

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

Об утверждении клинических протоколов

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

1. Утвердить:

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

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

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

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

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

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

2. Признать утратившими силу:

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

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

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

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

Министр

Д.Л.Пиневиц

СОГЛАСОВАНО

Брестский областной
исполнительный комитет

Витебский областной
исполнительный комитет

Гомельский областной
исполнительный комитет

Гродненский областной
исполнительный комитет

Могилевский областной
исполнительный комитет

Минский областной
исполнительный комитет

Минский городской
исполнительный комитет

Государственный пограничный
комитет Республики Беларусь

Комитет государственной
безопасности Республики Беларусь

Министерство внутренних дел
Республики Беларусь

Министерство обороны
Республики Беларусь
Министерство по чрезвычайным
ситуациям Республики Беларусь

Национальная академия
наук Беларуси

Управление делами
Президента Республики Беларусь

УТВЕРЖДЕНО

Постановление
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
21.06.2021 № 85

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ «Диагностика и лечение пациентов с сахарным диабетом (взрослое население)»

ГЛАВА 1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. Настоящий клинический протокол устанавливает общие требования к объему оказания медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях пациентам (взрослое население) с сахарным диабетом (код по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (далее – МКБ-10): E10-E14, O24.4, N36.0, G59, G63.2, G99, N08.3, L97.9, M14.2, M14.6).

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

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

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

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

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

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

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

сахарный диабет (далее, если не установлено иное, – СД) – это гетерогенная группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения продукции, секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов;

СД 1 типа – заболевание, характеризующееся гипергликемией, вызванной изолированной деструкцией β -клеток поджелудочной железы, обычно приводящей к абсолютной инсулиновой недостаточности;

СД 2 типа – заболевание, характеризующееся гипергликемией, вызванной преимущественно инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью;

гестационный СД – заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» или прегестационного СД.

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

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

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

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

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

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

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

Применение научно обоснованных, но еще не утвержденных к применению в установленном законодательством порядке методов оказания медицинской помощи осуществляется в соответствии со статьей 18 Закона Республики Беларусь «О здравоохранении».

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

5. Индивидуальное и групповое первичное и повторное обучение пациентов в «Школе диабета» по специально разработанным структурированным программам, подготовленными медицинскими работниками, является неотъемлемым компонентом лечебного процесса с целью обеспечения пациентов знаниями и навыками для достижения индивидуализированных терапевтических целей.

ГЛАВА 2 КЛАССИФИКАЦИЯ СД И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

6. Клиническая классификация, принятая Всемирной организацией здравоохранения в 2019 году:

6.1. СД 1 типа;

6.2. СД 2 типа: с преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью;

6.3. гибридные формы СД:

медленно развивающийся иммуноопосредованный СД;

СД 2 типа, склонный к кетозу;

6.4. другие специфические типы СД:

6.4.1. моногенный диабет:

моногенные дефекты β -клеточной функции: GCK (MODY-диабет взрослого типа у молодых), HNF-1 α (MODY-диабет взрослого типа у молодых), HNF-4 α (MODY-диабет взрослого типа у молодых); HNF-1 β (RCAD – поликистоз почек с диабетом); mtDNA 3243 (MIDD – наследственный диабет от матери в сочетании с глухотой), KCNJ11 (PNDM – продолжающийся неонатальный диабет; TNDM – транзиторный неонатальный диабет и DEND – неонатальный диабет в сочетании с эпилепсией), 6q24 (TNDM), ABCC8 (MODY), INS (PNDM – продолжающийся неонатальный диабет; TNDM – транзиторный неонатальный диабет), WFS1 (Wolfram syndrome), FOXP3 (IPEX syndrome), EIF2AK3 (Wolcott-Rallison syndrom);

моногенные дефекты в действии инсулина: INSR Type A – резистентность к инсулину типа A; лепречаунизм (синдром Донахью); синдром Рабсона – Менденхолла, LMNA FPLD – семейный парциальный липоатрофический диабет; некоторые другие формы диабета, возникающие вследствие мутации гена рецептора инсулина (PPARG FPLD, AGPAT2 CGL, BSCL2 CGL);

6.4.2. болезни экзокринной части поджелудочной железы: панкреатит; фиброкалькулезная панкреатопатия; травма, панкреатэктомия, новообразования поджелудочной железы; кистозный фиброз (муковисцидоз); гемохроматоз;

6.4.3. эндокринопатии: акромегалия, гиперкортизолизм, глюкагонома, феохромоцитома, гипертиреоз, соматостатинома, альдостерома и другие синдромы;

6.4.4. СД, индуцированный ЛС или химическими препаратами: глюкокортикостероидами, тиазидными диуретиками, α -, β -адреномиметиками, α -интерфероном, тиреоидными гормонами, никотиновой кислотой, диазоксидом, пентамидином и другими ЛС;

6.4.5. СД, индуцированный инфекциями: врожденной краснухой, цитомегаловирусом и другими инфекциями;

6.4.6. необычные (редкие) формы иммуноопосредованного СД: синдром ригидного человека («Stiff-man» syndrome), синдром полиэндокринной аутоиммунной

недостаточности I и II (APS I и II) типов; другие заболевания с образованием аутоантител к рецепторам инсулина – системная красная волчанка, пигментно-сосочковая дистрофия кожи (acanthosis nigricans);

6.4.7. другие генетические синдромы, сочетающиеся с СД: Дауна, Клайнфельтера, Тернера, Лоренса – Муна – Бидля, Прадера – Вилли, атаксия Фридрейха, хореза Гентингтона, миотоническая дистрофия, порфирия;

6.5. неклассифицированные формы СД;

6.6. гипергликемия, впервые выявленная во время беременности:

СД, выявленный при беременности;

гестационный СД.

7. Клиническая классификация осложнений:

7.1. острые:

кетоацидотическая кома или диабетический кетоацидоз (далее – ДКА);

гиперосмолярная кома или гиперосмолярное гипергликемическое состояние;

молочнокислый ацидоз (лактатацидоз);

гипогликемическая кома или гипогликемия;

7.2. хронические:

диабетическая ретинопатия (далее – ДР);

диабетическая нефропатия (далее – ДН);

диабетическая нейропатия (далее – ДНП);

синдром диабетической стопы, остеоартропатия.

8. Классификация по МКБ-10:

E10 Инсулинозависимый СД;

E11 Инсулиннезависимый СД;

E12 СД, связанный с недостаточностью питания;

E13 Другие уточненные формы СД;

E14 СД неуточненный;

O24.4 Гестационный СД.

9. Классификация осложнений по МКБ-10:

СД (E10-E14):

с комой:

диабетическая:

кома с кетоацидозом (кетоацидотическая) или без него;

гиперосмолярная кома;

гипогликемическая кома;

гипергликемическая кома без дополнительных уточнений;

(E10.1-E14.1) с кетоацидозом:

диабетический:

ацидоз без упоминаний о коме;

кетоацидоз без упоминаний о коме;

(E10.2-E14.2) с поражением почек;

(E10.3-E14.3) с поражениями глаз;

(E10.4-E14.4) с неврологическими проявлениями;

(E10.5-E14.5) с нарушением периферического кровообращения;

(E10.7-E14.7) с множественными осложнениями;

(E10.8-E14.8) с неуточненными осложнениями;

(E10.9-E14.9) без осложнений;

E87.2 Ацидоз молочнокислый;

H28.0 Диабетическая катаракта;

H36.0 ДР;

N08.3 Гломерулярные поражения при СД (ДН; интракапиллярный гломерулонефроз; синдром Киммельстила – Уилсона);

G59.0 Диабетическая мононейропатия;

G63.2 Диабетическая дистальная полинейропатия;

G99.0 Диабетическая автономная нейропатия;
 L97.9 Язва нижней конечности, не классифицированная в других рубриках;
 M14.2 Диабетическая артропатия;
 M14.6 Синдром диабетической стопы с остеоартропатией Шарко.

ГЛАВА 3 ДИАГНОСТИКА СД

10. Проводится на основании факторов риска, клинических симптомов и лабораторного определения концентрации глюкозы в крови (натощак, через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы, случайно в любое время суток вне зависимости от времени приема пищи), гликированного гемоглобина (далее – HbA1c).

11. Диагностические критерии СД и других нарушений гликемии приведены в таблице 1.

Таблица 1. Диагностические критерии СД и других нарушений гликемии

Показатель		Норма	Предиабет	СД
Гликемия, ммоль/л	Натощак, цельная капиллярная кровь	<5,6	≥5,6 – <6,1 нарушенная гликемия натощак	≥6,1
	Натощак, плазма венозной крови	<6,1	≥6,1 – <7,0 нарушенная гликемия натощак	≥7,0
	Через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы (цельная капиллярная кровь, плазма венозной крови)	<7,8	≥7,8 – <11,1 нарушенная толерантность к глюкозе	≥11,1
HbA1c, %	Цельная кровь	<5,7	≥5,7 – <6,5	≥6,5

12. Факторы риска развития СД 2 типа:
 избыточная масса тела или ожирение: индекс массы тела (далее – ИМТ) ≥25 кг/м²;
 возраст старше 45 лет;
 семейный анамнез (СД у родственников первой степени родства);
 артериальная гипертензия (далее – АГ): артериальное давление (далее – АД) ≥140/90 мм рт. ст. или пациент принимает антигипертензивные ЛС;
 другие сердечно-сосудистые заболевания (далее – ССЗ);
 гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия;
 привычно низкая физическая активность (ходьба или другая динамическая физическая нагрузка менее 30 мин в день или менее 3 ч в неделю);
 женщины, родившие ребенка с массой тела более 4 кг или имевшие клинический диагноз «гестационный СД»;
 женщины с синдромом поликистозных яичников.

Риск СД 2 типа расценивают как высокий при избыточной массе тела или ожирении + один (или более) любой другой фактор риска.

13. Для оценки риска развития СД 2 типа может быть использована шкала FINDRISC (The Finnish Diabetes Risk Score). Высокий риск СД 2 типа устанавливают при сумме баллов ≥15.

14. Клинические критерии:

полидипсия, полиурия;
 слабость, утомляемость, рецидивирующие кожные инфекции, кандидоз, вульвит, баланит;
 симптомы дегидратации и катаболизма (прогрессирующее снижение массы тела, сухость кожных покровов и слизистых, сниженный тургор кожи, «запавшие глаза», рвота, дыхание Куссмауля, запах ацетона в выдыхаемом воздухе).

Наличие и выраженность клинических проявлений определяется степенью декомпенсации углеводного обмена.

15. Лабораторную диагностику СД (определение концентрации глюкозы в крови, HbA1c) проводят в случае:

выявления клинических критериев (симптомов) СД;
наличия высокого риска СД 2 типа.

Скрининг гипергликемии показан всем пациентам, госпитализированным по экстренным медицинским показаниям, в связи с острым критическим состоянием (острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения, острое состояние, требующее хирургического вмешательства).

16. Клинический диагноз СД устанавливается при наличии двух лабораторных показателей, соответствующих диагностическим критериям СД:

глюкоза крови натощак (два анализа, выполненные в разные дни);

глюкоза крови натощак и HbA1c;

глюкоза крови натощак и через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы.

17. HbA1c не используется в качестве диагностического критерия при следующих болезнях и состояниях: анемии, гемоглобинопатии, во II и III триместрах беременности, при гемодиализе, недавней кровопотери или переливании крови, лечении эритропоэтином, остром начале СД 1 типа.

Для диагностики СД у данной категории пациентов определяют концентрацию глюкозы крови.

18. Пероральный глюкозотолерантный тест (далее – ГТТ):

18.1. проводится в случае сомнительных значений гликемии для уточнения клинического диагноза, для диагностики гестационного СД или при наличии ограничений возможности выполнить HbA1c;

18.2. не проводится:

на фоне острых заболеваний;

на фоне кратковременного приема ЛС, повышающих уровень гликемии (глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, тиазидные диуретики, β -адреноблокаторы);

при диагностированном СД или выявленной тощачковой гликемии $\geq 7,0$ ммоль/л или случайной гипергликемии $\geq 11,1$ ммоль/л.

19. Диагностические критерии СД 1 типа:

острое начало;

наличие и прогрессирование клинических симптомов СД;

кетонурия;

молодой возраст;

наличие родственников первой линии с СД 1 типа и (или) аутоиммунной патологией у пациента.

20. Диагностические критерии СД 2 типа:

возраст 45 лет и старше;

избыточная масса тела или ожирение по абдоминальному типу;

отсутствие кетонурии;

отягощенная по СД 2 типа наследственность.

21. Дифференциальная диагностика СД 1 или 2 типа проводится в случае отсутствия двух и более диагностических критериев на основании дополнительных мероприятий: определение в сыворотке или плазме крови уровней диабет-ассоциированных антител, С-пептида (базальный, стимулированный).

22. Для дифференциальной диагностики специфического типа СД оценивают:

наследственный и лекарственный анамнез;

наличие сопутствующей патологии: панкреатит и другая патология поджелудочной железы, эндокринные заболевания, другие заболевания;

специфические клинические проявления: глухота, нарушения зрения с атрофией сетчатки, проявления энцефалопатии;

изменения внешности: нарушения роста, эльфовидное лицо, крыловидные складки шеи, большие уши, микрогнатия, отсутствие подкожно-жировой клетчатки, нарушение полового развития, acanthosis nigricans и иное.

При необходимости проводится консультация врача-генетика и генетическое тестирование.

23. При выявлении гипергликемии на фоне критического состояния, обусловленного различными интеркуррентными заболеваниями (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, большое хирургическое вмешательство и иные заболевания), необходимо дифференцировать следующие ситуации:

- стрессовая гипергликемия (гипергликемия критического состояния);
- впервые выявленный СД;
- декомпенсация СД, диагностированного ранее.

С целью дифференциальной диагностики необходимо уточнить анамнез в отношении предшествующего СД и (или) гипергликемии.

В случае впервые выявленной гипергликемии при экстренной госпитализации необходимо определить уровень HbA_{1c}; его повышение более 6,5 % свидетельствует в пользу СД.

24. Для всех пациентов с установленным СД проводится стратификация сердечно-сосудистого риска (далее – ССР):

24.1. очень высокий (включая экстремальный) – при наличии одного из следующих критериев:

- пациенты с установленным ССЗ;
- пациенты с другими повреждениями органов-мишеней: протеинурия, нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации (далее – СКФ) ≤ 30 мл/мин), гипертрофия левого желудочка, ретинопатия;
- пациенты, имеющие три и более основных фактора риска (возраст старше 65 лет, АГ, дислипидемия, курение, ожирение);

пациенты с ранним началом СД 1 типа (в возрасте до 10 лет) и длительностью заболевания >20 лет;

24.2. высокий – пациенты с длительностью СД ≥ 10 лет без поражения органов-мишеней и наличием любого другого дополнительного фактора риска;

24.3. умеренный – молодые пациенты: СД 1 типа в возрасте младше 35 лет или СД 2 типа в возрасте младше 50 лет с длительностью СД менее 10 лет без других факторов риска.

25. При выявлении СД 2 типа также проводится скрининг микрососудистых осложнений СД и ССЗ, включающий:

общий анализ мочи (далее – ОАМ), при отсутствии патологии осадка мочи – анализ альбуминурии;

биохимический анализ крови (далее – БАК): общий холестерин (далее – оХС), липопротеины низкой плотности (далее – ЛПНП), триглицериды (далее – ТГ), креатинин, расчет СКФ, общий белок, общий билирубин, аланинаминотрансфераза (далее – АЛТ), аспаратаминотрансфераза (далее – АСТ);

осмотр стоп;

осмотр врачом-офтальмологом с оценкой глазного дна в условиях мидриаза;

тонометрию, электрокардиограмму (далее – ЭКГ) в покое;

по медицинским показаниям (в случае умеренного, высокого, очень высокого, экстремального ССР) выполняются дополнительные исследования: эхокардиография (далее – ЭхоКГ), ультразвуковое исследование (далее – УЗИ) брахиоцефальных артерий или бедренных артерий, холтеровское мониторирование ЭКГ (далее – ХМ-ЭКГ), суточное мониторирование АД (далее – СМАД) и другие исследования в соответствии с рекомендациями врача-специалиста.

