли и/или метастазов назначают препараты, подавляющие секрецию глюкокортикоидов (метирапон, кетоконазол и др.).

Прогноз неблагоприятный: 5-летняя выживаемость после операции составляет 22%, а медиана выживаемости – 14 мес.

Синдром Иценко – Кушинга, вызванный эктопическим синтезом АКТГ (эктопический АКТГ-синдром)

Эктопический АКТГ-синдром вызывается в 50% случаев злокачественной мелкоклеточной опухоли легкого; он также может быть и

проявлением нейроэндокринных опухолей, которые локализованы в тимусе (15%), поджелудочной железе (10%) или бронхе (10%).

Отличительные особенности эктопического АКТГ-синдрома:

- Очень высокий уровень кортизола
- Преобладание клинических проявления артериальной гипертензии, гипокалиемии и метаболического алкалоза, что обусловлено стимуляцией минералокортикоидных рецепторов кортизолом
 - Отсутствие абдоминального ожирения; при быстром прогрессировании опухоли - кахексия
 - Наличие многообразной симптоматики гиперкортизолизма (нарушение толерантности к глюкозе, склонность к инфекциям, медленное заживление ран, психические нарушения)
 - Возможность выраженной гиперпигментации вследствие гиперпродукции проопиомеланокортина, обладающего биологической активностью меланоцит-стимулирующего гормона
- Вероятность крайне резкого повышения уровня АКТГ (обычно более 100 пг/мл)
- В 90% случаев в большом дексаметазоновом тесте (2 мг 4 р./сут) содержание кортизола не снижается более чем на 50% от базального уровня, т.к. в опухоли нарушен механизм саморегуляции секреции АКТГ
- В случае нейроэндокринной опухоли клиническая картина и результаты диагностических тестов могут быть неотличимы от таковых при болезни Иценко – Кушинга (гиперпродукции АКТГ гипофизом), что требует для дифференциальной диагностики проведения селективного забора крови на АКТГ, оттекающей от гипофиза
- У некоторых больных, несмотря на выраженную клиническую картину гиперкортизолизма, опухоль может быть очень небольших размеров (несколько миллиметров в диаметре), что делает невозможной ее локализацию. В этом случае назначают консервативное лечение гиперкортизолизма, а при очень выраженной клинической картине проводят двустороннюю адреналэктомию. После устранения симптомов

гиперкортизолизма у больного регулярно исследуют потенциально наиболее вероятные зоны локализации опухоли до тех пор, пока она не станет очевидной — тогда ее удаляют.

Лечение заключается в удалении АКТГ-продуцирующей опухоли, где это возможно. В противном случае назначаются препараты, блокирующие продукцию глюкокортикоидов (кетоконазол). Если удалить опухоль по тем или иным причинам невозможно, а общее тяжелое состояние больного определяется только гиперкортизолизмом, который трудно контролируется, удаляют надпочечники.

Комплекс Карнея — генетически детерминированная болезнь с аутосомно-доминантным типом наследования.

Данный диагноз устанавливают при обнаружении не менее 2 из следующих клинических признаков:

- участки пигментации кожи;
- миксомы сердца, кожи или слизистых;
- эндокринные опухоли: первичная пигментная узловатая гиперплазия надпочечников (микро- или макроузловатая), сопровождаемая гиперпродукцией глюкокортикоидов; СТГ/пролактин-секретирующая опухоль гипофиза, а также гиперплазия соматотрофов/пролактотрофов; аденома щитовидной железы; кисты яичника; псаммоматозная меланотическая шваннома)

Синдром Мак-Кьюна–Олбрайта — редкое генетически обусловленное, но не наследственное состояние, возникающее вследствие постзиготной соматической мутации.

Диагноз устанавливают, если присутствуют 2 из 3 перечисленных признаков:

- Фиброзная остеодисплазия (раннее, до 10-летнего возраста, появление кист в костях конечностей, таза, грудной клетки, с чем связаны самопроизвольные переломы костей, их искривление)
- Пигментация отдельных участков кожи (появление бурых пятен с неровными краями на задней поверхности шеи, спине, в области поясницы и

бедер величиной от маленькой родинки до больших пятен; чаще локализованы на стороне костных поражений)

- Эндокринопатии (гиперплазия надпочечников или аденома; преждевременное половое созревание; узлы в щитовидной железе; – СТГ-секретирующая опухоль гипофиза и пролактинома)

Возможны также кардиомегалия, тахикардия, внезапная кардиальная смерть; гастроинтестинальные полипы; поражение гепатобилиарной системы, панкреатит, гиперплазия селезенки; микроцефалия, задержка психического развития.

1.6. Гиперкортицизм

При написании раздела использованы подходы, изложенные в Клинических рекомендациях «Болезнь Иценко-Кушинга¹⁷», 2016.

По механизму формирования избыточных уровней кортизола выделяют экзо¹⁸- и эндогенные формы гиперкортицизма: экзогенный – симптомокомплекс, развивающийся вследствие приема супрафизиологических доз глюкокортикоидных препаратов; эндогенный – симптоматика, отражающая избыточную секрецию кортизола опухолью надпочечника или за счет вторичной стимуляции данной гормонпродуцирующего органа адренокортикотропином вследствие опухоли гипофиза или АКТГ-секретирующей опухоли иной локализации.

¹⁷ - Наряду с болезнью Иценко-Кушинга (E24.0) в МКБ-10 выделяется также одноименный синдром (E24) и его варианты – медикаментозный (E24.2), индуцированный алкоголем (E24.4), неуточненный (E24.9) и другие. Болезнь Иценко-Кушинга – тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией адренокортикотропина опухолью гипофиза; увеличение секреции последнего приводит, в свою очередь, к стойкому повышению выработки кортизола корой надпочечников и развитию симптомокомплекса эндогенного гиперкортицизма. Термин «Синдром Иценко-Кушинга» в русскоязычной литературе используется для обозначения доброкачественной опухоли надпочечника, секретирующей кортизол, а в англоязычной – для объединения всех проявлений гиперкортицизма.

¹⁸ - Вероятность развития экзогенного (iatrogenного) гиперкортицизма в контингенте спортсменов не высока, т.к. длительное применение глюкокортикоидов в высоких дозировках обычно назначают для купирования тяжелых заболеваний воспалительного генеза или с целью иммуносупрессии (в том числе при трансплантации, системной красной волчанке, ревматоидном артрите, бронхиальной астме), т.е. при патологических состояниях, которые, как правило, исключают возможность интенсивных и продолжительных нагрузок, свойственных спорту. В общей популяции частота лечения препаратами данной группы составляет 2-3%.

Наиболее частой причиной эндогенного гиперкортицизма (ЭГ) является доброкачественная АКТГ-секретирующая микроаденома гипофиза (кортикотропинома), нарушающая циркадные ритмы секреции АКТГ, которое выражается в повышении амплитуды и длительности пиков секреции гормона; при этом гиперпродукция АКТГ не подавляется избыточным содержанием глюкокортикоидов, что при продолжающейся стимуляции надпочечников вызывает диффузную гиперплазию их коры и, соответственно, повышение уровня кортизола крови. Подобный механизм патогенеза отмечается в 80-85% случаев.

В 10-15% случаев ЭГ развивается вследствие первичной патологии надпочечников, а в 5-10% – избыточные количества АКТГ продуцируются карциноидными внегипофизарными опухолями (медуллярный рак щитовидной железы, яичников, тестикул, простаты, мочевого пузыря, рак клеток островков Лангерганса и др.).

В целом распространенность ЭГ может превышать 40 случаев на 1 млн. населения, однако он более вероятен в группах потенциального риска. Так среди молодых пациентов с рефрактерной артериальной гипертонией ЭГ верифицируется у 9% выборки, при идиопатическом остеопорозе – у 5%, а среди больных сахарным диабетом 2 типа и/или ожирением распространенность гиперкортицизма без специфических клинических признаков достигает 3%.