ГЛАВА 4

ФОРМУЛИРОВКА КЛИНИЧЕСКОГО ДИАГНОЗА, ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ К ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

26. Требования к формулировке клинического диагноза:

26.1. нозологическая форма: СД с указанием типа;

26.2. хронические осложнения СД:

ДР (указать стадию на правом глазу, на левом глазу); перенесенная лазерная коагуляция сетчатки (фокальная и (или) панретинальная), год проведения);

ДН (указать стадию хронической болезни почек (далее – ХБП) и индекс альбуминурии);

ДНП (указать форму);

риск развития синдрома диабетической стопы (указать);

синдром диабетической стопы (указать форму и локализацию язвенного дефекта, степень по Вагнеру, уровни ампутаций);

диабетическая остеоартропатия (указать стадию);

26.3. ассоциированные макрососудистые заболевания и прочая сопутствующая патология, в том числе:

ишемическая болезнь сердца (указать форму);

цереброваскулярные заболевания (указать);

заболевания артерий нижних конечностей: указать стадию, уровень поражения, вид оперативного лечения (наименование оперативного вмешательства – ампутация, реваскуляризация, если проводились – год проведения), указать критическую ишемию;

АГ (указать степень, риск сердечно-сосудистых осложнений);

хроническая сердечная недостаточность (далее – ХСН) (указать стадию);

ожирение (указать степень);

дислипидемия;

неалкогольная жировая болезнь печени.

27. Цель лечения – компенсация углеводного и липидного обмена, нормализация уровня АД при хорошей переносимости. Выбор индивидуальных целей лечения зависит от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличия осложнений СД и риска тяжелой гипогликемии (риск повышен при наличии тяжелой гипогликемии в анамнезе, бессимптомной гипогликемии, длительности СД более 10 лет, ХБП С3-5, деменции).

Для большинства взрослых пациентов с СД адекватным является целевой уровень HbA1c <7,0 %, приведенный в таблице 2, или снижение исходного HbA1c на 0,5 % и более за 3 месяца при недостижении индивидуального целевого уровня.

Таблица 2. Индивидуальные целевые уровни HbA1c

Категория Пациентов	Возраст, годы			Старческая астенция и (или) деменция	Ожидаемая продолжительность жизни <5 лет
	молодой (<45)	средний (45–59)	пожилой и старческий (60–90)		
Нет тяжелых осложнений СД и (или) риска тяжелой гипогликемии	<6,5 %	<7,0 %	<7,5 %	<8,5 %	Избегать гипогликемии и симптомов гипергликемии
Есть тяжелые осложнения СД и (или) риск тяжелой гипогликемии	<7,0 %	<7,5 %	<8,0 %		

Указанным значениям HbA1c ориентировочно соответствуют приведенные в таблице 3 целевые значения пре- и постпрандиального уровня глюкозы плазмы и (или) сыворотки (не относятся к беременным).

Таблица 3. Целевые значения уровней глюкозы плазмы/сыворотки, соответствующих индивидуальным целевым уровням HbA1c

HbA1c, %	Глюкоза плазмы/сыворотки натощак/перед едой, ммоль/л	Глюкоза плазмы/сыворотки через 2 ч после еды, ммоль/л
<6,5	<6,5	<8,0
<7,0	<7,0	<9,0
<7,5	<7,5	<10,0
<8,0	<8,0	<11,0
<8,5	<8,5	<12,0

При оценке компенсации углеводного обмена методом непрерывного мониторинга гликемии учитывают целевые показатели, указанные в таблице 4.

Таблица 4. Целевые показатели непрерывного мониторинга гликемии

Параметры	Показатели, % (ммоль/л)
Время в целевом диапазоне гликемии	>70 (3,9–10,0)
Время в гипогликемии	<4 (<3,9); <1 (<3,0)
Время в гипергликемии	<25 (>10,0); <5 (>13,9)

Целевые показатели липидов:

целевые уровни ЛПНП определяются в зависимости от ССР:

пациенты очень высокого риска: <1,4 ммоль/л или снижение исходного уровня ЛПНП на 50 % и более (в случае экстремального риска может быть рекомендован показатель <1,0 ммоль/л);

пациенты высокого риска: <1,8 ммоль/л или снижение исходного уровня ЛПНП на 50 % и более;

пациенты умеренного риска: <2,5 ммоль/л или снижение исходного уровня ЛПНП на 50 % и более;

целевой уровень показателей липопротеинов высокой плотности (далее – ЛПВП): у мужчин – >1,0 ммоль/л, у женщин – >1,3 ммоль/л;

целевой уровень ТГ – <1,7 ммоль/л.

Целевые уровни показателей АД: первичная цель – достижение АД <140/90 мм рт. ст., далее при хорошей переносимости – менее 130/80 мм рт. ст., но не <120/80 мм рт. ст.

28. Медицинские показания к госпитализации:

впервые выявленный СД 1 типа;

лечение острых осложнений;

недостижение целевых показателей гликемического контроля при СД 1 типа (в течение 6 месяцев и более, превышение индивидуального целевого уровня HbA1c более чем на 2,5 %);

обучение пациентов с СД на интенсифицированной инсулинотерапии в «Школе диабета»;

аллергическая реакция на гипогликемические препараты;

беременность и СД 1 типа, гестационный СД на инсулинотерапии: в сроках до 12 недель, в 20–22, 28–32 недели при отсутствии акушерских осложнений; при развитии осложнений показана госпитализация в акушерско-гинекологическое отделение; родовая госпитализация в акушерско-гинекологическое отделение – в 36–38 недель беременности;

беременность и СД 2 типа – при необходимости назначения инсулинотерапии; родовая госпитализация в акушерско-гинекологическое отделение в 36–38 недель беременности;

клинически значимое ухудшение течения СД, его осложнений и сопутствующей патологии.

ГЛАВА 5 ЛЕЧЕНИЕ СД 1 ТИПА

29. Лечение СД 1 типа включает: инсулинотерапию, обучение в «Школе диабета», самоконтроль. Для подбора и коррекции доз инсулина учитывается режим питания и физическая активность.

30. Инсулинотерапия – основной и единственный метод лечения СД 1 типа. Рекомендована интенсифицированная инсулинотерапия в режиме многократных инъекций (устройство введения – инсулиновый шприц 100 ЕД/мл, инсулиновая шприц-ручка) или непрерывной подкожной инфузии инсулина (устройство введения – инсулиновая помпа).

31. Виды инсулина:

аналог инсулина ультракороткого и сверхбыстрого действия (начало действия – через 5–15 мин. после подкожного введения, пик действия – в среднем через 1–2 ч., продолжительность действия – 4–5 ч.);

генно-инженерный инсулин короткого действия (начало действия – через 20–30 мин., пик действия – через 2–4 ч., продолжительность действия – до 5–6 ч.);

генно-инженерный инсулин средней длительности действия (нейтральный протамин Хагедорна (далее – НПХ-инсулин) (начало действия – через 2 ч., пик действия – через 6–10 ч., продолжительность действия – 12–16 ч.);

аналог инсулина длительного и сверхдлительного действия (начало действия – через 1–2 ч., пик действия – не выражен, продолжительность действия – до 24–36 ч.);

готовые смеси генно-инженерных инсулинов короткого действия и НПХ-инсулинов (начало действия – через 30 мин., пик действия – через 2–8 ч., продолжительность действия – до 24 ч.);

двухфазная суспензия аналога инсулина ультракороткого действия и кристаллов протаминированных аналогов инсулина ультракороткого действия (начало действия – через 5–15 мин., пик действия – через 1–2 ч., продолжительность действия – до 24 ч.).

32. Техника инъекций инсулина:

инсулин вводится в здоровую подкожную клетчатку с чередованием мест инъекций; следует избегать внутривенных и внутримышечных инъекций, а также инъекций в область шрамов и участков липогипертрофии;

инсулин короткого действия вводится за 20–30 мин. до приема пищи при уровне гликемии, близком к индивидуальному целевому уровню;

аналог инсулина сверхбыстрого или ультракороткого действия при уровне гликемии, близком к индивидуальному целевому уровню, вводится непосредственно перед приемом пищи, при необходимости можно вводить сразу после ее приема;

базальный инсулин вводится вне зависимости от приема пищи;

традиционные места введения инсулина: живот (кроме области вокруг пупка и средней линии живота), передненаружная часть верхней трети бедра, средняя наружная треть плеча, верхненаружная часть ягодиц и наружная часть поясничной области;

предпочтительные места введения инсулина в зависимости от его вида:

живот – инсулин короткого действия;

бедро или ягодица – НПХ-инсулин;

живот (для повышения скорости всасывания) – готовые смеси инсулина (короткий и (или) НПХ-инсулин);

любые места для инъекций – аналоги инсулина сверхбыстрого, ультракороткого, длительного и сверхдлительного;

при повышенном уровне гликемии перед приемом пищи рекомендуется увеличивать интервал времени от инъекции инсулина короткого действия или аналога инсулина ультракороткого действия до приема пищи.

33. Общие правила подбора схемы инсулинотерапии:

доза инсулина подбирается индивидуально под контролем гликемического профиля с учетом количества углеводов в пище и ожидаемой физической активности;

расчет дозы инсулина производится в зависимости от фазы СД: манифестация, ремиссия (так называемый «медовый месяц»), лабильная ремиссия, постремиссия или «тотальный диабет». Общая суточная потребность в инсулине обычно составляет от 0,4 до 1,0 ЕД/кг/сут. Более высокие дозы необходимы при беременности или появлении сопутствующих заболеваний. Ограничений доз инсулина нет;

типичная стартовая доза инсулина для пациентов с СД 1 типа без признаков декомпенсации составляет 0,5 ЕД/кг/сут. При длительной декомпенсации суточная доза может быть значительно выше;

доза базального (фонового) инсулина составляет примерно 50 % от общей суточной дозы инсулина и в режиме многократных инъекций может быть распределена в течение дня;

доза болюсного (прандиального) инсулина может изменяться ежедневно и зависит от уровня гликемии и количества съеденных углеводов. Питание пациента с СД 1 типа по соотношению белков, жиров и углеводов не отличается от такового у здорового человека, но осуществляется с обязательным учетом углеводов по системе углеводных единиц (далее – УЕ): 1 УЕ = 10 г. углеводов;

примерная потребность в УЕ в сутки в зависимости от ИМТ и характера труда приведена в таблице 5:

Таблица 5. Примерная потребность в углеводных единицах в сутки

ИМТ	Категория труда	Количество УЕ в сутки
18,5–24	Тяжелый физический труд	25–30
	Среднетяжелый физический труд	20–22
	Работа «сидячего» типа	16–18
	Малоподвижный образ жизни	12–15
≥25	Тяжелый физический труд	20–25
	Среднетяжелый физический труд	15–17
	Работа «сидячего» типа	11–16
	Малоподвижный образ жизни	Не менее 10
<18,5	Любой труд	25–30

примерный расчет стартовых доз инсулина при режиме многократных инъекций для пациента весом 72 кг:

суточная доза инсулина = 0,5 Ед х вес (72 кг) = 36 Ед;

общая доза базального инсулина = 50 % от суточной дозы = 18 Ед.;

общая доза прандиального инсулина = 50 % от суточной дозы = 18 Ед.;

доза прандиального инсулина перед завтраком, обедом и ужином = 1/3 от общей дозы прандиального инсулина = 6 Ед.

Дальнейшее перераспределение доз инсулина проводится в зависимости от результатов гликемического профиля:

коррекция дозы болюсного (прандиального) инсулина осуществляется ежедневно и зависит от уровня гликемии и количества углеводов в еде;

при достижении компенсации диабета для коррекции доз прандиального инсулина вычисляют углеводный коэффициент (количество единиц инсулина на 1 УЕ) и фактор чувствительности к инсулину (на сколько ммоль/л снижает повышенный уровень глюкозы крови 1 ЕД. инсулина).

34. Самоконтроль гликемии с использованием индивидуального глюкометра рекомендуется проводить не менее 4 раз в сутки (до еды, через 2 ч. после нее, перед ночным сном, ночью).

В дополнение к глюкометру могут использоваться системы непрерывного мониторинга гликемии.

35. Наблюдение пациентов с СД 1 типа без осложнений включает:

осмотр врачом-эндокринологом 1 раз в 6 месяцев;

анализ дневника самоконтроля, оценку массы тела, тонометрию – при каждом посещении врача;

осмотр мест инъекций, оценку техники введения инсулина – 1 раз в 6 месяцев;

осмотр стоп – первый раз не позднее 5 лет от дебюта СД, далее – 1 раз в год;

стратификацию ССР – первый раз не позднее 5 лет от дебюта СД, далее – 1 раз в год;

НbA1c – 1 раз в 6 месяцев;

ОАМ, анализ альбуминурии – первый раз не позднее 5 лет от дебюта СД, далее – 1 раз в год;

БАК: оХС, ЛПНП, ТГ, креатинин, расчет СКФ, общий белок, общий билирубин, АЛТ, АСТ – 1 раз в год;

осмотр врачом-офтальмологом с оценкой глазного дна в условиях мидриаза: первый раз не позднее 5 лет от дебюта СД, далее – 1 раз в год.

ГЛАВА 6 ЛЕЧЕНИЕ СД 2 ТИПА

36. Лечение СД 2 типа включает: модификацию образа жизни, фармакотерапию, самоконтроль (гликемии, массы тела, АД), обучение в «Школе диабета», хирургическое лечение (метаболическая хирургия при морбидном ожирении).

37. Модификация образа жизни направлена на профилактику или лечение избыточной массы тела и ожирения и проводится в соответствии с клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с ожирением (взрослое население)». Включает рекомендации по питанию, регулярной физической активности, отказу от курения, отказу или умеренному употреблению алкоголя.

Медицинские противопоказания и меры предосторожности определяются возрастом пациента, наличием осложнений СД и сопутствующих заболеваний и переносимости.

38. Фармакотерапия включает:

38.1. прием пероральных антигипергликемических ЛС:

бигуанидов: метформин 500–3000 мг/сут.; метформин модифицированного высвобождения 500–2000 мг/сут.;

производных сульфонилмочевины (далее – ПСМ): глибенкламид 2,5–20 мг/сут.; гликлазид с модифицированным высвобождением 30–120 мг/сут.; гликлазид 80–320 мг/сут.; гликвидон 30–120 мг/сут.; глимепирид 1–6 мг/сут.;

ингибиторов дипептилпептидазы-4 (далее – иДПП-4): ситаглиптин 25–100 мг/сут., вилдаглиптин 50–100 мг/сут., линаглиптин 5 мг/сут.;

ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (далее – иНГЛТ-2): эмпаглифлозин 10–25 мг/сут.

Глибенкламид, метформин, ситаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин и эмпаглифлозин могут применяться в составе комбинированных ЛС. В таком случае суточная доза делится на 2 приема;

38.2. прием инъекционных антигипергликемических препаратов (вводятся подкожно):

агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (далее – арГПП-1): лираглутид 0,6–1,2–1,8 мг/сут.;

инсулинов.

39. Применяется пошаговый алгоритм индивидуализированного выбора глюкозоснижающей терапии в зависимости от уровня HbA_{1c} на момент диагностики:

исходный HbA_{1c} 6,5–7,5 % – монотерапия (чаще всего метформин);

исходный HbA_{1c} 7,6–10,0 % – комбинация двух или трех ЛС с разным механизмом действия;

исходный HbA_{1c} >10,0 % – комбинация инъекционных (базальный инсулин или арГПП-1) и пероральных глюкозоснижающих ЛС или базис-болюсный режим инсулинотерапии.

Метформин рекомендуется как ЛС первой линии глюкозоснижающей терапии всем пациентам при хорошей переносимости и отсутствии медицинских противопоказаний.

Комбинированная глюкозоснижающая терапия назначается при недостижении на фоне монотерапии индивидуальных целевых показателей компенсации углеводного обмена.

Для второй линии терапии обычно используются ПСМ.

Пациентам с риском гипогликемии или манифестными атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями рекомендуются иДПП-4 или арГПП-1, или иНГЛТ-2.

Пациентам с установленным атеросклеротическим ССЗ или ХБП рекомендуются арГПП-1 или иНГЛТ-2.