Для ранней диагностики ЭГ целесообразно проводить скрининг среди пациентов с высоким риском данной патологии. Обследование для исключения ЭГ рекомендовано в следующих когортах пациентов:

6. Молодые люди с необычными для их возраста проявлениями (например, остеопороз с низкотравматическими переломами, сахарный диабет и ожирение, артериальная гипертензия, аменорея у женщин и снижение полового влечения у мужчин, быстрая прибавка массы тела в сочетании с выраженной общей и мышечной слабостью)

7. Пациенты с характерными изменениями внешности и множеством разнообразных клинических проявлений гиперкортицизма

8. Дети, у которых отмечается задержка роста в сочетании с увеличением массы тела;

9. Пациенты со случайно выявленным новообразованием надпочечника;

10. Пациенты любого возраста с плохо контролируемым сахарным диабетом и/или гипертензией в сочетании с ожирением или быстрой прибавкой массы тела; пациенты с переломами тел позвонков, особенно множественными.

Диагностика ЭГ носит этапный характер и проводится после исключения возможности экзогенного гиперкортицизма вследствие применения глюкокортикостероидов:

- Первый этап диагностического поиска (скрининг) – методы, позволяющие получить лабораторное подтверждение эндогенной гиперпродукции кортизола: исследование кортизола в суточной моче и в слюны в полночь (если данные тесты не дополняют друг друга, то проводятся двукратно), малый ночной дексаметазоновый тест (1 мг), малая расширенная 48-часовая проба с дексаметазоном (0,5 мг/6 часов в течение 2 суток)

- Второй этап диагностического поиска – дифференциальная диагностика АКТГ-зависимого и АКТГ-независимого ЭГ (определение базального уровня АКТГ в сыворотке крови), а также АКТГ-эктопированного синдрома (выявление гипокалиемии, большая дексаметазоновая проба – 2 мг/6 часов в течение 2 суток, тест с кортикотропин-рилизинг фактором – 100 мкг, определение АКТГ в крови из нижнего каменистого синуса; вспомогательный метод – МРТ гипофиза с контрастированием гадолинием)

- Третий этап диагностического поиска – патоморфологическое исследование операционного материала, генетическое исследование (селективно).

Общие подходы к лечению

Цели:

- Обратное развитие клинических симптомов;
- Нормализация уровня кортизола и его циркадного ритма;

- Удаление новообразования, уменьшение объема опухоли и/или стабилизация роста;

- Сохранение гормональной функции гипофиза при минимальном риске рецидива.

Виды:

- Консервативное (медикаментозное) – при неэффективности или невозможности оперативных вмешательств (мультилигандные аналоги соматостатина)

- Хирургическое – эндоскопическая трансназальная аденомэктомия (при неэффективности первого нейрохирургического вмешательства повторная операция показана не ранее, чем через 6 месяцев).

Критерий эффективности оперативного лечения: уровень кортизола крови 50 нмоль/л и менее после операции свидетельствует о стойкой ремиссии и низком риске рецидива (не более 10% за 10 лет). Надо отметить, что поскольку экзогенные глюкокортикоиды могут подавлять собственную секрецию кортизола и маскировать активность заболевания, то оценивать ремиссию болезни лучше на отмене терапии.

В отдельных случаях может быть проведена двухсторонняя адреналэктомия (преимущественно эндоскопическим доступом). К ним относят неэффективность проведенного ранее комплексного лечения или невозможность его проведения, а также в для спасения жизни пациента при крайне тяжелом течении гиперкортицизма – уровень кортизола в суточной моче более чем в 10 раз выше верхней границы референсных значений, наличие жизнеугрожающих осложнений. Рецидивы при проведении данного типа хирургического вмешательства возникают менее чем у 2% оперированных больных, а надпочечниковая недостаточность – у 9. Отсроченная смертность (по данным обобщенной статистики) составляет 46% в течение первого года после операции с медианой возраста летального исхода 62 года для опухолей гипофиза и 53 года для АКТГ-эктопированного синдрома.

Реабилитационный период

В целом восстановление после операций занимает от 3 до 12 месяцев; в первые 3 месяца пациенту запрещаются интенсивные физические нагрузки, способные привести к повышению внутричерепного давления.

В течение 2 недель после оперативного лечения наблюдение за пациентом осуществляется ежедневно, затем каждые 3 месяца в течение первого года после операции, далее – 1 раз в год; после лучевого лечения – через 3 и 6 месяцев после курса, далее – 1 раз в год.

Указания по физической активности

Поскольку при эндогенном гиперкортицизме ключевым вопросом является необходимость максимально раннего выявления лабораторных маркеров патологии, вызывающей повышение продукции кортизола тканями организма, то контингент спортсменов можно рассматривать как выборку с высокой вероятностью своевременной диагностики. Это обусловлено тем фактом, что в силу обязательности проведения периодической оценки здоровья лицам, проходящим спортивную подготовку, начиная с ее третьего (тренировочного) этапа, гарантировано исследование гормонального фона (в том числе базального уровня кортизола), в соответствии с перечнем обязательных лабораторных тестов, включенных в программу УМО.

При выявлении изменений уровня секреции и экскреции кортизола, не вписывающихся в рамки адаптационной реакции, показан временный НЕДОПУСК на период дообследования, даже при условии отсутствия клинической симптоматики. После установления полного клинического диагноза с указанием локализации опухолевого поражения определяется тактика лечения, преимущественно малоинвазивного хирургического с эндоскопическим (эндоназальным) доступом. В послеоперационный период показано резкое ограничение физической активности с полным исключением нагрузок со статическим компонентом на срок не менее 3 месяцев. Решение вопроса о возможности расширения двигательного режима осуществляется на основании данных лабораторного обследования через 3 и 6 месяцев после

операции для определения факта наступления ремиссии и решения вопроса о необходимости заместительной терапии (в случае развития недостаточности тех или иных гормонов). В случае благоприятного течения послеоперационного периода, о котором судят по отсутствию рецидива и негативных последствий лечения, а также заместительной терапии или использование с этой целью исключительно тиреоидных гормонов, по истечению 12 месяцев с момента операции может быть проведен расширенный консилиум. Целью последнего является решение вопроса о возможном УСЛОВНОМ ДОПУСКЕ с клинико-инструментальным и лабораторным контролем по индивидуальной программе (объем/периодичность).

При невозможности проведения хирургического вмешательства допуск к занятиям спортом и физической культурой ЗАПРЕЩЕН!

При экзогенном гиперкортицизме, возникшем вследствие длительного лечения тяжелой патологии глюкокортикоидами в высоких дозах, допуск к занятиям спортом ПРОТИВОПОКАЗАН! Характер физической активности определяется тяжестью клинического течения основного заболевания, наличием его осложнений и выраженности побочных эффектов терапии; вопрос об используемых средствах воздействия – лечебная или адаптивная физическая культура, об интенсивности и продолжительности занятий решается в индивидуальном порядке путем принятия коллегиального решения – эндокринологом, врачом по спортивной медицине и профильными специалистами в зависимости от нозологической принадлежности заболевания.

Справочная информация

Характеристика нозологий, обуславливающих эндогенный гиперкортицизм

Доброкачественная адренокортикальная аденома – обычно инкапсулирована, размер опухоли – менее 4 см в диаметре, чаще секретирует только глюкокортикоиды.

Лечение хирургическое – односторонняя адреналэктомия, которую обычно выполняют лапароскопически. В послеоперационном периоде может развиваться надпочечниковая недостаточность, рассматриваемая как следствие атрофии неудаленного надпочечника из-за подавленной секреции АКТГ на фоне гиперпродукции кортизола аденомой; длительность заместительной терапии глюкокортикоидами может составлять 2 года.

Прогноз после операции благоприятный, вероятность рецидива низкая.

Адренокортикальная карцинома – злокачественное поражение, чаще значительных размеров – более 6 см в диаметре, хотя встречаются образования меньшего размера; нередко на момент выявления опухоли возникает ее локальная инвазия, возможны метастазы. Обычно карцинома продуцирует несколько гормонов; наиболее типичная комбинация – кортизол и андрогены (предшественники), реже – кортизол и минералокортикоиды или эстрогены.

Приоритетным методом лечения является хирургическое удаление опухоли. После операции может понадобиться заместительная терапия. В случае неполного удаления опухоли и/или метастазов назначают препараты, подавляющие секрецию глюкокортикоидов (метирапон, кетоконазол и др.).

Прогноз неблагоприятный: 5-летняя выживаемость после операции составляет 22%, а медиана выживаемости – 14 мес.

Синдром Иценко – Кушинга, вызванный эктопическим синтезом АКТГ (эктопический АКТГ-синдром)

Эктопический АКТГ-синдром вызывается в 50% случаев злокачественной мелкоклеточной опухоли легкого; он также может быть и проявлением нейроэндокринных опухолей, которые локализованы в тимусе (15%), поджелудочной железе (10%) или бронхе (10%).

Отличительные особенности эктопического АКТГ-синдрома:

- Очень высокий уровень кортизола

- Преобладание клинических проявления артериальной гипертензии, гипокалиемии и метаболического алкалоза, что обусловлено стимуляцией минералокортикоидных рецепторов кортизолом

- Отсутствие абдоминального ожирения; при быстром прогрессировании опухоли - кахексия

- Наличие многообразной симптоматики гиперкортизолизма (нарушение толерантности к глюкозе, склонность к инфекциям, медленное заживление ран, психические нарушения)

- Возможность выраженной гиперпигментации вследствие гиперпродукции проопиомеланокортина, обладающего биологической активностью меланоцит-стимулирующего гормона

- Вероятность крайне резкого повышения уровня АКТГ (обычно более 100 пг/мл)

- В 90% случаев в большом дексаметазоновом тесте (2 мг 4 р./сут) содержание кортизола не снижается более чем на 50% от базального уровня, т.к. в опухоли нарушен механизм саморегуляции секреции АКТГ

- В случае нейроэндокринной опухоли клиническая картина и результаты диагностических тестов могут быть неотличимы от таковых при болезни Иценко – Кушинга (гиперпродукции АКТГ гипофизом), что требует для дифференциальной диагностики проведения селективного забора крови на АКТГ, оттекающей от гипофиза

- У некоторых больных, несмотря на выраженную клиническую картину гиперкортизолизма, опухоль может быть очень небольших размеров (несколько миллиметров в диаметре), что делает невозможной ее локализацию. В этом случае назначают консервативное лечение гиперкортизолизма, а при очень выраженной клинической картине проводят двустороннюю адреналэктомию. После устранения симптомов гиперкортизолизма у больного регулярно исследуют потенциально наиболее вероятные зоны локализации опухоли до тех пор, пока она не станет очевидной — тогда ее удаляют.

Лечение заключается в удалении АКТГ-продуцирующей опухоли, где это возможно. В противном случае назначаются препараты, блокирующие продукцию глюкокортикоидов (кетоконазол). Если удалить опухоль по тем или иным причинам невозможно, а общее тяжелое состояние больного определяется только гиперкортизолизмом, который трудно контролируется, удаляют надпочечники.

Комплекс Карнея – генетически детерминированная болезнь с аутосомно-доминантным типом наследования.

Данный диагноз устанавливают при обнаружении не менее 2 из следующих клинических признаков:

- участки пигментации кожи;
- миксомы сердца, кожи или слизистых;
- эндокринные опухоли: первичная пигментная узловатая гиперплазия надпочечников (микро- или макроузловая), сопровождаемая гиперпродукцией глюкокортикоидов; СТГ/пролактин-секретирующая опухоль гипофиза, а также гиперплазия соматотрофов/пролактотрофов; аденома щитовидной железы; кисты яичника; псаммоматозная меланотическая шваннома)

Синдром Мак-Кьюна–Олбрайта – редкое генетически обусловленное, но не наследственное состояние, возникающее вследствие постзиготной соматической мутации.

Диагноз устанавливают, если присутствуют 2 из 3 перечисленных признаков:

- Фиброзная остеодисплазия (раннее, до 10-летнего возраста, появление кист в костях конечностей, таза, грудной клетки, с чем связаны самопроизвольные переломы костей, их искривление)
- Пигментация отдельных участков кожи (появление бурых пятен с неровными краями на задней поверхности шеи, спине, в области поясницы и бедер величиной от маленькой родинки до больших пятен; чаще локализованы на стороне костных поражений)

- Эндокринопатии (гиперплазия надпочечников или аденома; преждевременное половое созревание; узлы в щитовидной железе; – СТГ-секретирующая опухоль гипофиза и пролактинома)

Возможны также кардиомегалия, тахикардия, внезапная кардиальная смерть; гастроинтестинальные полипы; поражение гепатобилиарной системы, панкреатит, гиперплазия селезенки; микроцефалия, задержка психического развития.

1.7. Остеопороз

Согласно принятому в настоящее время определению, приведенному в Клинических рекомендациях «Остеопороз» (2016), это – метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и как следствие переломами при минимальной травме¹⁹.

Этиология и патогенез

Ремоделирование костной ткани определяется состоянием фосфорно-кальциевого обмена, содержанием паратиреоидного гормона, витамина D, гормона роста, кальцитонина, тиреоидных гормонов, глюкокортикоидов и тд. В целом, все влияния на метаболизм костной ткани, реализуются через основные регуляторные системы остеобластогенеза (канонический wnt-сигнальный путь) и остеокластогенеза (RANKL/RANK/OPG). Изменения экспрессии молекул-регуляторов с возрастом и вследствие негативного воздействия других факторов (в условиях дефицита эстрогенов) приводят к снижению прочности кости за счет падения ее минеральной плотности (МПК) и/или нарушения внутренней микроархитектоники.

Распространенность

¹⁹ - син.: низкотравматический (низкоэнергетический) или остеопоротический перелом. Может рассматриваться как патологический перелом, т.е. возникающий не из-за внешнего повреждающего воздействия, а вследствие изменения характеристик костной ткани, связанных с некоторыми заболеваниями

В России среди лиц старше 50 лет остеопороз выявляется у 34% женщин и 27% мужчин, а частота остеопении составляет 43% и 44%, соответственно; при этом частота остеопороза увеличивается с возрастом. Распространенность низкотравматических переломов тел позвонков составляет около 10% у мужчин и 12,7% у женщин.

Особенности спортивной деятельности в сочетании с нерациональным питанием (включая использование обедненных рационов) могут способствовать более частому развитию остеопороза в контингенте спортсменов высокого класса.

Коды МКБ-10:

M81 Остеопороз без патологического перелома

M81.1 Остеопороз после удаления яичника

M81.3 Постхирургический остеопороз, вызванный нарушением всасывания

M81.4 Лекарственный остеопороз

M81.5 Идиопатический остеопороз

M81.6 Локализованный остеопороз (Лекена)

M81.8 Другие остеопорозы

M81.9 Остеопороз неуточненный

M80 Остеопороз с патологическим переломом

M80.1 Остеопороз после оперативного удаления яичника с патологическим переломом

M80.2 Остеопороз с патологическим переломом, вызванный обездвиженностью

M80.4 Лекарственный остеопороз с патологическим переломом

M80.5 Идиопатический остеопороз с патологическим переломом

M80.8 Другой остеопороз с патологическим переломом

M80.8 Другой остеопороз с патологическим переломом

M80.9 Остеопороз с патологическим переломом неуточненный

M82 Остеопороз при болезнях, классифицированных в других рубриках

M82.1 Остеопороз при эндокринных нарушениях (E00-E34+)

E55 Недостаточность витамина D

Классификация

Первичный остеопороз. Развивается как самостоятельное заболевание (т.е. без наличия установленных причин снижения прочности скелета), к нему относят идиопатический остеопороз (у женщин до наступления менопаузы, у мужчин – до 50 лет), а также ювенильный остеопороз (до достижения 18-летнего возраста).

Вторичный, развивающийся вследствие различных заболеваний или состояний, а на фоне применения лекарственных средств. В структуре остеопороза на долю вторичных изменений приходится 4% среди женщин и 20% – у мужчин.