При наличии сердечной недостаточности предпочтение отдается иНГЛТ-2.

Пациентам, которые нуждаются в снижении или удержании массы тела, рекомендованы арГПП-1 или иНГЛТ-2.

Противопоказано комбинировать два препарата ПСМ, иДПП-4 и арГПП-1.

СД 2 типа является прогрессирующим заболеванием с неуклонным снижением функции β -клеток, что в конечном итоге определяет необходимость назначения инсулина с последующей постепенной отменой других ЛС.

40. Медицинские показания к инициации инсулинотерапии:

впервые выявленный СД 2 типа с $HbA_{1c} >10,0\%$ и наличием клинических симптомов декомпенсации;

отсутствие достижения индивидуальных целей гликемического контроля на фоне модификации образа жизни, терапевтических дозировок антигипергликемических ЛС или их комбинации в течение 3 месяцев;

наличие медицинских противопоказаний к назначению или непереносимости других антигипергликемических ЛС;

кетацидоз;

необходимость больших хирургических вмешательств, острые заболевания или обострения хронических болезней, сопровождающиеся признаками декомпенсации СД (инсулинотерапия может носить временный характер).

Базальный инсулин назначается в начальной дозе 10 ЕД/сут. или 0,2 ЕД/кг/сут. подкожно с дальнейшей титрацией дозы по уровню гликемии.

Интенсификация инсулинотерапии проводится в зависимости от уровня гликемии, HbA_{1c} и текущих доз инсулина, вводимых за 1 инъекцию, посредством изменения дозы и схемы введения базального инсулина, добавления инъекций болюсного инсулина 1–3 раза в сутки.

Перед плановым переводом пациента на инсулинотерапию необходимо обучение в «Школе диабета».

41. Мониторинг эффективности глюкозоснижающей терапии проводится:

по уровню HbA_{1c} – 1 раз в 3 месяца до достижения индивидуального целевого уровня HbA_{1c} , далее – 1 раз в 6–12 месяцев;

по результатам самоконтроля (контроль гликемии, массы тела, АД с отметкой в дневнике самоконтроля).

Частота самоконтроля гликемии в домашних условиях с использованием индивидуального глюкометра зависит от вида глюкозоснижающей терапии; рекомендуемая кратность определения:

на диетотерапии и метформине – не менее 1 раза в неделю в разное время суток;

на пероральной глюкозоснижающей терапии и (или) базальном инсулине – 1 раз в сутки в разное время, гликемический профиль (4 раза в сутки: до еды, через 2 ч. после еды, перед ночным сном, периодически ночью) – 1 раз в неделю;

на базис-болюсной инсулинотерапии – 4 раза в сутки (до еды, через 2 ч. после еды, перед ночным сном, периодически ночью).

42. Хирургическое лечение (метаболическая хирургия) может быть рекомендовано как метод лечения СД 2 типа у пациентов с $ИМТ \geq 35 \text{ кг/м}^2$, не достигших снижения массы тела и контроля гликемии на фоне лечения. Цель метаболической хирургии – снижение массы тела, достижение компенсации углеводного обмена и минимизация использования глюкозоснижающих препаратов.

43. Лечение доклинических стадий СД 2 типа (предиабета) предусматривает модификацию образа жизни с увеличением физической активности и снижением массы тела в соответствии с вышеизложенными принципами. При отсутствии медицинских противопоказаний может быть назначен метформин в терапевтических дозах.

44. Лечение СД 2 типа предполагает многофакторную метаболическую терапию для профилактики развития осложнений и ассоциированных заболеваний, в первую очередь ССЗ. С этой целью помимо модификации образа жизни и глюкозоснижающей терапии по медицинскому показанию применяются следующие виды терапии, направленной на коррекцию ССР:

липидснижающая терапия (статины, эзетимиб, фибраты) с учетом ССР и уровня ЛПНП, ТГ;

антитромбоцитарная терапия (ацетилсалициловая кислота): может быть рассмотрена для первичной профилактики ССЗ у пациентов высокого и очень высокого ССР.

45. Наблюдение пациентов с СД 2 типа без осложнений включает:

осмотр лечащим врачом – 1 раз в 6 месяцев;

анализ дневника самоконтроля, оценку массы тела, тонометрию – при каждом посещении врача;

осмотр мест инъекций, оценку техники введения инсулина – 1 раз в 6 месяцев;

осмотр стоп – 1 раз в год;

стратификацию ССР – 1 раз в год;

НbA1c – 1 раз в 6 месяцев;

ОАМ, анализ альбуминурии – 1 раз в год;

БАК: оХС, ЛПНП, ТГ, креатинин, расчет СКФ, калий, общий белок, общий билирубин, АЛТ, АСТ, мочевая кислота – 1 раз в год;

осмотр врачом-офтальмологом с оценкой глазного дна в условиях мидриаза – 1 раз в год;

ЭКГ – 1 раз в год.

ГЛАВА 7

ЛЕЧЕНИЕ ДРУГИХ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ТИПОВ СД

46. Лечение других специфических типов СД включает:

лечение основного заболевания;

обучение в «Школе диабета», самоконтроль гликемии, массы тела, АД;

глюкозоснижающую терапию;

коррекцию ССР.

47. Глюкозоснижающая терапия при других специфических типах СД проводится с использованием оральных или инъекционных препаратов, инсулинотерапии (многократных подкожных инъекций).

Выбор типа глюкозоснижающей терапии проводится с учетом каузального патологического фактора, наличия медицинских противопоказаний для назначения ЛС и степени компенсации.

Недостижение целевых показателей компенсации углеводного обмена является обязательным медицинским показанием для инициации инсулинотерапии.

48. Медицинские показания к госпитализации определяются основным заболеванием, декомпенсацией СД и необходимостью проведения дифференциальной диагностики.

ГЛАВА 8

ГЕСТАЦИОННЫЙ СД

49. Диагностика нарушений углеводного обмена во время беременности проводится поэтапно:

при первом обращении беременной к врачу-специалисту любой специальности на сроке до 24 недели – назначается определение глюкозы венозной плазмы натощак;

при отсутствии нарушений углеводного обмена на ранних сроках беременности – ГТТ в 24–28 недель, обязательно – в случае наличия факторов риска.

Диагностика гестационного СД проводится по плазме венозной крови (предпочтительно) или по цельной капиллярной крови.

50. Для прегестационного СД характерна тощаковая гликемия венозной плазмы ≥ 7 ммоль/л или гликемия венозной плазмы через 2 ч. в ходе ГТТ, или случайная гликемия $\geq 11,1$ ммоль/л в плазме венозной крови, или НbA1c $\geq 6,5$ %. Прегестационный СД чаще диагностируется в I триместре, Гестационный СД – во II и III. Клинический диагноз (тип)

манифестного (впервые выявленного) прегестационного СД уточняется при возможности в ближайшие сроки с учетом классификации Всемирной организации здравоохранения.

51. Критерии Гестационного СД приведены в таблице 6.

Таблица 6. Критерии гестационного СД

Показатель	Значения, соответствующие ГСД
Гликемия натощак	$>4,6$ ммоль/л в цельной капиллярной или $\geq 5,1$ ммоль/л в плазме венозной крови
Через 1 ч при проведении ПТТГ	$\geq 9,0$ ммоль/л в цельной капиллярной или $\geq 10,0$ ммоль/л в плазме венозной крови
Через 2 ч при проведении ПТТГ	$>7,7$ ммоль/л в цельной капиллярной или $\geq 8,5$ ммоль/л в плазме венозной крови

Клинический диагноз Гестационный СД может быть установлен при повышении одного из показателей ГТТ. При получении аномального значения натощак ГТТ не проводится. При получении аномального значения во второй точке теста (через 1 ч.) третье измерение не требуется.

ГТТ не показан при выраженном токсикозе, строгом постельном режиме, обострении хронического панкреатита или синдроме резецированного желудка, на фоне острого воспалительного заболевания. Абсолютным медицинским противопоказанием является манифестация СД, индивидуальная непереносимость глюкозы.

52. Факторы риска развития:

избыточная масса тела или ожирение до беременности;
гестационный СД в анамнезе;
СД 2 типа у родственников 1 и 2 степени родства;
возраст старше 30 лет;
макросомия плода во время настоящей беременности или в анамнезе;
быстрая и большая прибавка массы тела во время настоящей беременности;
гликозурия во время предшествующей или настоящей беременности;
многоводие во время предшествующей или настоящей беременности;
мертворождение в анамнезе;
преждевременные роды в анамнезе;
рождение детей с врожденными пороками развития в анамнезе;
необъяснимая смерть новорожденного в анамнезе;
прием глюкокортикоидов во время беременности;
беременность, наступившая вследствие методов экстракорпорального оплодотворения;
многоплодная беременность;
нарушение толерантности к глюкозе до беременности.

53. Цель лечения – достижение целевых уровней гликемии для профилактики диабетической фетопатии.

Целевые показатели гликемического контроля при гестационном СД приведены в таблице 7.

Таблица 7. Целевые показатели гликемического контроля при гестационном СД

Исследуемый показатель		Целевой уровень
Глюкоза, ммоль/л (результат, калиброванный по плазме/сыворотке)	Натощак, перед едой, перед сном, ночью в 03-00	$<5,1$
	Через 1 ч после еды	$\leq 6,7$
Гипогликемия		Отсутствует
Кетоновые тела в моче		Отсутствуют

54. Принципы лечения включают:

рациональное питание – диетотерапия (основа лечения гестационного СД);
умеренную физическую активность;
обучение в «Школе диабета»;

самоконтроль гликемии, кетонурии, АД;
инсулинотерапию (по медицинским показаниям).

Пероральные антигипергликемические ЛС во время беременности противопоказаны.

55. Принципы рационального питания при гестационном СД:

калорийность суточного рациона зависит от ИМТ женщины до беременности и требует ограничения при избытке массы тела: при ИМТ 18,5–24,9 кг/м² калорийность должна составлять 25–30 ккал/кг/сут., при ИМТ 25–29,9 кг/м² – <25 ккал/кг/сут., при ИМТ ≥ 30 кг/м² – 12–15 ккал/кг/сут.;

ограничение суточной калорийности рациона не должно превышать 30 % от потребляемого до беременности и не должно приводить к развитию «голодного кетоза»;

необходимо исключить легкоусвояемые углеводы;

рацион должен включать 35–45 % медленноусвояемых углеводов с высоким уровнем пищевых волокон, 20–25 % белка и до 30 % жиров с преобладанием ненасыщенных (с учетом ИМТ);

частое дробное питание (три основных и 2–3 перекуса в день).

56. Показана дозированная аэробная физическая активность (150 мин. активной ходьбы в неделю, плавание, аэробная гимнастика) с учетом индивидуальных особенностей женщины. Исключена повышенная физическая нагрузка на мышцы брюшного пресса.

57. Самоконтроль гликемии осуществляется с использованием индивидуальных глюкометров натошак и через 1 ч. после еды, при инсулинотерапии – дополнительно перед едой, при необходимости – возможен контроль перед сном и ночью.

Показатели самоконтроля гликемии, а также сведения пищевого дневника, результаты самоконтроля массы тела, АД, кетонурии фиксируются в дневнике самоконтроля с последующим обсуждением при каждом посещении лечащего врача.

58. Медицинские показания к назначению инсулинотерапии при гестационном СД:

невозможность достижения целевых значений гликемии (два и более нецелевых значения) на фоне диетотерапии в течение 2 недель;

наличие признаков диабетической фетопатии по данным УЗИ на фоне диетотерапии (крупный плод к сроку гестации, увеличение толщины плаценты, двойной контур головки плода, утолщение подкожно-жирового слоя >5 мм, окружности животика плода ≥ 90 перцентиля, гепатосплено-, кардиомегалия);

впервые выявленное или нарастающее многоводие при установленном клиническом диагнозе гестационного СД (при исключении других причин многоводия).

59. Схема инсулинотерапии назначается индивидуально в зависимости от показателей гликемии:

при изолированном повышении постпрандиальной гликемии назначается инсулин короткого действия не менее чем за 30 мин. до еды или аналог инсулина ультракороткого действия за 5–15 мин. перед основными приемами пищи. Подбор дозы осуществляется по уровню постпрандиальной гликемии через 1 ч. после еды (целевой уровень – не более 6,7 ммоль/л);

при изолированном повышении гликемии натошак – пролонгированный инсулин (или его аналог) перед сном в 22–23 ч. (цель – гликемия натошак до 5,1 ммоль/л);

при сочетании постпрандиальной и тощачковой гипергликемии показана базис-болюсная инсулинотерапия.

При назначении инсулинотерапии обязательным является обучение пациентки в «Школе диабета». Подбор инсулинотерапии проводится в стационарных условиях.

60. Медицинское наблюдение пациентов с гестационным СД:

до 30 недель беременности: посещения беременными на диетотерапии врача акушера-гинеколога – 1 раз в 2 недели, на инсулинотерапии – врача-эндокринолога 1 раз в 2 недели;

после 30 недель беременности: посещения беременными на диетотерапии врача акушера-гинеколога – 1 раз в неделю, на инсулинотерапии – врача-эндокринолога 1 раз в неделю.

Гестационный СД не является медицинским показанием к досрочному родоразрешению и плановому кесареву сечению.

После родоразрешения инсулинотерапия отменяется, проводится контроль гликемии на фоне диетотерапии с реклассификацией клинического диагноза через 4–12 недель после родов.

ГЛАВА 9 ОСТРЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ СД

61. Острые осложнения СД включают диабетические гипергликемические и гипогликемические состояния.

62. Острое диабетическое гипергликемическое состояние включает ДКА с комой и без таковой, гиперосмолярное гипергликемическое состояние. Гипергликемия может быть одной из причин развития лактатацидоза (далее – ЛА).

63. Обязательная диагностика включает:
определение уровня глюкозы, калия крови;
оценку сознания, АД, частоты сердечных сокращений;
определение кетоновых тел в моче;
определение кислотно-щелочного состояния (далее – КЩС): кислотности (далее – рН), бикарбоната, концентрации буферных оснований.

64. Дополнительная диагностика включает:
ОАМ, учет диуреза;
общий анализ крови (далее – ОАК);
БАК: натрий, креатинин, мочевины, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза (далее – ЩФ), общий белок;
определение лактата крови;
определение кетоновых тел в крови;
определение осмолярности крови;
посев крови на стерильность;
рентгенографию легких;
прием (осмотр, консультация): врача-кардиолога, врача-невролога, врача-хирурга.

65. ДКА – острое осложнение СД, возникающее в результате абсолютного или относительного дефицита инсулина, с гипергликемией, кетонурией, метаболическим ацидозом и различной степенью нарушения сознания или без нее, при которой необходима экстренная госпитализация. Основная причина ДКА – дефицит инсулина.

66. Провоцирующие факторы ДКА:
интеркуррентные заболевания, оперативные вмешательства и травмы;
пропуск или отмена инсулина, ошибки в технике инъекций, неисправность средств для введения инсулина;
недостаточный самоконтроль гликемии, невыполнение правил самостоятельного повышения дозы инсулина;
манифестация СД, особенно СД 1 типа;
длительное применение ЛС, ассоциированных с повышением гликемии (глюкокортикостероиды, атипичные антипсихотики, большие дозы диуретиков);
беременность;

в редких случаях при использовании группы препаратов иНГЛТ-2 возможно развитие эугликемического ДКА.

67. Клинические критерии ДКА: полидипсия, полиурия, слабость, отсутствие аппетита, тошнота, рвота, признаки дегидратации и гиповолемии, одышка или дыхание Куссмауля, боли в животе, напряжение и болезненность брюшной стенки, парез кишечника, нарушение сознания вплоть до комы.

68. Диагностические критерии ДКА:
уровень глюкозы крови >13 ммоль/л;
кетонурия ($\geq ++$) или ≥ 5 ммоль/л;

уровень рН <7,3;

уровень бикарбоната <15 ммоль/л.