Формированию вторичного остеопороза способствует нерациональное (несбалансированное по составу и энергетической ценности) питание, а также патология желудочно-кишечного тракта (мальабсорбция, панкреатит, целиакия, болезнь Крона и неспецифический язвенный колит) и ее оперативное лечение. Нарушения метаболизма костной ткани свойственны некоторым генетическим патологиям (синдромам Марфана, Элерса-Данло; болезни накопления гликогена, гемохроматозу и др.), гипогонадным состояниям (нечувствительности к андрогенам, аменорее, ассоциированной со спортом, гиперпролактинемии, гипопитуитаризму, синдрому Клайнфельтера), эндокринным нарушениям (акромегалии, эндогенному гиперкортицизму, СД 1 и 2, тиреотоксикозу, гиперпаратиреозу), онкологическим и гематологическим заболеваниям, мышечным дистрофиям, длительной иммобилизации, применению некоторых классов лекарственных средств (ГКС, антиконвульсанты, метотрексат, ингибиторы протонной помпы, агонисты гонадотропин-рилизинг-фактора, супрессивные дозы тиреоидных гормонов и др.).

По степени снижения МПК, определяемой при рентгеновской денситометрии (критерии ВОЗ)

- Норма – в пределах 1 SD (стандартного отклонения) от среднего

значения у молодых представителей здоровой популяции

- Остеопения – от 1 до 2.5 SD
- Остеопороз – ниже 2.5 SD
- Тяжелый остеопороз – ниже 2.5 SD с наличием переломов в анамнезе.

ВАЖНО: для молодой популяции (в т.ч. детей) критерий Т, равный -2,5 SD не применим; рекомендовано использование Z-критерия, при расчете которого учитывается расовая и этническая принадлежность, а критическое значение – -2.0.

Диагностика:

1. Алгоритм FRAX (fracture risk assessment tool) – учет пола/возраста, наличие остеопоротического перелома (включая переломы позвонков с клинической картиной и без нее), МПК шейки бедра, низкие значения ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), пероральный прием глюкокортикоидов в дозе >5 мг преднизолонового эквивалента в течение >3 мес (вне зависимости от давности), ревматоидный артрит, вероятные причины остеопороза (СД 1, несовершенный остеогенез, длительно не леченый тиреотоксикоз, гипогонадизм или преждевременная менопауза - <40 лет, хроническое недоедание или мальабсорбция, хроническая болезнь печени), переломы бедра в анамнезе родителей, курение/прием алкоголя.

При указании на переломы, прежде всего, возникшие при минимальной травме, рекомендуется выставлять диагноз остеопороза и назначать лечение независимо от результатов денситометрии. Т.е. главенствующий критерий диагностики – факт множественных низкотравматических переломов (или перелома крупных костей), которые свидетельствуют о нарушении архитектоники костей, а снижение МПК – это лишь один из факторов риска перелома; рентгенологически подтвержденный диагноз перелома – это предиктор повторных переломов (перелом тела позвонка повышает вероятность повторных повреждений в 3-5 раз)

2. Лабораторная диагностика. Непременный атрибут дифференциального диагноза природы остеопороза – первичный/вторичный. Ввиду отсутствия специфичности гематологических и биохимических изменений, выявление признаков анемии, повышенной СОЭ, нарушений фосфорно-кальциевого обмена позволяет получить ориентировочное суждение о возможности вторичного остеопороза²⁰, т.е. о роли конкретных причин, обуславливающих снижение прочности скелета, но в большей степени для формирования адекватной программы лечения. Так, по данным лабораторного тестирования можно уточнить противопоказания к назначению антирезорбтивных препаратов – гипокальциемия, или терипатида (derivata гормона паращитовидной железы) – гиперкальциемия, повышение активности щелочной фосфатазы.

3. Биохимические маркеры костного ремоделирования

Маркеры остеобразования: N-концевой проколлаген 1 типа (P1NP), костноспецифическая щелочная фосфатаза, остеокальцин

Маркеры костной резорбции: C- и N-концевой телопептиды коллагена 1 типа (CTX/NTX), пиридинолин/дезоксипиридинолин

Наиболее воспроизводимы и, соответственно, рекомендуются для обследования большинства пациентов, – P1NP и CTX.

Маркеры костного ремоделирования целесообразно исследовать исходно и через 3 месяца терапии: ожидаемый результат – 30% изменение, неадекватный ответ предполагает изменение терапии. В условиях отсутствия возможности проведения денситометрии маркеры ремоделирования могут рассматриваться как суррогатный критерий эффективности терапии.

4. Рентгенологические методы

При болевом синдроме в спине, снижении роста пациента на 4 см за жизнь или на 2 см (в случае регулярного медицинского контроля), при

²⁰ Для исключения патологии щитовидной железы – ТТГ, свободный Т4; выявление гипер-/гипопаратиреоза – паратгормон; диагностика нарушений минерализации скелета – 25(ОН)-витамина D; исключение гипогонадизма – гонадотропины, общий тестостерон

применении глюкокортикоидов или длительном течении некомпенсированного СД 2 типа, при наличии диагностированных переломов рекомендовано проведение стандартного рентгенологического исследования грудного и поясничного отделов позвоночника (Th4-L5) в боковой проекции для выявления компрессионных переломов тел позвонков.

Для визуализации состояния тел позвонков используется рентгеновская морфометрия в рамках рутинной денситометрии (VFA – vertebral fracture assessment).

Классификация компрессионных переломов по степени снижения высоты тела позвонка:

- 0 (норма)
- 1 – снижение на 20%
- 2 – на 20-40%
- 3 – более 40%

В качестве дополнительных методов дифференциальной диагностики предлагаются мультиспиральная компьютерная томография, МРТ и сцинтиграфия скелета

FRAX как инструмент выбора пациентов, нуждающихся в терапии остеопороза

В результате расчета FRAX врач получает индивидуальную 10-летнюю вероятность перелома бедра (%) и основных низкотравматических переломов (%). Последним понятием объединяются клинически значимые переломы тел позвонков (т.е. сопровождающиеся болью), переломы бедра, плеча и лучевой кости.

Диагноз остеопороза и, соответственно, назначение лечения рекомендуется пациентам с высокой индивидуальной 10-летней вероятностью основных низкотравматических переломов (порог вмешательства) и/или превышает «высокую вероятность переломов» по усредненным данным, независимо от показателя денситометрии. Для возраста 40-44 года точка

вмешательства – 5.2%, а высокая вероятность переломов составляет 6.2%; к 75 годам показатели увеличиваются до 23.0 и 27.6%, соответственно. Длительное применение высоких доз преднизолонового эквивалента (>7,5 мг/сутки) увеличивает значение FRAX на 20%.

ВАЖНО: FRAX не показан для использования у молодых людей! Компромиссное решение – использование Z-критерия, который представляет собой стандартное отклонение выше или ниже среднего показателя МПК у здоровых мужчин и женщин аналогичного возраста

5. Измерение МПК методом двухэнергетической рентгеновской денситометрии (DXA).

Цели денситометрии бедра и позвоночника:

- 1) Установление или подтверждение диагноза остеопороза, согласно рекомендациям ВОЗ 1994 года – обследование лиц с индивидуальной 10-летней вероятностью переломов (FRAX) в интервале между их низкой и высокой вероятностью, т.е., в случаях, когда назначение терапии сомнительно
- 2) Прогнозирования/расчета риска переломов в зависимости от степени снижения МПК
- 3) Наблюдение за динамикой состояния пациентов на фоне терапии или без лечения – для оценки эффективности проводимой терапии, а также динамики состояния МПК у лиц без терапии с интервалом не менее 12 месяцев от первого исследования.

Использование метода для скрининга в общей популяции не рационально. ВАЖНО: доминирующий подход – обследование групп риска, в частности, спортсменов, вынужденных постоянно контролировать массу тела, особенно при появлении дис- или аменореи (сложнокоординационные виды спорта – спортивная гимнастика, фигурное катание, акробатика, прыжки на батуте), а также представители игровых видов спорта, в котором одним из основных специальных двигательных стереотипов являются прыжки (волейбол, баскетбол).

Для повышения чувствительности метода показано одномоментное

включение в алгоритм FRAX результата трабекулярного костного индекса (ТКИ или TBS – trabecular bone score), полученного в ходе стандартной рентгеновской денситометрии поясничного отдела позвоночника.

6. Ультразвуковая денситометрия

Практическим специалистам не рекомендовано устанавливать диагноз остеопороза на основании данных УЗИ-сканирования (в том числе измерения МПК неаксиального скелета, например, пяточной кости, лучевой кости и т.д.).

Лечение

Препараты для лечения остеопороза можно условно разделить на антирезорбтивные (бисфосфонаты²¹ – алендронат, ибандронат и резидронат; деносумаб – моноклональные антитела к лиганду рецептора ядерного фактора каппа-бета RANKL), действующие на остеокласт, и анаболические (терипаратид – генноинженерный фрагмент молекулы паратгормона 1-34ПТГ), которые преимущественно усиливают костеобразование. Ввиду сопряженности механизмов синтеза и резорбции, как правило, при подавлении разрушения костной ткани снижается и ее образование, а при увеличении костеобразования постепенно увеличивается костная резорбция. Клиническая эффективность медикаментозной терапии остеопороза оценивается по снижению количества переломов и косвенно по суррогатным критериям – изменению МПК или маркеров костного ремоделирования.

В настоящее время, помимо уже упомянутых, официально приняты и иные средства лекарственного лечения остеопороза:

1. Кальцитонин
2. Эстрогены
3. Ралоксифен
4. Некоторые другие (витамины К и D, изофлавоноиды и пр.).

²¹ - рекомендуемая продолжительность непрерывного лечения остеопороза таблетированными формами препаратов этой группы – 5 лет

Все указанные препараты рекомендованы для предупреждения низкотравматических переломов и прибавки МПК. Кроме того, Терипаратид (ввиду его анаболических эффектов) рекомендован пациентам с тяжелым остеопорозом, т.е. тем, у которых уже были переломы тел позвонков в анамнезе, при крайне высоком риске низкотравматических переломов, особенно, при неэффективности предшествующей терапии либо при непереносимости альтернативного лечения²². Данная позиция может быть экстраполирована и на спорт.

Однако специальные рекомендации по лечению остеопороза у спортсменов не разработаны. В связи с этим акцент должен быть сделан на профилактических мероприятиях, в частности, на диете с использованием продуктов питания, содержащих кальций и фосфор в оптимальных соотношениях 1/1.3, что повышает их оптимальное усвоение:

- Простой нежирный йогурт, 230 г – 452 мг Са
- Швейцарский сыр, 43 г – 336 мг Са
- Сыр проволон, 43 г – 321 мг Са
- Сыр моцарелла, 43 г – 311 мг Са
- Снятое молоко, 1 чашка – 306 мг Са

Такая диета обеспечивает, с учетом разрешенных добавок в молочные продукты примерно 1 г кальция ежедневно. С учетом гастрономических предпочтений и пристрастий, перечисленные продукты могут быть заменены или дополнены:

- Кунжутными семенами
- Миндалем
- Сушеным инжиром
- Семечками подсолнечника
- Грецкими орехами
- Брокколи
- Тофу (соевый творог)

²² - продолжительность максимально разрешенной терапии терипаратидом – 24 месяца

- Апельсинами.

Рекомендации по физической активности.

Остеопороз, не сопровождающийся значимыми переломами вследствие минимальной травмы (компрессионные переломы позвонков), т.е течение патологического процесса легкой и средней степени, не является ограничением для занятий спортом, при условии выполняемого в структуре УМО контроля маркеров костного ремоделирования и рентгеновской оценки минеральной плотности костной ткани (1 раз в год), реализуемых на фоне согласованных с эндокринологом профилактических программ.

Тяжелая степень остеопороза (с переломами) предполагает УСЛОВНЫЙ ДОПУСК с обязательным назначением длительного лечения, продолжительность и насыщение которого согласованы с эндокринологом.

1.8. Ожирение

Согласно определению, приведенному в Национальных клинических рекомендациях «Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний» (2017), это – «хроническое мультифакторное гетерогенное заболевание, проявляющееся избыточным образованием жировой ткани, прогрессирующее при естественном течении, как правило, имеющее высокий кардиометаболический риск, специфические осложнения и ассоциированные с ним сопутствующие заболевания».

Коды по МКБ-10

E66.0 – Ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов

E66.1 – Ожирение, вызванное приемом лекарственных средств

E66.2 – Крайняя степень ожирения, сопровождаемая альвеолярной гиповентиляцией, Пиквикский синдром

E66.8 – Другие формы ожирения (болезненное ожирение)

E66.9 – Ожирение неуточненное

Е67 – Другие виды избыточности питания.

Формулировка диагноза

В диагнозе необходимо указать наличие и степень ожирения по ИМТ, выбрать метаболический фенотип ожирения и указать степень кардиометаболического риска.

Распространенность

В настоящее время в большинстве стран индустриально развитых стран ожирением [индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м²: I степень – 30,0 - 34,9, II – 35,0-39,9, III – более 40, по классификации ВОЗ (1997)] страдает до 20% мужчин и до 25% женщин; избыточную массу тела (ИМТ >25 кг/м²) имеет около половины населения.

Медико-социальная значимость проблемы

Ожирение имеет высокий риск инвалидизации пациентов молодого возраста и снижения общей продолжительности жизни в связи с частым развитием тяжелых сопутствующих заболеваний. Ожидаемая продолжительность жизни снижается у 25-летнего человека с ожирением на 22%, а риск смерти возрастает в 2-3 раза по сравнению с общей популяцией.

Ожирение провоцирует развитие следующих патологических состояний и заболеваний:

- сахарный диабет второго типа (у лиц с ожирением встречается на 30-40% чаще)
- нарушение толерантности к глюкозе
- артериальная гипертензия (в 2,9 раза чаще),
- гипертриглицеридемия/дислипидемия
- атеросклероз и связанные с ним заболевания (у молодых чаще в 2,1 раза)
- синдром обструктивного апноэ сна (СОАС)
- гиперурикемия и подагра
- репродуктивная дисфункция и синдром поликистозных яичников (СПКЯ)

- неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и желчнокаменная болезнь (на 35-45% чаще)
- гастро-эзофагальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), остеоартриты (на 5-17% чаще)
- онкологические заболевания (у женщин – рак эндометрия, шейки матки, яичников, молочных желез, у мужчин – рак предстательной железы; у лиц обоего пола – рак прямой кишки, аденокарцинома пищевода)
- варикозное расширение вен нижних конечностей и геморрой
- тромбоэмболии
- психо-эмоциональные расстройства с развитием депрессии и/или тревоги.

Вероятность и темпы развития сопутствующих заболеваний возрастает с увеличением массы тела.

Степень риска во многом определяется особенностями отложения жировой ткани. Наиболее неблагоприятным для здоровья является абдоминальный или андронидный тип ожирения (отношение объема талии к объему бедер – более 0,85 для женщин и более 0,95 для мужчин), сочетающийся, как правило, с комплексом гормональных, гемодинамических и метаболических нарушений, часто трактуемых метаболический синдром.

Этиология, патогенез

Основным фактором, приводящим к развитию ожирения, является нарушение энергетического баланса, заключающееся в несоответствии между поступлением в организм энергии и ее тратами. Указанный дисбаланс определяется, в основном, образом жизни и стилем питания человека, а также генетической предрасположенностью, на долю которой приходится от 40 до 70% риска развития ожирения. В развитии его фенотипа могут участвовать более чем 250 хромосомных локусов, обнаруженных на Y-хромосомах.

Ключевые центры, регулирующие потребление пищи и энергетический баланс, расположены в гипоталамусе: чувство голода – в латеральном гипоталамусе, а насыщение – в вентромедиальном. Одни нейромедиаторы и гормоны (нейропептид Y, галанин, соматолиберин, грелин, Р-эндорфин)

увеличивают, а другие (серотонин, норадреналин, кортиколиберин, лептин) снижают потребление пищи. Нарушения выработки, обмена и секреции нейротрансмиттеров могут приводить к эндокринным сдвигам, влияющим на нарастание избыточного веса и специфичность отложения жира. Важной составляющей механизмов патогенеза является сама жировая ткань, которая обладает эндо-, ауто- и паракринной функциями и активно влияет на развитие и прогрессирование ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Помимо депонирования энергии, жировая ткань через адипокины (лептин, адипонектин, резистин и др.), взаимодействуя с различными органами и системами, включая ЦНС, участвует в регуляции энергетического гомеостаза, чувствительности к инсулину, метаболизма глюкозы и липидов.