69. Классификация ДКА по степени тяжести:

легкая степень: рН крови 7,25–7,3; дефицит буферных оснований – 8–15 ммоль/л; бикарбонат – 15–18 ммоль/л, калий – >3,5 ммоль/л; парциальное давление углекислого газа (далее – рСО₂) в нормальных пределах – 35–40 мм рт. ст.; гликемия – более 13 ммоль/л; кетонурия, нарушения сознания – отсутствуют;

средняя степень: рН крови 7,0–7,24; дефицит буферных оснований – 16–20 ммоль/л; бикарбонат – 10–14 ммоль/л, калий – >3,5 ммоль/л; рСО₂ – в пределах 25–35 мм рт. ст.; гликемия – более 20 ммоль/л; кетонурия, нарушения сознания – отсутствуют или наблюдается сонливость, оглушенность;

тяжелая степень: рН крови <7,0; дефицит буферных оснований – 20 ммоль/л; бикарбонат – <10 ммоль/л, рСО₂ – 25 мм рт. ст.; гликемия – 25 ммоль/л; кетоурия, сопор или кома.

70. Лечение ДКА:

70.1. регидратация и восстановление объема циркулирующей крови путем введения 0,9 % раствора натрия хлорида. Скорость регидратации определяется индивидуально в зависимости от степени обезвоженности и сопутствующей патологии. Общий объем инфузии в первые 24 ч. терапии – не более 10 % массы тела. При гликемии ≤13 ммоль/л добавляют раствор 5 % глюкозы (+ 3–4 ЕД инсулина короткого действия на каждые 20 г глюкозы) для профилактики гипогликемии и поддержания осмолярности, если пациент не может принимать пищу;

70.2. коррекция электролитного дисбаланса.

Скорость внутривенного введения хлорида калия зависит от уровня калия в крови:

при уровне <3 ммоль/л – 3 г/ч. (введение инсулина не рекомендуется);

при уровне 3–3,9 ммоль/л – 2 г/ч.;

при уровне 4–4,9 – 1,5 г/ч.;

при уровне 5–5,5 – 1 г/ч.;

при уровне >5,5 ммоль/л – хлорид калия не вводится;

70.3. устранение инсулиновой недостаточности путем инсулинотерапии: начальная доза инсулина короткого действия составляет 0,15 ЕД/кг/ч. внутривенно болюсно, далее – постоянная инфузия по 0,1 ЕД/кг/ч. с использованием инфузомата (или внутривенно капельно в 0,9 % растворе натрия хлорида, или 1 раз в час шприцем в инфузионную систему внутривенно болюсно, медленно).

Скорость снижения гликемии – не более 4 ммоль/л/ч.

Доза инсулина корректируется с учетом уровня гликемии.

Перевод на подкожную инсулинотерапию: после улучшения состояния, при стабильном АД и гемодинамике, при гликемии ≤12,0 ммоль/л и рН >7,3. Инсулин короткого действия вводят дробно по 10–14 ЕД. каждые 4 ч. (можно сразу в сочетании с инсулином пролонгированного действия по 10–12 ЕД. 2 раза в сутки), внутривенное введение продолжают еще в течение 1–2 ч. после первой подкожной инъекции;

70.4. коррекция КЩС.

Вопрос о необходимости введения раствора гидрокарбоната натрия решается с учетом степени выраженности ацидоза. Введение гидрокарбоната натрия показано при рН менее 7,0.

При уровне рН в диапазоне 6,9–7,0 рекомендовано введение 50,0 ммоль гидрокарбоната, разведенного в 200 мл воды со скоростью инфузии 200 мл/ч.

При уровне рН <6,9 следует вводить 100,0 ммоль гидрокарбоната, разведенного в 400 мл воды со скоростью инфузии 200 мл/ч.

Каждые 2 ч. до достижения рН >7,0 необходим мониторинг уровня калия и КЩС.

Введение бикарбоната натрия при рН >7 противопоказано;

70.5. симптоматическая терапия (в том числе антибиотикотерапия, профилактика тромбообразования и иное).

71. Критерии разрешения ДКА: гликемия $<11,0$ ммоль/л и как минимум два из трех показателей КЩС – бикарбонат ≥ 18 ммоль/л, рН $\geq 7,3$, анионная разница ≤ 12 ммоль/л. Небольшая кетонурия может непродолжительно сохраняться.

72. Наблюдение в стационарных условиях включает:

определение гликемии ежечасно до достижения уровня $< 13,0$ ммоль/л, далее – 1 раз в 3 ч.;

анализ мочи на кетоновые тела – 2 раза в сутки первые 48 ч., далее – 1 раз в сутки;

ОАК и ОАМ – исходно и далее не реже 1 раз в 48 ч.;

определение натрия и калия крови – 2 раза в сутки;

определение осмолярности крови;

БАК: мочевины, креатинина, хлориды, бикарбонат, амилаза, АЛТ, АСТ, ЩФ – исходно, затем 1 раз в 72 ч.;

определение рН – 1–2 раза в сутки до нормализации КЩС;

почасовой контроль диуреза; контроль центрального венозного давления (далее – ЦВД), АД, пульса и температуры тела каждые 2 ч., ЭКГ – 1 раз в сутки.

73. Гиперосмолярное гипергликемическое состояние (далее – ГГС) – острая декомпенсация СД с выраженной гипергликемией (>35 ммоль/л), дегидратацией и гиперосмолярностью плазмы при отсутствии кетоацидоза. Требуется госпитализация в стационар.

74. Основные причины ГГС: относительная инсулиновая недостаточность и сильная дегидратация.

75. Провоцирующие факторы ГГС:

инфекции легких (пневмония, чаще грамотрицательная), инфекции мочевого тракта, сепсис;

применение глюкокортикостероидов, диуретиков, химиопрепаратов и иных ЛС с контринсулярными свойствами;

лихорадка;

плохая приверженность к лечению СД;

невывявленный СД;

сопутствующие заболевания (инфаркт миокарда, инсульт, тромбоэмболия легочной артерии, гастроэнтериты);

состояния, сопровождающиеся обезвоживанием (рвота, диарея, тепловой удар).

76. Клинические критерии ГГС: полиурия, полидипсия, слабость, нарушения зрения, неврологические симптомы (сонливость, гемипарезы), проявления тяжелой дегидратации (снижение тургора кожи, сухость слизистых полости рта, впалые глаза, холодные конечности, частый нитевидный пульс), вздутие живота, изменения ментального статуса (от полной ясности сознания до дезориентации, летаргии и комы), судороги.

77. Диагностические критерии ГГС:

лейкоцитоз;

уровень глюкозы плазмы, сыворотки ≥ 33 ммоль/л;

осмолярность плазмы крови ≥ 320 мОсм/л;

уровень рН $>7,3$;

уровень бикарбоната >15 ммоль/л;

глюкозурия, кетонурия (+) или ее отсутствие;

нарушение сознания.

78. Лечение ГГС включает: регидратацию и восстановление объема циркулирующей крови; коррекцию электролитного дисбаланса; выявление и лечение заболеваний, спровоцировавших ГГС; инсулинотерапию; симптоматическую терапию.

Регидратация:

в течение первого часа внутривенно вводится 1 л раствора натрия хлорида 0,9 %,

далее при скорректированном натрии >165 ммоль/л солевые растворы противопоказаны, регидратация проводится раствором глюкозы 5 %,

при скорректированном натрии 145–165 ммоль/л показан раствор натрия хлорида 0,45 % 1–1,5 л/ч., во 2 и 3-й часы – 0,5–1,0 л/ч., затем 250–500 мл/ч. при контроле ЦВД,

при снижении скорректированного натрия <145 ммоль/л переходят на раствор натрия хлорида 0,9 %,

при АД $<80/50$ мл производится быстрая внутривенная инфузия 1 л раствора натрия хлорида 0,9 % или вводятся коллоиды.

Восполнение дефицита калия проводится по схеме, изложенной в базисном протоколе лечения ДКА.

Инсулинотерапия (режим малых доз) – показан внутривенно инсулин короткого действия 0,05 ЕД/кг/ч. при контроле уровня гликемии до 14 ммоль/л, в дальнейшем принципы инсулинотерапии и контроля гликемии не отличаются от таковых при ДКА.

План наблюдения на стационарном этапе не отличается от такового при ДКА, включая дополнительно расчет скорректированного натрия, определение уровня лактата, осмолярности плазмы, ЦВД, коагулограммы с определением протромбинового времени.

79. Ацидоз молочнокислый, лактатацидоз – метаболический ацидоз с большой анионной разницей (≥ 10 ммоль/л) и уровнем лактата в крови ≥ 4 ммоль/л. Основная причина – повышенное образование и снижение утилизации лактата и гипоксия. Требуется госпитализация.

Провоцирующие факторы: шок, сепсис, панкреатит, почечная и (или) печеночная недостаточность, терапия бигуанидами, тяжелое общее состояние, тканевая гипоксия, злоупотребление алкоголем, введение рентгеноконтрастных веществ.

80. Классификация ЛА:

80.1. ЛА, связанный с тканевой гипоксией, тип А: кардиогенный шок; эндотоксический, гиповолемический шок; отравление окисью углерода (далее – СО); анемия; феохромоцитома; эпилепсия;

80.2. ЛА, не связанный с тканевой гипоксией:

тип В1: резко и длительно декомпенсированный СД; нарушение функции почек или печени; злокачественные новообразования, гемобластозы; инфекционные заболевания;

тип В2: бигуаниды; парентеральное введение фруктозы, сорбита, ксилита в больших количествах; салицилаты; метанол, этанол, цианиды;

тип В3: гликогеноз 1 типа (болезнь Гирке – дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы); метилмалоновая ацидемия.

81. Клинические критерии ЛА:

острое начало: тошнота, боли в мышцах, рвота, боли в животе, компенсаторная гипервентиляция с формированием большого ацидотического дыхания Куссмауля, артериальная гипотензия, тахикардия, одышка, нарушение сознания от сонливости до комы. Симптомы нарастающей острой сердечно-сосудистой недостаточности сменяются картиной тяжелого шока.

82. Диагностические критерии ЛА:

уровень лактата в крови ≥ 4 ммоль/л;

уровень рН $< 7,3$;

чаще – гипергликемия;

при декомпенсированном метаболическом ацидозе: бикарбонат – $\leq 18,0$ ммоль/л;

анионная разница – 10–15 ммоль/л.

83. Лечение ЛА включает: уменьшение образования лактата; выведение из организма лактата; борьбу с шоком, гипоксией, ацидозом; коррекцию электролитного дисбаланса; выявление и лечение заболеваний, спровоцировавших ЛА; инсулинотерапию; симптоматическую терапию.

Уменьшение продукции лактата: показан внутривенно инсулин короткого действия 2–5 ЕД/ч. с раствором глюкозы 5 % по 100–125 мл/ч. при контроле уровня гликемии.

Удаление избытка лактата – гемодиализ с безлактатным буфером.

Восстановление КЩС: оксигенотерапия, ИВЛ в режиме гипервентиляции до достижения рСО₂ 25–30 мм рт. ст., бикарбонат натрия только при рН $< 6,9$ не более 100 мл 4 % однократно внутривенно медленно с последующим увеличением вентиляции легких для выведения избытка СО₂.

Борьба с шоком и гиповолемией – глюкокортикоиды и коллоидные плазмозаменители по принципам интенсивной терапии.

84. Гипогликемия – синдром, обусловленный снижением концентрации глюкозы в крови ниже минимального уровня, к которому адаптирован организм.

85. Классификация гипогликемии по степени тяжести:

легкая гипогликемия – уровень глюкозы плазмы составляет 3,0–3,9 ммоль/л с симптомами или без, требуется купирование гипогликемии независимо от наличия симптомов;

клинически значимая гипогликемия – глюкоза плазмы <3,0 ммоль/л с симптомами или без, требуется принятие незамедлительных мер для купирования состояния;

тяжелая гипогликемия – глюкоза плазмы <3,0 ммоль/л с нарушением когнитивных функций, требуется участие посторонних для купирования состояния (не имеет точного диагностического порога).

86. Провоцирующие факторы гипогликемии:

передозировка инсулина или пероральных глюкозоснижающих ЛС (особенно препаратов сульфонилмочевины);

пропуск очередного приема пищи, прием алкогольных напитков;

незапланированная физическая нагрузка без дополнительного приема углеводов;

печеночная и почечная недостаточность;

надпочечниковая недостаточность;

диспепсии различного генеза;

беременность в I триместре, ранний послеродовый период и период лактации;

недостаточная информированность пациента о методах самоконтроля СД и профилактики гипогликемий, неправильная техника инъекций.

87. Клинические критерии гипогликемии:

нейровегетативные симптомы: беспокойство, тревога, агрессия, тремор рук, учащенное сердцебиение, потоотделение, чувство голода;

нейрогликопенические симптомы: изменение поведения, спутанность сознания, нарушение концентрации внимания, повышенная утомляемость, головная боль, слабость, сонливость, изменение зрения, клонико-тонические судороги, потеря сознания, кома.

88. Диагностические критерии гипогликемии: уровень глюкозы плазмы – <3,9 ммоль/л с симптомами или без, при коме – <2,2 ммоль/л.

Обязательная диагностика включает определение уровня глюкозы крови, оценку сознания.

Дополнительная диагностика включает определение HbA1c, тест на этанол в крови, магнитно-резонансную томографию (далее – МРТ) головного мозга, электроэнцефалограмму, прием (осмотр, консультация) врачом-неврологом.

89. Цель лечения гипогликемии – восстановление нормального уровня гликемии; восстановление сознания.

Тактика лечения гипогликемии определяется степенью нарушения сознания пациента.

При сохраненном сознании показано быстрое введение через рот легкоусвояемых простых углеводов в количестве 10–20 г:

10–20 г глюкозы – таблетки;

2–4 куска сахара-рафинада или 2–4 чайных ложки сахара (лучше растворить);

1,0–1,5 столовых ложки меда или варенья;

100–200 мл сладкого фруктового сока (сахаросодержащего газированного напитка).

Если гипогликемия вызвана пролонгированным инсулином, особенно в ночное время, то следует дополнительно съесть 1–2 у.е. (10–20 г) медленноусвояемых углеводов (фрукт, хлеб, каша и т. д.).

При нарушении сознания:

уложить пациента на бок, очистить полость рта;

вести внутривенно 40 % раствор глюкозы до выхода из комы, прекращения судорог (обычно до 80–100 мл) или ввести подкожно или внутримышечно 1 мг глюкагона, при сохранении нарушения сознания через 5–10 мин. процедуру повторяют;

при отсутствии сознания – внутривенно капельно ввести 5–10 % раствор глюкозы с последующей госпитализацией в стационар;

при восстановлении сознания показано введение легкоусвояемых углеводов внутрь.

При установлении острого осложнения СД необходимо уточнить наличие медицинских показаний к госпитализации. В случае госпитализации в отделение анестезиологии и реанимации тактика диагностики и лечения определяется лечащим врачом – анестезиологом-реаниматологом с учетом соответствующих протоколов.

ГЛАВА 10 ДР

90. ДР – микрососудистое осложнение СД, характеризующееся поражением сетчатки в результате ишемии, повышения проницаемости и эндотелиальной дисфункции сосудов, приводящее к значительному снижению зрения вплоть до его полной потери.

91. Классификация по стадиям в соответствии с изменениями сосудов сетчатки:

непролиферативная: микроаневризмы, мелкие интратретинальные кровоизлияния, отек сетчатки, твердые и мягкие экссудативные очаги;

препролиферативная: присоединение венозных аномалий (четкообразность, извитость, колебания калибра), множество мягких и твердых экссудатов, интратретинальные микрососудистые аномалии, более крупные ретинальные геморрагии;

пролиферативная: неоваскуляризация, ретинальные, преретинальные, интравитреальные кровоизлияния, эпиретинальный (на поверхности сетчатки) и витреоретинальный (захватывающий сетчатку и стекловидное тело) фиброз, тракционная отслойка сетчатки.

92. Диабетический макулярный отек – скопление жидкости внутри центральной области сетчатки, которое возникает вследствие нарушения гематоретинального барьера. Может развиваться при любой стадии диабетической ретинопатии, чаще при СД 2 типа.

Диагностируется при наличии любого из трех критериев:

утолщение сетчатки в пределах до 500 мкм 1/3 диска зрительного нерва от анатомического центра макулы;

формирование «твердых» экссудатов в центре макулы или в пределах 500 мкм от него с отеком сетчатки (причем отек может локализоваться вне 500 мкм окружности);

утолщение сетчатки площадью, равной площади диска зрительного нерва, в зоне от 500 до 1500 мкм от анатомического центра макулы.

93. Основные клинические формы:

фокальный (гиперпроницаемость капилляров, связанная с изолированным прорывом внутреннего гематоофтальмического барьера и нарушением ауторегуляции);

диффузный (то же, что при фокальном в сочетании с нарушением наружного гематоофтальмического барьера);

тракционный (нарушение витреоретинальных взаимоотношений или плотности внутренней пограничной мембраны сетчатки);

ишемический отек (микроокклюзия капилляров).

94. Скрининг диабетической ретинопатии проводит врач-офтальмолог со следующей периодичностью:

пациенты с СД 2 типа: на момент постановки клинического диагноза, далее – 1 раз в год;

пациенты с СД 1 типа: первый раз не позднее 5 лет от дебюта СД, далее – 1 раз в год;

женщины с СД при планировании беременности или в течение I триместра, далее – 1 раз в триместр и не позднее, чем через 1 год после родоразрешения.

Осмотр врачом-офтальмологом при скрининге включает:

определение остроты зрения;

измерение внутриглазного давления;

биомикроскопию переднего отрезка глаза в условиях мидриаза;

офтальмоскопию с фундус-линзой в условиях мидриаза.

По медицинским показаниям выполняется:

фотографирование глазного дна;

флюоресцентная ангиография сетчатки;
осмотр угла передней камеры глаза (гониоскопия);
измерение полей зрения (периметрия);
оптическая когерентная томография сетчатки.

95. Принципы лечения диабетической ретинопатии включают:
обеспечение долгосрочного гликемического контроля в соответствии с определенными критериями компенсации;
достижение и поддержание целевых уровней АД, липидов крови;
лазерную коагуляцию сетчатки;
медикаментозную терапию: интравитреальное введение ингибиторов эндотелиального фактора роста сосудов в виде монотерапии в сочетании с последующей лазерной коагуляцией сетчатки и другими видами хирургического лечения;
витрэктомия с эндолазерокоагуляцией.

Прием ацетилсалициловой кислоты не противопоказан.

96. Наблюдение (кратность офтальмологического осмотра) определяет врач-офтальмолог.

ГЛАВА 11 ДН

97. ДН – специфическое поражение почек при СД, сопровождающееся развитием узелкового или диффузного гломерулосклероза и приводящее к развитию терминальной стадии хронической болезни почек (далее – ХБП), требующее проведения заместительной почечной терапии.

98. ХБП – понятие, обобщающее повреждение почек или снижение СКФ менее 60 мл/мин./1,73 м², персистирующее в течение не менее 3 месяцев независимо от первичного клинического диагноза.

99. Диагностика диабетической нефропатии базируется на наличии повышенной экскреции белка с мочой и (или) снижении СКФ при отсутствии симптомов и признаков первичной почечной патологии. Клинические проявления неспецифичны и не позволяют верифицировать патологию.

100. Для оценки экскреции белка с мочой применяют следующие методики:

вычисление соотношения альбумин (белок) к креатинину в разовой (предпочтительно утренней) порции мочи (рекомендуется в качестве референтного метода ввиду сопоставимости по точности результата с определением суточной экскреции белка с мочой);

определение уровня альбумина (белка) в суточной порции мочи;

определение уровня альбумина (белка) в разовой порции мочи.

101. Классификация альбуминурии представлена в таблице 8.

Таблица 8. Классификация альбуминурии

Индекс альбуминурии	Категория альбуминурии	Альбуминурия за сутки, мг/сут	Соотношение альбумин/креатинин	
			мг/г	мг/ммоль
A1	Нормоальбуминурия	<30	<30	<3
A2	Микроальбуминурия	30–300	30–300	3–30
A3	Макроальбуминурия	>300	>300	>30

102. Для оценки функции почек используются следующие методики: расчет СКФ на основании данных о поле, возрасте, расовой принадлежности, уровне креатинина или цистатина С крови пациента по расчетным формулам; клиренсовые методы.

103. Диагностические критерии стадии ХБП в соответствии с классификацией Национального почечного фонда США представлены ниже в таблице 9.

Таблица 9. Классификация ХБП

Стадии ХБП	Уровень СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Характеристика функции почек
C1	≥90	Высокая (оптимальная)
C2	60–89	Незначительно снижена
C3a	45–59	Умеренно снижена
C3b	30–44	Существенно снижена
C4	15–29	Резко снижена
C5	<15	Терминальная почечная недостаточность

104. Медицинские показания к скринингу:

пациенты с СД 1 типа – первый раз не позднее 5 лет после постановки клинического диагноза, далее – ежегодно;

пациенты с СД 2 типа – при первичной постановке клинического диагноза, далее – ежегодно;

беременные с СД (любой тип) – 1 раз в триместр.

105. С целью дифференциальной диагностики важно оценить: длительность и тип диабета; наличие диабетической ретинопатии, сопутствующей патологии почек (изменение осадка мочи), АГ; лекарственный анамнез.

106. Медицинские показания к консультации врача-нефролога:

ХБП C4, C5;

снижение СКФ <60 мл/мин. на фоне нормоальбуминурии;

нефротический синдром;

гематурия;

быстрая прогрессия почечной недостаточности (на 30 % от исходной СКФ за 1–3 месяца);

необходимость дифференциальной диагностики причин ХБП (сомнительность диабетического поражения почек);

затруднения в выборе тактики лечения и наблюдения.

107. Цель лечения – предупреждение прогрессирования патологического процесса в почках; компенсация метаболических нарушений с учетом стадии ХБП и ССР.

108. Профилактика развития и прогрессирования диабетической нефропатии включает:

обеспечение долгосрочного гликемического контроля в соответствии с определенными критериями компенсации;

достижение и поддержание целевых показателей АД;

коррекцию липидов крови с учетом ССР;

нормализацию массы тела при ее избыточности или ожирении: снижение массы тела на 5–10 % в течение 3–6 месяцев, при возможности – снижение ИМТ до 25 кг/м²;

отказ от курения;

лечение анемии (целевые значения гемоглобина – от 115 до 150 г/л для женщин и от 120 до 160 г/л для мужчин);

отказ от приема нефротоксичных ЛС и осторожность при проведении рентгеноконтрастных исследований;

коррекцию минеральных и костных нарушений.

109. При снижении СКФ проводится коррекция глюкозоснижающего лечения с ее учетом согласно таблице 10.

Таблица 10. Особенности коррекции глюкозоснижающего лечения с учетом снижения СКФ при ХБП

ЛС	Степень ХБП, при которой разрешено использование ЛС
Метформин*	C1-3
Глибенкламид	C1-2

Гликлазид, Гликвидон, Глимепирид	C1-4
Ситаглиптин, Вилдаглиптин**	C1-5
Линаглиптин	C1-5
Лираглутид	C1-4
Эмпаглифлозин	C1-3a
Препараты инсулина***	C1-5

* СКФ менее 45 мл/мин / 1,73 м² – показаны снижение дозы на 50 % и мониторинг СКФ каждые 3 месяца; назначение метформина инициировать не рекомендовано.

** При C4-5 требуется снижение дозы на 50 %.

*** Необходимо информирование пациентов на инсулинотерапии о повышении риска развития гипогликемии при прогрессировании ХБП и необходимости снижения дозы инсулина с учетом индивидуального гликемического профиля.

110. Антигипертензивная терапия включает:

назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (далее – иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина-2 (далее – БРА) – рекомендованы при А2-3 и (или) СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и являются препаратами выбора для коррекции АГ. Не рекомендуется комбинация иАПФ и БРА. Препараты иАПФ и БРА противопоказаны при беременности.

Возможно использование антагонистов рецептора альдостерона, диуретиков (петлевые, тиазидоподобные), блокаторов кальциевых каналов.

В качестве препаратов резервного ряда следует рассматривать β-, α-адреноблокаторы и препараты центрального действия.

111. При наличии дислипидемии назначают статины, режим приема определяется с учетом СКФ, ССР и целевого уровня ЛПНП.

112. Коррекция медикаментозной терапии требуется при снижении СКФ <30 мл/мин./1,73м².

113. Лечение уремии и ее последствий проводится по соответствующим клиническим протоколам.

114. Медицинские показания к госпитализации:

инициация интенсифицированной инсулинотерапии;

необходимость метаболической компенсации ХБП C4-5;

инициация заместительной почечной терапии (госпитализация в нефрологическое отделение);

планирование беременности при ДН ХБП C3-4 A1-3.

115. План наблюдения пациентов представлен в таблице 11.

Таблица 11. Динамическое наблюдение пациентов

Стадия	Объем обследования
C1-2, A1-3	<p>НbA1c – 1 раз в 6 месяцев</p> <p>ОАК, ОАМ, определение альбуминурии – 1 раз в год</p> <p>БАК: креатинин, расчетная СКФ – 1 раз в год, липиды – 1 раз в год при нормальных показателях, через 4–12 месяцев – при терапии статинами, далее – 1 раз в год</p> <p>Осмотр лечащим врачом (врачом-эндокринологом, врачом общей практики, врачом-терапевтом) – 2 раза в год</p> <p>Осмотр врачом-нефрологом – по медицинским показаниям</p>
C3, A1-3	<p>НbA1c – 1 раз в 3 месяца</p> <p>ОАК, ОАМ, определение альбуминурии – 1 раз в год</p> <p>БАК: креатинин, расчетная СКФ; общий белок, альбумин, калий, кальций общий, фосфор, мочевая кислота, железо, ферритин, трансферрин – 1 раз в 6–12 месяцев; липиды крови – 1 раз в год при нормальных показателях, через 4–12 месяцев – при терапии статинами, далее – 1 раз в год</p> <p>Оценка содержания в сыворотке/плазме крови витамина Д, паратгормона (далее – ПТГ) – 1 раз в год</p> <p>Осмотр врачом-эндокринологом – 2–4 раза в год</p> <p>Осмотр врачом-нефрологом – по медицинским показаниям</p>

С4, А1-3	<p>НbA1c – 1 раз в 3 месяца ОАК – 1 раз в 3 месяца ОАМ, определение альбуминурии – 1 раз в год БАК: креатинин, расчетная СКФ; общий белок, альбумин, калий, мочевая кислота, железо, ферритин, трансферрин – 1 раз в 3 месяца; кальций общий, фосфор – 1 раз в 6–12 месяцев; липиды – 1 раз в 6 месяцев. Оценка содержания в сыворотке/плазме крови витамина Д, ПТГ – 1 раз в 6–12 месяцев Осмотр врачом-эндокринологом – 4 раза в год Осмотр врачом-нефрологом – 2 раза в год</p>
С5 додиализная, А1-3	<p>НbA1c – 1 раз в 3 месяца ОАК – 1 раз в 3 месяца ОАМ, определение альбуминурии – 1 раз в 6 месяцев БАК: креатинин, расчетная СКФ; общий белок, альбумин, калий, мочевая кислота, железо, ферритин, трансферрин, кальций общий, фосфор – 1 раз в 3 месяца; липиды – 1 раз в 6 месяцев Оценка содержания в сыворотке/плазме крови витамина Д, ПТГ – 1 раз в 6–12 месяцев Осмотр врачом-эндокринологом – 4 раза в год Осмотр врачом-нефрологом – 4 раза в год</p>

ГЛАВА 12 ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ

116. Диабетическая периферическая нейропатия – диффузное или очаговое повреждение периферических нервов, обусловленное диабетом, клинически очевидное или субклиническое, при отсутствии другой возможной этиологии.

117. Классификация:

по клинической форме:

сенсорная (симметричная, несимметричная);

моторная (симметричная, несимметричная);

сенсомоторная (симметричная, несимметричная);

болевая (наличие симптомов, усиливающихся к вечеру – жжение, острая боль, пронзающая боль, покалывание; отсутствие или нарушение чувствительности и снижение или отсутствие рефлексов);

безболевая в сочетании с полной или частичной потерей чувствительности (симптомов нет или имеется онемение стоп, снижение болевой и температурной чувствительности, снижение или отсутствие рефлексов);

неосложненная, осложненная: нейропатическая деформация стоп, синдром диабетической стопы, нетравматические ампутации;

по стадии развития:

стадия 0 – отсутствие нейропатии,

стадия 1a – отсутствие симптомов и неврологических проявлений,

стадия 1b – отсутствие симптомов при наличии типичных неврологических проявлений,

стадия 2a – симптомная нейропатия с неврологическими проявлениями,

стадия 2b – инвалидизирующая нейропатия.

118. Диабетическая периферическая нейропатия – характеризуется развитием комплекса двигательных и чувствительных расстройств, которые наиболее выражены в нижних конечностях.

Проявляется парестезиями, болями в стопах преимущественно в ночное время, кратковременными судорогами, нарушениями чувствительности (болевой, температурной, вибрационной, тактильной, проприоцептивной), мышечной слабостью и мышечными гипотрофиями, ослаблением или потерей рефлексов, судомоторными нарушениями – дистальным гипо- и ангидрозом, выраженной сухостью кожи и гиперкератозами).

Поздние осложнения: язвенные дефекты стопы, молоткообразная деформация пальцев ног, коллапс свода стопы.

119. Скрининг проводится путем осмотра стоп с определением тактильной чувствительности:

пациенты с СД 1 типа: первый раз не позднее чем через 5 лет после постановки клинического диагноза, далее – ежегодно;

пациентов с СД 2 типа – при установлении клинического диагноза, далее – ежегодно.

Диабетическая периферическая нейропатия – клинический диагноз исключения, устанавливается при исключении других этиологических причин, на основании оценки симптомов и жалоб, определении клинических признаков поражения периферических нервов (осмотр, оценка состояния периферической чувствительности).

120. С целью дифференциальной диагностики проводятся:

осмотр врачом-неврологом с оценкой периферической чувствительности:

тактильная: касание монофиламентом массой 10 г подошвенной поверхности стопы в проекции головок плюсневых костей и дистальной фаланги 1-го пальца;

температурная: касание теплым и (или) холодным предметом или ТипТерм;

болевая: покалывание неврологической иглой;

вибрационная: градуированный камертон 128 Гц на медиальной поверхности головки 1-й плюсневой кости;

проприоцептивная: пассивное сгибание в суставах пальцев стопы в положении лежа с закрытыми глазами;

мышечная слабость и атрофия: определение сухожильных рефлексов с помощью неврологического молоточка;

электронейромиография;

УЗИ сосудов нижних конечностей;

рентгенография стопы.

121. Для диагностики и оценки выраженности могут использоваться шкала балльной оценки нейропатического симптоматического счета, визуально-аналоговая шкала, Мичиганский опросник для скрининга нейропатии, опросник для диагностики болевой нейропатии.

122. Цель лечения – улучшение качества жизни пациента; уменьшение болевого синдрома; профилактика развития синдрома диабетической стопы.

123. Лечение включает:

достижение и поддержание целевых уровней компенсации СД;

обучение в «Школе диабета» (уход за стопами, подбор обуви);

фармакотерапию.

124. Медикаментозное лечение болевой формы включает применение следующих ЛС:

препаратов местного действия (гели, пластыри, бальзамы комбинированного состава);

антиконвульсантов: прегабалин 150–600 мг/сут., габапентин 300–3600 мг/сут. в 3 приема; карбамазепин 200–800 мг/сут.;

антидепрессантов: флуоксетин 20–80 мг/сут.; дулоксетин 20–120 мг/сут.; амитриптилин 25–150 мг/сут.

При резистентной к терапии болевой форме назначают трамадол 50–400 мг/сут., длительность приема определяется индивидуально в зависимости от эффекта и переносимости.

125. При сенсомоторной форме могут быть назначены:

курсы витаминотерапии (витамины группы В – В₁, В₆, В₉, В₁₂) в составе моно- или комбинированных препаратов;

тиоктовая кислота 600 мг на 200 мл физраствора внутривенно капельно в течение 30–40 мин. 1 раз в день курсом или 600 мг внутрь 1 раз в сутки курсами;

эмоксипин 3 % 10 мл на 200 мл физраствора внутривенно капельно 1 раз в день курсами;

физиотерапевтические методы лечения.