В настоящее время выделяют 3 вида жировой ткани: белую, бурую (коричневую) и буреющую («коричневеющую»). Белая жировая ткань в основном состоит из триглицеридов, являющейся наиболее эффективной формой сохранения энергии. Адипоциты этой ткани вырабатывают гормоны (лептин, адипонектин, ангиотензиноген, резистин, эстрогены, ИФР-1, гаптоглобин и др.), более 100 различных цитокинов (интерлейкины -6 и -8, фактор некроза опухоли- α , простагландины и др.) и комплементарные факторы (адипсин, простаглицлины). Многие из них могут провоцировать и поддерживать хроническое воспаление, участвуют в патогенезе сопутствующих ожирению заболеваний.

Буряя жировая ткань в основном ориентирована на термогенез, ее обильная симпатическая иннервация через адренорецепторы обеспечивает прямую стимуляцию производства тепла адипоцитами, содержащими большое количество митохондрий,

Буреющая жировая ткань вырабатывает гормон ирисин, синтез и секреция которого резко повышаются при физической нагрузке; гормон способствует превращению гормонально активной белой жировой ткани в бурю, расходующую энергию на термогенез.

Лептин является ключевым звеном системы ЦНС/гипоталамус/жировая ткань. На сегодняшний день доказано его участие в следующих процессах:

регуляция поступления пищи, иммунитета (повышает фагоцитарную активность макрофагов, вызывает 10-кратное увеличение Т-лимфоцитов, лечение лептином восстанавливает иммунные нарушения, вызванные голоданием), а также репродукции, гематопоеза, остеогенеза, ангиогенеза, влияние на атеросклероз, развитие рака молочной железы, лимфомы. Воздействуя на гипоталамус, лептин снижает выработку нейропептида Y, что, в свою очередь, вызывает чувство насыщения; через симпатическую нервную систему лептин способствует активации потребления энергии, что приводит к снижению массы тела. Однако при ожирении часто наблюдается гиперлептинемия, что может являться следствием резистентности к действию лептина.

Возможно также, что жировая ткань, являясь эндокринным органом, осуществляет адипостатическую функцию, а в условиях продолжающегося положительного энергетического баланса и увеличения массы жировой ткани развивается состояние «дисфункции» жировой ткани, усиливается ее секреторная функция, что способствует развитию нарушений метаболизма, сопровождающих ожирение.

Классификация ожирения

Клиническая классификация:

Этиопатогенетическая:

1. Экзогенно-конституциональное ожирение (первичное, алиментарно-конституциональное):
 - гиноидное (ягодично-бедренное, нижний тип)
 - андроидное (абдоминальное, висцеральное, верхний тип)
2. Симптоматическое (вторичное) ожирение:
 - с установленным генетическим дефектом (в том числе в составе известных генетических синдромов с полиорганным поражением)
 - церебральное (адипозогенитальная дистрофия, синдром Пехкранца-Бабинского-Фрелиха):
 - опухоли головного мозга,

- диссеминация системных поражений, инфекционные заболевания,
- на фоне психических заболеваний
- эндокринное:
 - гипотиреоидное
 - гипоовариальное
 - при заболеваниях гипоталамо-гипофизарной системы
 - при патологии надпочечников
 - ятрогенное (обусловленное приемом ряда ЛС).

По характеру течения:

- стабильное
- прогрессирующее
- резидуальное (остаточные явления после стойкого снижения массы тела).

По типу отложения жировой ткани:

- абдоминальное (андроидное, «по мужскому типу»);
- гиноидное (ягодично-бедренное, по «женскому типу»);
- смешанное.

Возможные риски

Существует первичный риск развития ожирения и вторичный риск развития осложнений и/или сопутствующих заболеваний при ожирении.

Выделяют следующие группы риска по развитию ожирения: лица с наследственной предрасположенностью, женщины в период беременности и на протяжении 2-3 лет после родов, двигательно инертные люди, спортсмены, резко снизившие уровень нагрузок, военнослужащие, уволенные в запас, пациенты ограниченным двигательным режимом (после травм/операций), пациенты, принимающие длительное время определенные лекарственные препараты (трициклические антидепрессанты, кортикостероиды, гормональные контрацептивы и др.), лица с нарушенным пищевым поведением (например, с привычным потреблением жиросодержащих продуктов) и т.д.

Вторичный риск развития осложнений и сопутствующих заболеваний определяется, прежде всего возрастом и особенностями отложения жировой ткани. Наиболее неблагоприятным для здоровья является абдоминальный (андроидный) тип ожирения, сочетающийся, как правило, с отложением жира вокруг внутренних органов (висцеральное или внутреннее ожирение), что усиливает комплекс гормональных и метаболических нарушений, объединенных в понятие метаболический синдром.

Аккумуляция висцерального жира коррелирует с выраженной гиперинсулинемией, высокой частотой нарушения толерантности к глюкозе, развитием атерогенных сдвигов в плазме крови, в то время как лица с низким накоплением висцеральной жировой ткани характеризуются практически нормальным метаболизмом.

Необходимо учитывать следующие риски:

- На каждую единицу ИМТ, превышающую 22 кг/м², риск сахарного диабета возрастает на 25%

- Высокий риск развития АГ, связанный с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией. На каждые дополнительные 4,5 кг, превышающие нормальную массу тела, систолическое АД повышается на 4,4 мм рт. ст. Сочетание ожирения с АГ увеличивает риск ИБС в 2-3 раза, а нарушений мозгового кровообращения – в 7 раз

- Прямое негативное влияние на функцию сердечной мышцы, что через цепь патологических механизмов приводит к систолической и диастолической дисфункции и сердечной недостаточности

- Синдром обструктивного апноэ во сне ассоциируется со снижением концентрации кислорода в крови и встречается у 50-98% пациентов с ожирением II и III степени

- Ожирение служит главной причиной развития неалкогольного стеатогепатоза (НАЖБП). Механизмы – инсулинорезистентность, нарушение метаболизма липидов в печени, гиперпродукция адипокинов (ФНО-α, лептин и др.).

- Более раннее либо более позднее менархе. Нарушения менструального цикла характеризуются высокой частотой ановуляторных циклов. Ожирение у женщин приводит к бесплодию, выраженной кровопотере в родах, эндометритам и гипогалактии в послеродовом периоде.

- У мальчиков возможна задержка полового созревания. Нарушения половой функции у мужчин характеризуются снижением либидо, эректильной дисфункцией, бесплодием.

В связи с указанными рисками больным ожирением показаны консультации профильных специалистов:

- генетика – при генетических формах ожирения (синдромы Прадера-Вилли, Лоренса-Муна-Барде-Бидля и др.), характеризующихся крайне неблагоприятным прогнозом

- хирурга – при наличии выраженного ожирения ($\text{ИМТ} = 35\text{-}40 \text{ кг/м}^2$), для решения вопроса о необходимости оперативного вмешательства

- кардиолога, гинеколога – при наличии сопутствующих заболеваний (например, АГ, бесплодия)

- психолога или психотерапевта.

Диагностика

Для диагностики ожирения применяется показатель ИМТ, который рассчитывается как отношение массы тела (в кг) к квадрату роста (в м^2).

Характер распределения жировой ткани определяется с помощью коэффициента окружность талии/окружность бедер (ОТ/ОБ).

Величина ОТ/ОБ для мужчин $>1,0$ и женщин $>0,85$ свидетельствует об абдоминальном типе ожирения.

При $\text{ИМТ} \geq 35 \text{ кг/м}^2$ измерение ОТ и расчет соответствующих индексов не целесообразны.

Показателем клинического риска развития метаболических осложнений ожирения является также величина окружности талии. У мужчин окружность талии ≥ 94 см сопровождается повышенным риском развития сопутствующей патологии, а ≥ 102 см – высоким риском; у женщин – ≥ 80 и 88 см, соответственно.