126. Медицинские показания к госпитализации: выраженный болевой синдром, не купирующийся в амбулаторных условиях.

127. Диабетическая автономная нейропатия – диффузное или очаговое повреждение автономных нервов, обусловленное диабетом, клинически очевидное или субклиническое, при отсутствии другой возможной этиологии.

Наиболее значимой считают кардиоваскулярную форму диабетической автономной нейропатии.

Клинический диагноз «диабетическая автономная нейропатия» может быть установлен при исключении другой патологии, способной вызывать аналогичную симптоматику.

128. Клинические критерии диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии: тахикардия покоя, снижение толерантности к физическим нагрузкам, интраоперационная кардиоваскулярная нестабильность, ортостатическая гипотензия, синдромы ортостатической тахикардии и брадикардии, безболевого ишемия миокарда, синдром денервированного сердца, сосудистая гиперчувствительность к катехоламинам, изменения ЭКГ (дисперсия интервала ST, удлинение интервала QT, инверсия положительного зубца T, псевдокоронарный подъем сегмента ST, отечный синдром, аритмии, АГ, кардиореспираторная остановка, систолическая и (или) диастолическая дисфункция левого желудочка, внезапная смерть).

129. Диагностика диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии включает: ХМ ЭКГ с определением вариабельности сердечного ритма и оценкой интервала QT; БАК (калий, магний, кальций); консультация врачей-специалистов по медицинским показаниям (невролога, кардиолога).

Клинический диагноз диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии предполагает исключение идиопатической ортостатической гипотензии, тиреотоксикоза, гипокортицизма, гипопитуитаризма, феохромоцитомы, гиповолемии, приема средств с антихолинергическим или симпатолитическим действием (вазодилаторы, симпатолитики), дегенерации автономной нервной системы (например, синдром Шая – Драгера) и других заболеваний.

130. Цель лечения – улучшение качества жизни пациента и предупреждение прогрессии патологии.

131. Лечение включает:

гликемический контроль с достижением целевых уровней гликемии и коррекцию факторов ССР;

симптоматическая терапия в соответствии с протоколами диагностики и лечения заболеваний органов пищеварения и ССЗ, урогенитальной патологии.

Рекомендуются нефармакологические меры: физические упражнения, адекватное повышение потребления жидкости, соли, компрессионное белье.

ГЛАВА 13 ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ОСТЕОАРТРОПАТИЯ ШАРКО

132. Диабетическая остеоартропатия Шарко – асептическое, прогрессирующее деструктивное одно- или двустороннее поражение костей и суставов стопы, ассоциированное с диабетической нейропатией и приводящее к деформации конечности и утрате опорной функции.

133. Классификация:

в зависимости от клинической стадии:

острая (активная) – 6–8 и более месяцев (воспаление преобладает над повреждением);

хроническая (неактивная) – после затухания острого процесса;

стадия осложнений (на фоне хронической стадии) – трофические язвы, флегмона, остеомиелит, гангрена;

в зависимости от анатомического расположения основных повреждений костей стопы (Sanders&Frykberg, 1991):

анатомический класс 1 (25–50 %) – фаланги пальцев + межфаланговые суставы, плюснево-фаланговые суставы + кости плюсны;

анатомический класс 2 (15–45 %) – плюснево-предплюсневые суставы (Лисфранка);

анатомический класс 3 (30 %) – суставы предплюсны;

анатомический класс 4 (3–10 %) – суставы лодыжки;

анатомический класс 5 (1–2 %) – пяточная кость.

134. Клинические критерии в зависимости от стадии заболевания:

при острой (активной): отек, гиперемия, гипертермия пораженной конечности при отсутствии инфекции;

при хронической (неактивной): типичная деформация стопы и (или) голеностопного сустава.

135. Диагностические критерии в зависимости от клинической стадии:

при острой стадии – разница температуры над пораженным и контралатеральным непораженным суставом в 2 °С и более при инфракрасной термометрии; на рентгенограмме – очаги остеолита, дислокация костей и суставов; на МРТ – отек костного мозга в зоне предполагаемого поражения, субхондральные кисты, фрагментация кости, кортикальные переломы, выпот в суставы, тендовагинит, дислокация костей и суставов;

при хронической стадии – характерная деформация стопы и (или) голеностопного сустава; на рентгенограмме – остеопороз, параоссальные обызвествления, спонтанные переломы, вывихи и подвывихи суставов, отломки костных структур; на МРТ – субхондральный склероз, кисты, остеоартроз, повреждение связок, кортикальная костная мозоль, вывихи суставов, фиброз, ремоделирование костной ткани, ложный анкилоз.

136. Лечение:

при острой стадии показано:

разгрузка стопы с помощью индивидуальной разгрузочной повязки (далее – ИРП), срок ношения – 6–15 месяцев до перехода острой стадии в хроническую. При отсутствии язвенного дефекта ИРП разрезается для визуального осмотра через 2 недели, затем снова фиксируется слоем синтетического бинта. При наличии язвенного дефекта, требующего ежедневных перевязок, накладывается съемная ИРП. Абсолютным медицинским противопоказанием для наложения ИРП является наличие обширного гнойно-деструктивного процесса, свищевой формы остеомиелита;

ограничение ходьбы, ходьба с опорой на костыли, трости;

назначение бисфосфонатов: алендроновая кислота 1 таблетка (70 мг) внутрь 1 раз в неделю;

препараты кальция, витамина Д₃: рекомендуемая суточная доза 1000 мг кальция карбоната, 400–1000 МЕ холекальциферола;

при хронической стадии показано:

постоянное ношение сложной ортопедической обуви, при поражении голеностопного сустава – использование ортезов голеностопного сустава;

разгрузка стопы и значительное ограничение ходьбы с применением каталки или кресла-каталки в случае, если указанные выше мероприятия не обеспечивают хороший результат.

137. Основные медицинские показания к хирургическому вмешательству:

неэффективность консервативных методов лечения;

рецидивирующие плантарные язвы, остеомиелит;

нарушение опорной функции стопы вследствие деформации и дестабилизации суставов;

необходимость пластики раневого дефекта;

укорочение ахиллова сухожилия.

ГЛАВА 14 СИНДРОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

138. Синдром диабетической стопы – состояние, при котором у пациента с СД на стопах имеется очаг инфекции, язва и (или) деструкция глубоких тканей стопы, в том числе костно-суставного аппарата стопы, связанные с неврологическими нарушениями и (или) снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей различной степени тяжести.

139. Классификация:

патогенетическая:

нейропатическая форма с трофической язвой стопы;

нейропатическая форма с диабетической остеоартропатией Шарко;

нейроишемическая (смешанная) форма;

по глубине язвенного дефекта (по Вагнеру):

0 степень – нет открытых повреждений кожи; следует учитывать, что выраженные гиперкератозы могут маскировать аутолиз мягких тканей;

1 степень – поверхностная язва, захватывающая эпидермис и дерму;

2 степень – язвенно-некротический дефект с вовлечением подкожной жировой клетчатки, связок, сухожилий и мышц без поражения костей;

3 степень – глубокое поражение тканей с вовлечением костей и развитием остеомиелитического процесса, гнойных артритов, глубоких абсцессов и флегмон;

4 степень – гангрена пальца или отдела стопы;

5 степень – обширная гангрена, захватывающая два или все три отдела стопы.

140. Факторы риска развития:

нарушения периферической чувствительности любого генеза;

окклюзирующие заболевания артерий нижних конечностей;

деформации стоп любого генеза;

ампутации в анамнезе;

трофические язвы в анамнезе;

снижение и утрата зрения;

нарушения минерального обмена при диабетической нефропатии и ХБП;

низкий социальный статус (плохой уход за собой, старческий возраст);

злоупотребление алкоголем;

курение.

141. Клинические критерии:

при преимущественном поражении периферической иннервации характерны следующие симптомы:

язвенно-некротические дефекты стопы безболезненные или малоболезненные, локализирующиеся в местах избыточного давления;

боли в нижних конечностях жгучего характера, чаще ночные;

судороги;

снижение чувствительности;

типичные костные деформации пальцев, стопы, голеностопных суставов с участками гиперкератоза;

пульсация на артериях нижних конечностях сохранена;

для нейроишемической формы характерны как симптомы поражения периферической иннервации, так и нарушения периферического кровотока:

боли в нижних конечностях при физической нагрузке;

снижение дистанции безболевого ходьбы;

перемежающаяся хромота;

язвенно-некротические дефекты стопы акральной локализации болезненные, резко болезненные;

снижение или отсутствие пульсации на артериях нижних конечностей.

142. Для дифференциальной диагностики нейропатических болей от болей при ишемии оценивают:

локализацию (стопы, икры и другие локализации);

время возникновения (только ночью, только днем, ночью и днем, при физической нагрузке);

уменьшение болей (при ходьбе, леж, свесив ногу);

пальпаторно определяемую пульсацию артерий нижних конечностей, лодыжечно-плечевой индекс (далее – ЛПИ) или результаты УЗИ, или пальцевое АД, или данные транскутанной оксиметрии (далее – ТсрО₂).

143. Критическая ишемия нижних конечностей – синдром декомпенсации хронической артериальной недостаточности конечности вследствие заболевания артерий нижних конечностей.

144. Диагностические критерии критической ишемии:

боль в покое, как правило, в передней части стопы (пальцы и свод стопы), не купируемая наркотическими анальгетиками (интенсивность боли в покое может быть снижена или отсутствовать при выраженной нейропатии) и (или) язвенно-некротические дефекты стопы и ЛПИ <0,5; и (или) пальцевое АД <30–50 мм рт. ст., и (или) уровень транскутанного напряжения кислорода ТсрО₂ <30–50 мм рт. ст.

145. Результаты ЛПИ в покое следует интерпретировать как ненормальные (ЛПИ ≤0,90), пограничные (ЛПИ 0,91–0,99), нормальные (1,00–1,40) или недоступные для компрессии (ЛПИ >1,40). При ЛПИ >1,4 необходимо определить пальцевое АД или ТсрО₂ или проанализировать результаты ультразвуковой доплерографии артерий.

146. Диагностические критерии синдрома диабетической стопы: раневая инфекция, язва и (или) деструкция глубоких тканей стопы на момент медицинского осмотра.

147. Диагностические критерии раневой инфекции:

местные: гнойное отделяемое, гиперемия, гипертермия, отек, боли в ране (болезненность при пальпации); клинический диагноз раневой инфекции основывается на клинических, а не на лабораторных данных и устанавливается при наличии двух и более из указанных признаков при отсутствии других возможных причин воспалительной реакции (подагра, травма, диабетическая остеоартропатия Шарко и другие заболевания);

системные: лихорадка, лейкоцитоз, угнетение функции ЦНС, нарастание почечной недостаточности, декомпенсация углеводного обмена;

при бактериологическом исследовании диагностически значимое содержание бактериальных тел более 1×10^5 на 1 г ткани или обнаружение β-гемолитического стрептококка.

148. Степени тяжести раневой инфекции (International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF), 2019):

неинфицированная язва, рана;

легкая инфекция – инфекционный процесс, вовлекающий лишь кожу и подкожную клетчатку; присутствуют признаки раневой инфекции без признаков вовлечения глубже лежащих структур и системного воспалительного ответа; радиус зоны эритемы – менее 2 см;

инфекция средней тяжести – обширное воспаление кожи и подкожной клетчатки, радиус зоны эритемы – более 2 см или вовлечение лежащих глубже структур (абсцесс, остеомиелит, гнойный артрит, фасциит);

тяжелая инфекция – синдром системной воспалительной реакции, соответствующий современному пониманию сепсиса.

149. Обязательная диагностика включает:

осмотр нижних конечностей в соответствии с протоколом осмотра стоп и стратификации риска развития синдрома диабетической стопы, определение порога тактильной, вибрационной, болевой, температурной чувствительности, определение пульсации на артериях нижних конечностей;

оценка гликемического контроля;

стратификация ССР;

ОАК, БАК: АСТ, АЛТ, мочевая кислота, оХС, ТГ, ЛПНП, ЛПВП, креатинин; ОАМ; определение ЛПИ (при нейроишемической форме).

150. Дополнительная диагностика включает:

коагулограмму: протромбин (протромбиновое время, протромбин по Квику), международное нормализованное отношение, фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время;

рентгенограмму стопы в двух проекциях (прямая, боковая);

ТсрО₂;

УЗИ артерий нижних конечностей с доплерографией;

субтракционную ангиографию;

компьютерную томографическую ангиографию (или МРТ);

компьютерную томографию костей стоп и голеностопных суставов (или МРТ);

электронейромиографию;

консультацию врача-невролога;

линейное измерение дефекта кожи, бактериологическое исследование раневого отделяемого и определение чувствительности к антибиотикам – при наличии дефектов кожных покровов;

консультацию врача-ортопеда – при необходимости восстановления опорной функции стопы и (или) реконструкции стопы.

151. Клинический диагноз включает в себя указание типа СД, формы синдрома диабетической стопы, локализации язвенного дефекта (дефектов), глубины поражения, ампутации, наличие раневой инфекции. При выявленной диабетической остеоартропатии Шарко указывается локализация, стадия и анатомический класс, а также наличие осложнений. При заживших трофических дефектах указывается группа риска. При выполнении реваскуляризирующей операции указывается тип, год выполнения.

152. Цели лечения:

заживление язвенных дефектов;

сохранение конечности;

сохранение опорной функции стопы;

физическая и социальная реабилитация.

153. Лечение включает:

гликемический контроль с достижением индивидуальных целевых уровней гликемии, отказ от курения, коррекцию факторов ССР (целевой уровень ЛПНП <1,4 ммоль/л);

разгрузку пораженной конечности (разгрузочная обувь, ИРП, костыли, постельный режим, использование кресла-каталки);

при наличии язвенно-некротических дефектов стопы показана первичная обработка раны (дебридмент), направленная на удаление всех некротизированных и нежизнеспособных тканей и подготовку раневого ложа к заживлению. Возможно использование ферментного, механического, ультразвукового, лазерного методов или их комбинации для удаления нежизнеспособных тканей. Местно применяются растворы хлоргексидина биглюконата 0,05 %, калия перманганата 0,05 %, мирасептина 0,1 мг/мл. В качестве антисептика не должны использоваться спиртосодержащие жидкости, растворы кислот и щелочей, красящие и раздражающие вещества. Мази применяются только водорастворимые и по индивидуальным медицинским показаниям. После обработки рана должна быть закрыта стерильной асептической повязкой;

при наличии инфекции средней и тяжелой формы назначают антибактериальную и адьювантную терапию (осуществляется эмпирически до получения результатов посева раневого отделяемого с определением чувствительности микроорганизмов к антибиотикам);

при нейроишемической форме показана эндоваскулярная или хирургическая реваскуляризация.

Медицинские показания к реваскуляризации конечности при нейроишемической форме определяются в специализированном сосудистом отделении на основании

классификации WIFI (Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia, 2019). Определяют риск ампутации в течение 1 года, а также пользу или необходимость реваскуляризации нижней конечности.

При отсутствии всех данных, необходимых для применения классификации WIFI, возможно применение упрощенной схемы, когда медицинским показанием к реваскуляризации является наличие двух из трех признаков:

стойкий болевой синдром в горизонтальном положении, требующий опускания нижней конечности;

инструментально подтвержденные признаки критической ишемии конечности;

отсутствие положительной динамики (грануляции, краевая эпителизация) со стороны язвенного дефекта, раны после дренирования гнойного очага стопы в течение 6–8 недель лечения на фоне нормализации углеводного обмена.

Медицинские противопоказания к реваскуляризации:

обширные некрозы стопы с контрактурой в голеностопном суставе;

некроз кожи подошвенной поверхности стопы, не позволяющий сформировать опороспособную культю;

гангрена стопы с вовлечением голени;

злокачественные новообразования с прогнозируемой продолжительностью жизни менее 5 лет;

острый инфаркт миокарда и (или) острый инфаркт мозга сроком до 2 месяцев;

ХСН IIb-III ст.;

ХБП С5;

пациенты с низким потенциалом реабилитации, лишенные возможности ходить, нуждающиеся в индивидуальном уходе и симптоматическом лечении (спинальные неврологические пациенты после инфаркта мозга с нарушением психики и (или) функции конечностей).

При наличии гнойно-некротического очага его первичная санация должна быть выполнена до ангиохирургического вмешательства;

купирование болевого синдрома осуществляется в соответствии с клиническим протоколом диагностики и лечение пациентов с хронической неонкологической болью;

профилактика тромботических осложнений;

всем пациентам с нейроишемической формой и угрозой потери конечности показана антиагрегантная терапия, например, ацетилсалициловая кислота 75 мг 1 раз в день неопределенно долго с оценкой «польза/риск» через 3–4 месяца;

пациентам, которым планируется хирургическая реваскуляризация, назначаются низкомолекулярные гепарины: надропарин 0,3 мл (2850 анти-Ха МЕ), эноксапарин 0,2 мл (2000 анти-Ха МЕ), дальтепарин 0,2 мл (2500 анти-Ха МЕ) подкожно за 2 ч. до оперативного вмешательства, затем 1 раз в сутки не менее 5 дней;

пациентам после эндоваскулярной реваскуляризации назначают клопидогрел 75 мг 1 раз в сутки вместе с ацетилсалициловой кислотой 75 мг 1 раз в сутки (двойная антиагрегантная терапия) не менее чем на 6 месяцев;

при отсутствии эффекта от реваскуляризации, прогрессировании ишемии и наличии медицинских показаний к высокой ампутации конечности антиагреганты и антикоагулянты отменяются за 2–3 дня до оперативного вмешательства или уменьшается их доза;

пациентам с хронической ишемией, угрожающей потерей конечности, при невозможности проведения реваскуляризации и после открытой реваскуляризации назначают антитромбоцитарную терапию и терапию пероральными антикоагулянтами из группы прямых ингибиторов фактора Ха (при отсутствии медицинских показаний к двойной антиагрегантной терапии);

при облитерации артерий III-IV стадии и невозможности проведения реваскуляризации может быть рассмотрен вопрос о назначении паллиативной терапии, в том числе ЛС из группы простагландинов.

154. Медицинские показания к госпитализации:

при отсутствии тенденции язвенного дефекта к заживлению после 4–6 недель лечения пациент направляется на консультацию в региональный центр диабетической стопы, специализированный стационар (отделение гнойной хирургии). Направление пациентов на плановую госпитализацию осуществляет врач-участковый терапевт (врач общей практики); врачи специалисты: хирург, эндокринолог;

медицинские показания к экстренному направлению (в течение первых суток с момента выявления) в специализированное отделение диабетической стопы (отделение гнойной хирургии) – прогрессирующие инфекционные осложнения с общими симптомами интоксикации: флегмона, гнойный фасциит, остеомиелит, абсцесс, буллезная и некротическая формы рожистого воспаления;

медицинские показания к отсроченному направлению (в течение 7 дней) в специализированное отделение диабетической стопы (отделение гнойной хирургии) – состояния, угрожающие потерей конечности или части конечности:

критическая ишемия с прогрессирующим некротическим процессом и (или) инфицированием; нейропатическая язва стопы с прогрессирующим увеличением площади и глубины процесса и (или) инфицированием;

острая форма остеоартропатии Шарко с инфицированием;

медицинские показания к плановому направлению в специализированное отделение диабетической стопы (отделение гнойной хирургии) – хроническая критическая ишемия нижней конечности (боли в покое, очаговые некрозы и язвы стопы), подтвержденная инструментальными диагностическими тестами у пациентов с СД.

УТВЕРЖДЕНО

Постановление
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
21.06.2021 № 85

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

«Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями щитовидной железы (взрослое население)»

ГЛАВА 1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. Настоящий клинический протокол устанавливает общие требования к объему оказания медицинской помощи пациентам (взрослому населению) с заболеваниями щитовидной железы (далее – ЩЖ).

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

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

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

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

клинические критерии – важнейшие клинические признаки, комбинация которых позволяет предположить наличие у пациента определенного заболевания эндокринной

системы, но не является достаточно специфичной для установления клинического диагноза;

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

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

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

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

С целью дополнительной диагностики могут применяться иные, не указанные в данном клиническом протоколе медицинские услуги, медицинские вмешательства, назначенные по результатам консультации врача-специалиста в соответствии с протоколом диагностики и лечения возможного или установленного сопутствующего заболевания.

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

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

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

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

Применение научно обоснованных, но еще не утвержденных к применению в установленном законодательством порядке методов оказания медицинской помощи осуществляется в соответствии со статьей 18 Закона Республики Беларусь «О здравоохранении».

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

ГЛАВА 2 УЗЛОВОЙ ЗОБ

5. Узловой зоб – собирательный клинический диагноз, объединяющий морфологически различные образования ЩЖ, выявляемые с помощью пальпации и (или) визуализирующих инструментальных методов диагностики, размером 1 см и более.

6. Многоузловой зоб – собирательный клинический диагноз (по аналогии с термином «Узловой зоб»), устанавливаемый при наличии в ЩЖ двух и более объемных образований.

Выявленные новообразования не всегда являются морфологически идентичными, что предопределяет диагностическую тактику определения природы каждого образования.

7. Понятие «узловой или многоузловой зоб» для целей оказания медицинской помощи включает:

узловой коллоидный зоб;

узловую гиперплазию ЩЖ;
истинную или ложную кисту;
аденомы любого строения: фолликулярную (нормо-, макро-, микро-, трабекулярную, солидную), из клеток Гюртле, оксифильноклеточную опухоль, а также токсическую аденому (функционально автономное новообразование);
сочетание узлового зоба с аутоиммунным тиреоидитом, и (или) диссеминированной функциональной автономией, и (или) болезнью Грейвса;
злокачественные новообразования (карциному папиллярную, фолликулярную, медуллярную, недифференцированную; лимфому; тератобластому; метастазы рака из других органов) до момента верификации клинического диагноза;
редкие формы узлообразования (туберкулез, сифилис, паратиреоидную кисту, амилоидоз, актиномикоз, эктопию тимуса у детей), объемные образования невыясненной природы.

8. Классификация по МКБ-10:

E04.1 Нетоксический одноузловой зоб;

E04.2 Нетоксический многоузловой зоб;

E05.1 Тиреотоксикоз с токсическим одноузловым зобом;

E05.2 Тиреотоксикоз с токсическим многоузловым зобом.

К термину «Узловой зоб» также могут относиться:

D44.0 Новообразования неопределенного характера ЩЖ;

D34 Доброкачественное новообразование ЩЖ.

9. Клинический диагноз «узловой или многоузловой зоб» в ходе диагностического поиска и в последующем может быть изменен в соответствии с полученными результатами обследования.

10. Прогностическое значение узлового зоба определяется:

риском развития функциональной автономии ЩЖ и тиреотоксикоза;

сравнительно низким риском развития рака ЩЖ (2–5 %);

низким риском значительного увеличения ЩЖ с формированием компрессионного синдрома или косметического дефекта.

11. Клинические симптомы и признаки узлового многоузлового зоба часто отсутствуют. Могут быть жалобы на наличие объемного образования в области шеи.

При сочетании узлового зоба с измененной функцией ЩЖ клинические симптомы обусловлены гипо- или гипертиреозом.

12. Обязательная диагностика узлового или многоузлового зоба включает:

ультразвуковое исследование (далее – УЗИ) ЩЖ и регионарных лимфатических узлов;

определение содержания в сыворотке, плазме крови тиреотропного гормона (далее – ТТГ).

13. Дополнительная диагностика узлового или многоузлового зоба включает:

тонкоигольную аспирационную биопсию образований (далее – ТАБ) ЩЖ и измененных регионарных лимфатических узлов под контролем УЗИ;

исследование гормонов крови: свободный Т4 (далее – св.Т4), свободный Т3 (далее – св.Т3), антитела к тиреоидной пероксидазе (далее – АТ-ТПО), антитела к рецептору ТТГ (далее – АТ-рТТГ), паратиреоидный гормон при подозрении на гиперпаратиреоз (далее – ПТГ), кальцитонин (для лиц первой степени родства с пациентами с медуллярной карциномой ЩЖ);

сцинтиграфию ЩЖ (при подозрении на функциональную автономию);

электрокардиограмму (далее – ЭКГ);

компьютерную томографию (далее – КТ) органов шеи и средостения (КТ-ангиографию – при подозрении на инвазивный рост и вовлечение в патологический процесс сосудов);

прием (осмотр, консультация) врачами специалистами: кардиологом, хирургом, онкологом.

14. Диагностические критерии узлового или многоузлового зоба: обнаружение пальпируемого объемного образования и (или) верификация объемного процесса в ЩЖ с помощью визуализирующих методов исследования.

15. Клинико-анамнестические факторы повышенного риска злокачественных новообразований:

высокая плотность образования ЩЖ (при пальпации, при эластографии);

быстрорастущий узел (рост объема образования на 50 % и более за последние 12 месяцев);

узел ЩЖ, фиксированный к соседним анатомическим структурам;

узел ЩЖ, сочетающийся с увеличением регионарных лимфатических узлов;

узел ЩЖ, сочетающийся с параличом голосовой складки;

симптомы инвазивного роста опухоли в соседние анатомические структуры шеи (дисфагия, дисфония);

история радиационного (лучевого) облучения (в том числе области головы и шеи), включая лиц в возрасте до 18 лет на момент аварии на Чернобыльской АЭС;

дети и подростки в возрасте до 18 лет на момент установления клинического диагноза;

мужской пол;

синдромы множественных эндокринных неоплазий всех типов (1–4) и семейный анамнез данных синдромов;

семейный анамнез (или признаки и симптомы) медуллярного или папиллярного рака ЩЖ;

субклинический и клинический гипотиреоз;

ожирение;

СД 2 типа;

акромегалия.

16. При УЗИ необходимо оценить размеры и сонографические характеристики узлового образования, которые ассоциированы с высокими рисками злокачественности: неправильная форма; вертикальная ориентация в доле; неровные и нечеткие контуры; выраженная гипоэхогенность; микрокальцинаты в узле.

Для стратификации риска рака ЩЖ используются стандартизованные системы, такие как TI-RADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System). Интерпретация результатов стратификации риска рака ЩЖ по шкале TI-RADS проводится на основании суммы баллов по всем показателям.

17. Основным методом дифференциальной диагностики объемных образований ЩЖ является ТАБ.

Медицинские показания к проведению определяются данными клинического осмотра: пальпации, анамнеза, результатами УЗИ – категорией TI-RADS и (или) наличием других перечисленных признаков злокачественной опухоли ЩЖ.

Интерпретация результатов биопсии проводится в соответствии с цитологической оценкой пунктата ЩЖ. Наиболее эффективно использование шести стандартных категорий заключений современной международной цитологической классификации (Bethesda Thyroid Classification, 2009):

I категория – неинформативная пункция (периферическая кровь, густой коллоид, кистозная жидкость). Любые варианты описательного ответа результатов цитологического обследования без четкой формулировки клинического диагноза рассматриваются как неинформативные заключения;

II категория – доброкачественное образование (коллоидные и аденоматозные узлы, хронический аутоиммунный тиреоидит, подострый тиреоидит);

III категория – атипия неопределенного значения (сложная для интерпретации пункция с подозрением на опухолевое поражение);

IV категория – фолликулярная неоплазия;

V категория – подозрение на злокачественную опухоль (подозрение на папиллярный, медуллярный рак, метастатическую карциному, лимфому);

VI категория – злокачественная опухоль (папиллярный рак, низкодифференцированный рак, медуллярный рак, анапластический рак метастатическая карцинома, лимфома).

Медицинские показания к повторной ТАБ объемных образований ЩЖ не регламентируются временным промежутком, а определяются лечащим врачом с учетом анамнестических, клинических и ультразвуковых данных и их динамики.

Биопсия не является методом динамического наблюдения доброкачественных образований ЩЖ.

18. Формулировка клинического диагноза включает нозологию, тиреоидный статус (гипотиреоз, эутиреоз, тиреотоксикоз).

19. При верифицированном отсутствии признаков злокачественности, клинико-метаболических изменений тиреоидного статуса (тиреотоксикоза или гипотиреоза), признаков сдавления смежных органов шеи и косметических дефектов лечение не требуется.

В остальных случаях после завершения диагностического поиска и при установленном клиническом диагнозе функциональной автономии, тиреотоксикоза или злокачественного новообразования лечение назначается согласно настоящему клиническому протоколу и иным нормативным документам.

При подтвержденной динамике роста объема узлового образования более чем на 30 % в год и доказанном доброкачественном характере роста возможно выполнение малоинвазивной термальной абляции или деструкции узлового образования в соответствии с применением полупроводниковых лазеров под ультразвуковым контролем и навигацией или эндоскопическое хирургическое вмешательство.

Медицинские показания к хирургическому лечению узлового зоба:

узловой (многоузловой) зоб с формированием функциональной автономии ЩЖ и с синдромом тиреотоксикоза;

узловой (многоузловой) зоб с компрессионным синдромом;

узловой (многоузловой) зоб с косметическим дефектом.

Лечение злокачественных опухолей ЩЖ (как и с подозрением злокачественности) выполняется врачами – хирургами-онкологами.

20. Консультация врача-онколога показана пациентам:

с верифицированным раком ЩЖ;

с обоснованным подозрением на опухолевый процесс (D44 Опухоль ЩЖ неопределенного характера, D34 Фолликулярная опухоль ЩЖ);

с наличием двух и более опухолей эндокринной системы (для исключения синдрома множественной эндокринной неоплазии).

21. Консультация врача-радиолога показана пациентам с функциональной тиреоидной автономией и при наличии медицинских противопоказаний для хирургического лечения.

22. План наблюдения формируется, исходя из результатов биопсии и цитологического заключения с учетом имеющихся факторов риска злокачественных новообразований ЩЖ.

По медицинским показаниям – УЗИ ЩЖ 1 раз в 12–24 месяцев с последующим определением целесообразности дальнейшего наблюдения и кратности осмотра, прочие обследования – также по медицинским показаниям.

При негативной динамике сонографических характеристик проводится повторная стратификация риска у данного пациента и принимается решение о необходимом объеме дополнительного обследования.

При получении цитологических результатов биопсии 3-й категории (атипия неопределенного значения) устанавливается срок контрольного обследования через 3–6 месяцев для УЗИ ЩЖ и при необходимости повторной ТАБТАБ для дальнейшей индивидуализации плана наблюдения.

ГЛАВА 3 СИНДРОМ ГИПОТИРЕОЗА

23. Синдром гипотиреоза (гипотиреоз) – клинический синдром, обусловленный стойким дефицитом тиреоидных гормонов.

24. Классификация по МКБ-10:

E00 Синдром врожденной йодной недостаточности;

E01 Болезни ЩЖ, связанные с йодной недостаточностью и сходные состояния;

E03 Другие формы гипотиреоза;

E03.0 Врожденный гипотиреоз с диффузным зобом;

E03.1 Врожденный гипотиреоз без зоба;

E03.2 Гипотиреоз, вызванный медикаментами и другими экзогенными веществами;

E03.3 Постинфекционный гипотиреоз;

E03.4 Атрофия ЩЖ (приобретенная);

E03.8 Другие уточненные гипотиреозы;

E03.9 Гипотиреоз неуточненный;

E89.0 Гипотиреоз, возникший после медицинских процедур.