Для более точной диагностики и контроля эффективности последующей терапии рекомендуется определять процент жировой ткани в теле человека. Норма у мужчин составляет около 15–20% (21–25% – пограничные показатели, более 25% – ожирение), норма у женщин — 25–30% (соответственно, – 31–33% и более 33%). Рекомендуемый метод – биоимпедансметрия состава тела (альтернативный вариант – калипер-метрия).

Чтобы оценить кардиоваскулярные и метаболические риски, используют следующие расчетные индексы:

- Индекс васкулярного ожирения (ИВО):

$$\text{Мужчины: ИВО(VAI)} = (\text{ОТ}/39,68 + 1,88 \times \text{ИМТ}) \times (\text{ТГ}/1,03) \times (1,31/\text{ЛПВП})$$

$$\text{Женщины: ИВО(VAI)} = (\text{ОТ}/36,58 + 1,89 \times \text{ИМТ}) \times (\text{ТГ}/0,81) \times (1,52/\text{ЛПВП})$$

VAI = 1 для здоровых людей с нормальными ИМТ, распределением жировой массы, уровнями ЛПВП и ТГ. Сердечно-сосудистый риск резко возрастает при следующих возрастных показателях ИВО: моложе 30 лет – 2,52; 30–42 года – 2,23; 42–52 – 1,92; 52–66 лет – 1,93; >66 лет – 2,00

- Индексы инсулинорезистентности:

Индекс НОМА	Иммунореактивный инсулин x уровень глюкозы натощак / 22,5	Норма <2,7
Индекс CARO	Гликемия базальная / иммунореактивный инсулин базальный	Норма > 0,33

Все пациенты с избыточным весом должны пройти обследование для выявления причин и осложнений ожирения. Стандартный алгоритм обследования больного ожирением включает следующий комплекс:

- Липидный профиль крови (ОХС, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды)

- Глюкоза крови натощак, инсулин в сыворотке крови, HbA1c. При повышении глюкозы натощак более 5,6 ммоль/л и/или гликозилированного гемоглобина более 6,0%, отягощенном семейном анамнезе по СД, косвенных признаках инсулинорезистентности (гирсутизме, абдоминальном типе ожирения и т.д.) показано проведение стандартного глюкозотолерантного теста – ОГТТ с 75 г глюкозы,

- АЛТ, АСТ, γ -ГТ

- Мочевая кислота, креатинин

- Оценка коагулограммы

- Гормональный профиль (концентрации в сыворотке крови ТТГ, Т4 свободного, ЛГ, ФСГ, пролактина, эстрадиола, 17-оксипрогестерона, тестостерона), а также оценку содержания кортизола в слюне и свободного кортизола в суточном анализе мочи (по показаниям – малая дексаметазоновая проба с 1 мг, классический тест Лиддла)

- Уровень общего и ионизированного кальция, а также уровня 25(ОН)D и ПТГ крови для диагностики дефицита витамина D

- Кардиологическое обследование: измерение АД, ЭКГ, Допплер-эхокардиографию, холтеровское мониторирование ЭКГ, тредмилэргометрия

- УЗИ органов брюшной полости,

- Рентгенография (по показаниям – КТ/ МРТ) головы

- Исследования для исключения. Скрининг синдрома обструктивного апноэ сна – ночная пульсоксиметрия. При выявлении циклически повторяющихся эпизодов значительного снижения сатурации крови кислородом более 4% от базальной показано проведение полисомнографии.

Большая часть перечисленных методов входит в программы УМО спортсменов высокого класса.

Для дифференциальной диагностики первичного и вторичного ожирения проводят гормональные исследования, а также учитывают особенности клинических проявлений различных эндокринопатий.

Первичный гипотиреоз – программа диагностики: ТТГ, свободный Т4, УЗИ щитовидной железы. Клиника: общая слабость, сонливость, одышка при

нагрузке, одутловатость лица, утолщение языка с отпечатками зубов, брадикардия, глухие тоны сердца, запоры

Синдром гиперкортицизма – программа диагностики: АКТГ, кортизол в крови, экскреция кортизола в суточной моче, малая/ большая проба с дексаметазоном, УЗИ (КТ/МРТ) надпочечников, МРТ или КТ гипофиза. Клиника: перераспределение жира, андроидный тип телосложения/матронизм, покраснение лица, багровые стрии, повышение АД, головные боли, подавленное настроение; гиперпигментация естественных складок кожи, бордовые стрии, гнойничковые поражения кожи, стойкое повышение АД, нарушения углеводного обмена.

Синдром гиперпролактинемии – программа диагностики: пролактин, КТ/МРТ с контрастированием гипофиза, УЗИ яичников и матки – у женщин, предстательной железы – у мужчин. Клиника: эректильная дисфункция, снижение либидо, бесплодие, нарушения менструального цикла (вплоть до аменореи); гинекомастия, галакторея.

Синдром гипогонадизма (первичный/вторичный) – программа диагностики: тестостерон, ЛГ, ФСГ, эстрадиол, глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПП), УЗИ грудных желез, рентгенография черепа (боковая проекция), консультация андролога. Клиника: эректильная дисфункция, снижение либидо, бесплодие; евнухоидный тип телосложения, снижение тургора кожи, снижение мышечной массы у мужчин, гинекомастия, недоразвитие наружных половых органов.

Синдром гиперандрогении – программа диагностики: ЛГ, ФСГ, ГСПП, тестостерон, 17-оксипрогестерон, УЗИ малого таза и надпочечников, консультация гинеколога. Клиника: нарушения менструального цикла (вплоть до аменореи), андроидный тип телосложения, гирсутизм, вирилизация.

Лечение

Вовремя начатое и грамотно проведенное лечение ожирения значительно снижает связанные с ним риски. Так, при снижении веса тела на 10% от исходного – отмечается снижение общей смертности на 20-25%, на 30-

40% снижается смертность от диабета, на 40-50% – от онкологических заболеваний, связанных с ожирением; более чем на 50% сокращается риск развития диабета, на 30-50% – глюкозорезистентности, на 15% снижается уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c), уровень холестерина снижается на 10%, при этом ЛПНП – на 15% , триглицериды – на 30%, артериальное давление – приблизительно на 10 мм рт.ст.

Объем медицинской помощи больным ожирением включает:

- Профилактику увеличения массы тела и ее снижение с поддержанием достигнутых значений (снижение – 3-6 мес., стабилизации – 6-12 мес.)

- Лечение сопутствующих заболеваний

- Исключение взаимодействующих факторов риска;

Для успешного выполнения программы по снижению и поддержанию достигнутой массы тела необходимо наличие:

- квалифицированных специалистов различного профиля

- разработанной программы, содержащей четкие рекомендации по питанию, физической активности и длительному изменению образа жизни больных

- методики расчета суточной калорийности пищи и составления индивидуального пищевого рациона

- регулярного мониторинга с обязательной регистрацией показателей, отражающих эффективность лечения.

В целом программа по снижению массы тела может считаться эффективной, если удастся:

- на этапе снижения массы тела уменьшить массу тела на 5-15% от исходной с уменьшением факторов риска

- на этапе поддержания массы тела удержать достигнутую массу тела или не допустить ее увеличения более чем на 3% в течение последующих трех лет наблюдения

- добиться устойчивого уменьшения окружности талии на 4 см.

Основу лечения составляет рациональное гипокалорийное питание, учитывающее индивидуальные пищевые пристрастия больного, его образ

жизни, возраст, пол, физическую активность, экономические возможности в сочетании с увеличением физической активности.

Рекомендуемая ВОЗ система питания предполагает снижение общей калорийности и ограничение жира до 25-30% общей калорийности рациона.

Физиологическая суточная потребность энергии (в ккал) для женщин / мужчин рассчитывается по формуле:

$$\begin{aligned} & - 18-30 \text{ лет: } (0,0621 \times \text{реальная масса тела, кг} + 2,0357) \times 240 / \\ & \quad / (0,0630 \times \text{реальная масса тела, кг} + 2,8957) \times 240; \\ & - 31-60 \text{ лет: } (0,0342 \times \text{реальная масса тела, кг} + 3,5377) \times 240 / \\ & \quad / (0,0484 \times \text{реальная масса тела, кг} + 3,6534) \times 240; \\ & - >60 \text{ лет: } (0,0377 \times \text{реальная масса тела, кг} + 2,7545) \times 240 / \\ & \quad / (0,0491 \times \text{реальная массу тела, кг} + 2,4587) \times 240. \end{aligned}$$

При высоком уровне физической активности полученный результат умножают на коэффициент 1,5; умеренном – на 1,3; низком – на 1,1.

Для снижения массы тела полученную величину следует уменьшить на 20%. В случае исходного потребления больным 3000 кКал и более в сутки проводят постепенное уменьшение калорийности суточного рациона на 300-500 кКал в неделю до достижения рассчитанной индивидуальной нормы калорий. Не рекомендуют сокращение калорийности суточного рациона у женщин ниже 1200 кКал, а у мужчин — ниже 1500 кКал в сутки. Лицам с инсулинорезистентностью противопоказано голодание, фруктовые разгрузочные дни. Разгрузочные дни вводятся постепенно, не чаще 2 раз в неделю, не ранее чем через 3 месяца после полного перехода пациента на рациональное питание, их калорийность должна составлять – от 800 до 1000 кКал (в зависимости от исходной массы тела).

Показания к проведению медикаментозной терапии:

- ИМТ>30 – при снижении массы тела за три месяца немедикаментозного лечения менее чем на 5% от исходной

- ИМТ>27 – при абдоминальном ожирении и/или верифицированных сопутствующих заболеваниях, если снижение массы тела за три месяца немедикаментозного лечения менее 5%; у лиц с наследственной предрасположенностью к СД 2 типа и к артериальной гипертензии, а также у лиц с факторами риска (гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией);

- при угрозе рецидивов набора веса после снижения массы тела, необходимости быстрого снижения массы тела, прекращении курения, сезонных депрессивных расстройствах, длительных стрессах.

В настоящее время используются следующие лекарственные средства для лечения ожирения:

В настоящее время используются следующие лекарственные средства для лечения ожирения:

I. Препараты центрального действия:

- фентермин;
- дексфенфлюрамин;
- сибутрамин;
- флюоксетин.

II. Препараты периферического действия:

- метформин (сиофор);
- орлистат (ксеникал);
- троглитазон.

III. Препараты периферического и центрального действия (влияние на метаболизм):

- термогенные симпатомиметики;
- гормон роста;
- андрогены и др.

Современные подходы к лечению ожирения в общей популяции предполагают применение средств, оказывающих влияние на метаболизм, т.е. препаратов III группы, в частности, аналогов глюкагоноподобного пептида-1 и амилина.

Аналоги ГПП-1, синтезируемого кишечником в ответ на присутствие в нём пищи (Эксенатид, Баета, Виктоза, Саксенда). Под действием препаратов данной группы происходит глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина и улучшение функции бета-клеток поджелудочной железы. Одновременно они подавляют излишне высокую глюкозозависимую секрецию глюкагона, задерживают опорожнение желудка и способствуют возникновению и пролонгации чувства сытости. Снижают массу тела и уменьшает жировую массу при помощи механизмов, вызывающих уменьшение чувства голода и снижение расхода энергии. Основные недостатки – ежедневное введение подкожно, очень часто вызывает тошноту, диспепсические явления.

Аналоги амилина – гормона, который синтезирует поджелудочная железа в ответ на прием пищи (Прамлинтид, Симлин – клинические испытания, и др.). Замедляют опорожнение желудка и способствуют возникновению чувства сытости. В настоящее время симлин проходит процесс клинических испытаний для регистрации в качестве средства лечения ожирения.

ВАЖНО: при необходимости назначения медикаментозного лечения спортсменам с избыточным содержанием жира в организме, прежде всего, препаратами, обладающими центральным действием (например, запрещенных к применению WADA сибутрамина, СТГ, экзогенных и эндогенных субстанций с анаболическими андрогенными эффектами, термогенных средств др.), необходимо проведение процедуры оформления терапевтического использования!

Важно! Применение субстанций, проходящих клинические испытания (например, Симлина) противоречит Антидопинговому кодексу!

Хирургическое вмешательство

Применяют у пациентов с ИМТ, равным или превышающим 40 кг/м² (в случае неэффективности фармакотерапии), а также у больных с ИМТ 35 кг/м² и более – при сочетании ожирения с выраженным угрожающим соматическим неблагополучием (артериальная гипертензия, ИБС, недостаточность кровообращения, синдром обструктивного апноэ во сне и др.).

В настоящее время применяют следующие виды вмешательств:

- эндоскопическая установка внутрижелудочных баллонов
- шунтирующие операции на тонкой кишке (еюноилеошунтирование)
- рестриктивные операции, связанные с уменьшением объема желудочного резервуара (вертикальная/горизонтальная гастропластика, бандажирование желудка)
- комбинированные вмешательства (билиопанкреатическое и желудочное шунтирование)

После оперативного лечения пациенты нуждаются в заместительной терапии препаратами железа, кальция, показан прием поливитаминов, особенно – жирорастворимых (А, Д, Е, К). Корректирующие операции – абдоминопластика, липосакция – возможны лишь после стабилизации массы тела.

Рекомендации по физической активности.

Возможность интенсивных и продолжительных нагрузок при ожирении определяется, прежде всего, его выраженностью и особенностями течения ассоциированных осложнений – СД 2, артериальной гипертензии (АГ), остеоартрита (ОА), гастроэзофагальной рефлюксной болезни (ГРБ), неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП), стрессового недержания мочи (СНМ), психоэмоциональных расстройств и др.

Ожирение с ИМТ <35 (кг/м²) не является противопоказанием для занятий спортом в тяжелых весовых категориях спортивной борьбы и сумо, в тяжелой атлетики, а также в метаниях спортивных снарядов (молота, копья, диска) и толкании ядра, при условии отсутствия ассоциированных заболеваний (СД 2, АГ) или их контролируемого течения – условный ДОПУСК (с формированием индивидуальной программы мониторинга). В иных видах спорта вопрос об условном допуске решается индивидуально, с учетом рисков для здоровья спортсменов. Некомпенсированный СД 2 и устойчивая к медикаментозному лечению АГ, развитие ИБС и кардиопатии – основание для НЕДОПУСКА к занятиям всеми видами спорта.

Состояние предиабета (нарушение толерантности к глюкозе, нарушенная гликемия натощак или их сочетание) и синдром поликистозных яичников при ИМТ <35 (кг/м²) не являются основанием для ограничения занятий спортом – условный ДОПУСК (с формированием индивидуальной программы мониторинга).

Ожирение с ИМТ >35 кг/м² – абсолютный НЕДОПУСК!

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Derman W., Schwellnu M., Jordaan E., Blauwet Ch.A., Emery C., Pit-Grosheide P., Patino Marques N.-A., Martinez-Ferrer O., Stomphorst J., van de Vliet P., Webborn N., Willick S.E. Illness and injury in athletes during the competition period at the London 2012 Paralympic Games: development and implementation of a web-based surveillance system (WEB-IISS) for team medical staff. *Br J Sports Med.* 2015; 49(7):441-7 (<http://bjsm.bmj.com/content/47/7/420>)
2. Thuyne WV, Delbeke FT. Declared use of medication in sports. *Clin J Sport Med* 2008; 18(143):7-17
3. Mirabelli R.H., Devine M.J., Singh J., Mendosa M. The Preparticipation Physical Evaluation. *Am Fam Phisician.* 2015; 92(5):371-376
4. Bernhardt D.T., Roberts W.O. PPE: Preparticipation Physical Evaluation. 4th ed. Elk Grove Village, Ill.: American Academy of Pediatrics; 2010
5. Derman W., Schwellnu M., Jordaan E., Blauwet Ch.A., Emery C., Pit-Grosheide P., Patino Marques N.-A., Martinez-Ferrer O., Stomphorst J., van de Vliet P., Webborn N., Willick S.E. Illness and injury in athletes during the competition period at the London 2012 Paralympic Games: development and implementation of a web-based surveillance system (WEB-IISS) forteam medical staff. *Br J Sports Med.* 2015; 49(7):441-7