25. Этиологическая классификация гипотиреоза включает:

25.1. первичный гипотиреоз вследствие разрушения или недостаточной функциональной активности ткани ЩЖ: хронический лимфоцитарный (аутоиммунный) тиреоидит; послеродовой тиреоидит; подострый (гранулематозный) тиреоидит; неонатальный гипотиреоз вследствие переноса тиреоблокирующих антител; инфекционные и инфильтративные процессы (абсцесс, амилоидоз, саркоидоз, гемохроматоз, зоб Риделя); недостаток количества поступления йода (йодный дефицит); избыток количества поступления йода (амиодарон, рентгеноконтрастные вещества, тонирующие средства для здоровья: травяные и диетические добавки, морские водоросли) – эффект Вольфа – Чайкова;

25.2. ятрогенный гипотиреоз вследствие хирургического лечения, радиойодтерапии заболеваний ЩЖ; применения ЛС: тиреостатики, амиодарон, интерферон- α , литий, ингибиторы тирозинкиназ, интерлейкин-2, этионамид, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и другие ЛС;

25.3. вследствие нарушения синтеза тиреоидных гормонов: агенезию и дизгенезию ЩЖ (мутация в гене PAX8); врожденный гипотиреоз без зоба (мутации в генах TSHR, PAX8, FOXE1); нарушение транспорта йодида; недостаточность ТПО с нарушением окисления йодида и йодирования тиреоглобулина (мутация в гене TPO); нарушение органификации йодидов; недостаточность или отсутствие дейодиназы тирозинов; нечувствительность к ТТГ (мутация в гене TSHR, повышенный ТТГ с нормальной концентрацией тиреоидных гормонов в сыворотке); образование метаболически неактивного тиреоглобулина;

25.4. центральный (вторичный, третичный или гипоталамо-гипофизарный) гипотиреоз: разрушение или недостаток клеток, продуцирующих ТТГ и (или) тиреолиберин (поражение гипоталамо-гипофизарной области): травматическое или лучевое повреждение (хирургические оперативные вмешательства, протонотерапия); аденома гипофиза или опухоли, затрагивающие гипоталамус; сосудистые нарушения (ишемические или геморрагические повреждения, аневризма внутренней сонной артерии); инфекционные и инфильтративные процессы (туберкулез, гистиоцитоз); хронический лимфоцитарный гипофизит; медикаментозные и токсические воздействия (дофамин, глюкокортикоиды, опиоиды); ассоциированный с генетическими нарушениями: врожденные нарушения (гипоплазия гипофиза, септооптическая дисплазия, мутация в гене HESX1); мутации, затрагивающие синтез рецептора тиролиберина, β -субъединицы ТТГ (мутации в гене Pit-1); врожденный негетеротропный гипотиреоз типа 4 (мутация в гене TSHB, аутосомно-рецессивный тип наследования); резистентность к тиреотропин-релизинг гормону (мутация в гене TRHR, аутосомно-рецессивный тип наследования); дефицит тиреотропин-релизинг гормона (мутация в гене TRH, аутосомно-рецессивный тип наследования);

25.5. периферическая резистентность к тиреоидным гормонам: генерализованная резистентность к тиреоидным гормонам (мутации в гене TRβ), избирательная резистентность к тиреоидным гормонам (мутации в гене TRβ).

26. Клинические критерии.

Гипотиреоз часто не имеет выраженных или специфических симптомов. Симптоматический комплекс гипотиреоза может включать следующие клинические проявления:

избыточная масса тела;

усталость, быстрая утомляемость, снижение аппетита, плохая переносимость холода, сухость кожных покровов, потеря и ухудшение структуры волос;

отечность лица, плотные отеки локальные или общие (в тяжелых случаях);

макроглоссия, снижение тембра и (или) осиплость голоса;

забывчивость, сложность концентрации внимания, сонливость, подавленность настроения, эмоциональная лабильность, замедленная речь и движения, дизартрия, когнитивные нарушения, амимия, парестезии, мышечная слабость, снижение рефлексов, запястный туннельный синдром, боли в суставах и (или) мышцах;

диффузное увеличение ЩЖ или узловых зоб;

снижение систолического и повышение диастолического артериального давления (далее – АД); брадикардия, расширение перкуторных границ сердца, перикардиальный выпот и одышка (в тяжелых случаях);

нарушение менструального цикла и (или) бесплодие;

запоры, вздутие живота, асцит (крайне редкий признак);

гипотермия (при тяжелых гипотиреоидных состояниях).

27. Обязательная диагностика включает:

исследование гормонов крови: ТТГ, св.Т4;

УЗИ ЩЖ.

28. Дополнительная диагностика включает:

исследование гормонов крови: св.Т3, АТ-ТПО, антитела к тиреоглобулину (далее – АТ-ТГ), пролактин, фоликулостимулирующий гормон (далее – ФСГ), аденокортикотропный гормон (далее – АКТГ);

БАК: креатинин, мочевины, аспаратаминотрансфераза (далее – АСТ), аланинаминотрансфераза (далее – АЛТ), общий холестерин (далее – оХС), тиреоглобулин (далее – ТГ), липопротеины низкой плотности (далее – ЛПНП), липопротеины высокой плотности (далее – ЛПВП), натрий, рСО₂;

ЭКГ; холтеровское мониторирование (далее – ХМ-ЭКГ), эхокардиографию (далее – ЭхоКГ), суточное мониторирование артериального давления (далее – СМАД);

общий анализ крови (далее – ОАК);

магнитно-резонансную томографию (далее – МРТ) гипофиза;

исследование полей зрения;

рентгенографию органов грудной клетки;

прием (осмотр, консультация) врачами-специалистами: офтальмологом, неврологом, нейрохирургом, кардиологом, гематологом, врачом-генетиком.

29. Диагностические критерии:

первичный гипотиреоз (патологический процесс в ЩЖ): уровень ТТГ повышен, св.Т4 – снижен или находится в референтном диапазоне;

центральный гипотиреоз: уровень ТТГ снижен или имеет нормальные значения, св.Т4 – ниже референтного диапазона;

нечувствительность к ТТГ: уровень ТТГ повышен, св.Т4 – в референтном диапазоне;

резистентность к тиреоидным гормонам: уровень ТТГ повышен или в референтном диапазоне, св.Т4 – повышен.

30. Степень тяжести первичного гипотиреоза:

субклинический гипотиреоз: ТТГ 4,0–10,0 мМЕ/л; св.Т4 – в референтном диапазоне, при двукратном определении с интервалом в 2–3 месяца;

манифестный гипотиреоз: ТТГ >10,0 мМЕ/л; св.Т4 – снижен;

осложненный гипотиреоз: ТТГ >10,0 мМЕ/л; св.Т4 – снижен; характерны гипонатриемия, гиперкапния, гиперпролактинемия, а также тяжелые осложнения: когнитивные нарушения, сердечная недостаточность, полисерозит, микседематозная кома.

31. Цель лечения – достижение и поддержание эутиреоидного состояния путем заместительной терапии левотироксином натрия (далее – LT4).

32. Терапия LT4 рекомендуется пациентам с манифестным гипотиреозом (обычно с уровнем ТТГ >10,0 мМЕ/л).

При субклиническом гипотиреозе решение о назначении лечения принимается в индивидуальном порядке с учетом оценки жалоб пациента и клинических симптомов, возраста пациента, стойкости повышения ТТГ, уровня АТ-ТПО, наличия зоба, диастолической гипертензии, дислипидемии. У женщин учитывают фактор планирования беременности.

Пациентам в возрасте до 70 лет с персистирующим субклиническим гипотиреозом может быть рекомендовано пробное лечение LT4 в течение 3 месяцев с последующей оценкой его эффективности.

У лиц старше 70 лет с уровнем ТТГ >10,0 мМЕ/л (при двукратном исследовании) терапия LT4 проводится при наличии клинических симптомов гипотиреоза или высоком сердечно-сосудистом риске (далее – ССР).

33. Подбор дозы LT4 производят под контролем уровня ТТГ крови при первичном гипотиреозе, св. Т4 – при центральной форме с учетом общего состояния, частоты пульса.

34. Целевые значения ТТГ при лечении первичного гипотиреоза:

у большинства пациентов – 0,3–3,0 мМЕ/л;

у пациентов старше 70 лет – 2,0–6,0 мМЕ/л;

у беременных в I триместре – 0,1–2,5 мМЕ/л, во II – 0,2–3,0 мМЕ/л, в III – 0,3–3,5 мМЕ/л.

35. Заместительная терапия при первичном гипотиреозе.

Суточная доза LT4 составляет 1–2 мкг/кг/сут., у беременных – от 1,2 до 2,4 мкг/кг/сут.

ЛС принимается натощак не менее чем за 30 мин. до приема пищи. После приема LT4 в течение 2–4 ч. следует избегать приема антацидов, ингибиторов протонной помпы, сукральфата, ралоксифена, препаратов железа и кальция.

Пациентам моложе 50 лет, у которых нет клинических и анамнестических признаков сердечно-сосудистых заболеваний, а также не имеющих осложнений гипотиреоза или коморбидных состояний, или синдромальных сочетаний, в случаях гипотиреоза легкой и средней степени тяжести лечение можно начинать с полной замещающей дозы.

Пациентам с ишемической болезнью сердца и лицам старше 70 лет следует начинать лечение с 12,5–25 мкг с постепенным увеличением дозы до достижения целевой компенсации на 12,5–25 мкг 1 раз в 4–6 недель (требуется меньшая заместительная доза LT4).

Изменение дозировки LT4 проводится через 6–8 недель до достижения целевого значения ТТГ.

У женщин с гипотиреозом, принимающих LT4, в случае наступления беременности дозу ЛС увеличивают на 30 %. ТТГ следует контролировать каждые четыре недели в I и II триместре и один раз в течение III триместра.

Заместительная терапия LT4 назначается беременным при уровне ТТГ >2,5 мМЕ/л и наличии повышенной концентрации АТ-ТПО. При уровне ТТГ, превышающем верхний референсный предел триместр-специфического диапазона, и нормальной концентрации АТ-ТПО лечение LT4 может рассматриваться как безопасное.

Определение уровня ТТГ проводится не ранее 6 недель от начала терапии, далее до достижения целевого уровня – 1 раз в 3 месяца. После достижения целевого значения ТТГ контроль может осуществляться 1 раз в год.

В случаях сохранения неспецифических симптомов (например, увеличение веса, усталость), несмотря на нормализацию уровня ТТГ, следует рассматривать причины отличные от гипотиреоза.

36. LT4 рекомендуется в качестве терапии первой линии для лечения центрального гипотиреоза. Цель заместительной терапии – поддержание уровня сывороточного св.Т4 выше среднего значения референтного диапазона (оптимально – в верхней трети). Терапия LT4 должна начинаться только после того, как были получены доказательства отсутствия гипокортицизма.

Если не исключено наличие гипокортицизма, заместительная терапия LT4 может быть начата только после старта лечения глюкокортикоидами для предупреждения острой надпочечниковой недостаточности и в стартовой дозе не выше 25 мкг/сут.

У пациентов с периферической резистентностью к тиреоидным гормонам необходимо анализировать значения св.Т4 и ТТГ для проверки адекватности заместительной терапии через 6–8 недель после начала приема LT4. После достижения уровня св.Т4 в крови, соответствующего возрастным и референтным диапазонам, последующее наблюдение проводится так же, как и у пациентов с первичным гипотиреозом.

37. Медицинские показания к госпитализации:

осложненный гипотиреоз;

аутоиммунный полигландулярный синдром при отсутствии эффекта от амбулаторного лечения или при появлении осложнений (сердечной, надпочечниковой, печеночной недостаточности);

гипотиреоидная (микседематозная) кома.

38. Лечение микседематозной комы (проводится в отделении интенсивной терапии) включает:

введение через зонд 300–1000 мкг LT4, в последующие сутки – из расчета 1,6 мкг/кг массы тела, а с улучшением самочувствия пациента (клинический ответ через 24–72 ч.) и возможностью самостоятельного приема ЛС осуществляется переход на его пероральный прием; при наличии у пациента ишемической болезни сердца назначаются малые дозы LT4 (50–100 мкг/сут.); последующая корректировка дозы LT4 основывается на клинических и лабораторных результатах;

назначение стресс-дозы глюкокортикоидов (гидрокортизон внутривенно по 100 мг каждые 8 ч., 200–400 мг/сут.) с постепенным уменьшением дозы через 2–4 сут. в зависимости от динамики клинической симптоматики;

восстановление нормального уровня сывороточного натрия;

ограничение жидкости и использования изотонического хлорида натрия. Введение жидкости осуществляют в объеме не более 1 л/сут. во избежание перегрузки миокарда и нарастания гипонатриемии. Изотонический раствор хлорида натрия не назначается пациентам с подозрением на гипонатриемическую энцефалопатию;

внутривенное введение 100 мл 3 % хлорида натрия в случаях тяжелой гипонатриемии;

пассивное согревание (повышение комнатной температуры на +1 С/ч., обертывание одеялами);

мониторирование гликемии, особенно при наличии признаков надпочечниковой недостаточности; в случае гипогликемии вводят 20–30 мл 40 % раствора глюкозы;

в дальнейшем проводят лечение инфекционных и других сопутствующих заболеваний, вызвавших декомпенсацию гипотиреоза;

следует избегать назначения седативных средств даже при возбуждении пациента, которое купируется заместительной терапией.

ГЛАВА 4 ТИРЕОТОКСИКОЗ

39. Тиреотоксикоз (синдром тиреотоксикоза) – клинический синдром, обусловленный избытком тиреоидных гормонов в организме.

Гипертиреоз – гиперпродукция тиреоидных гормонов тиреоцитами при заболеваниях ЩЖ.

Болезнь Грейвса – аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки АТ-рТТГ, клинически проявляющееся синдромом тиреотоксикоза, ассоциированного

с экстратиреоидной патологией (аутоиммунной офтальмопатией (далее – АИО), претибиальной микседемой, акропатией).

Функциональная автономия ЩЖ – неиммунное заболевание, развивающееся вследствие независимого от ТТГ захвата йода и продукции тироксина тиреоцитами, клинически проявляющееся синдромом тиреотоксикоза на фоне одноузлового, или многоузлового, или диффузного зоба.

40. Классификация по МКБ-10:

E05.0 Тиреотоксикоз с диффузным зобом: болезнь Грейвса, диффузный токсический зоб, диссеминированная функциональная автономия;

E05.1 Тиреотоксикоз с токсическим одноузловым зобом;

E05.2 Тиреотоксикоз с токсическим многоузловым зобом;

E05.3 Тиреотоксикоз с эктопией тиреоидной ткани;

E05.4 Тиреотоксикоз искусственный;

E05.5 Тиреотоксический криз или кома;

E05.8 Другие формы тиреотоксикоза (гиперсекреция тиреостимулирующего гормона);

E05.9 Тиреотоксикоз неуточненный.

41. Классификация заболеваний ЩЖ с синдромом тиреотоксикоза по особенностям поглощения радиофармпрепаратов (^{131}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ – натрия пертехнетат):

с увеличением поглощения радиофармпрепаратов:

болезнь Грейвса;

одноузловой или многоузловой токсический зоб;

диссеминированная функциональная автономия;

ТТГ-секретирующая аденома гипофиза;

трофобластическая болезнь;

амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 1 типа (может протекать с нормальным поглощением радиофармпрепаратов);

со снижением поглощения радиофармпрепаратов:

подострый тиреоидит;

острый тиреоидит;

послеродовый тиреоидит;

овариальная струма;

экзогенный прием тиреоидных гормонов;

амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа;

метастазы фолликулярной карциномы ЩЖ.

42. Классификация функциональной автономии:

унифокальная (одноузловой токсический зоб);

мультифокальная (многоузловой токсический зоб);

диссеминированная (диффузный токсический зоб).

43. Клинические критерии:

классическая мерзбургская триада: зоб, тахикардия, пучеглазие (у 20–50 % пациентов);

системные клинические проявления:

психоневрологические (повышенная возбудимость, быстрая утомляемость, плаксивость, тремор пальцев вытянутых рук, иногда всего тела);

кардиологические (одышка при незначительной физической нагрузке, фибрилляция предсердий, экстрасистолия, повышение систолического и снижение диастолического АД);

гастроинтестинальные (неустойчивый стул, абдоминальная боль);

эктодермальные (пальмарная эритема, витилиго, ломкость и выпадение волос, онихолизис, претибиальная микседема);

признаки катаболического синдрома (потеря веса на фоне повышенного аппетита, субфебрилитет, ощущение жара, чрезмерное потоотделение);

симптомы дисфункции половой системы (нарушение менструального цикла у женщин, снижение либидо и потенции у мужчин);

симптомы относительной недостаточности коры надпочечников (общая слабость, мышечная слабость и другие симптомы);

глазные симптомы:

нарушение конвергенции глазных яблок (Мебиуса);

усиленный блеск глаз (Краузе);

редкое мигание (Штельвага);

отставание верхнего века при взгляде вниз (Грефе);

отставание движения глазного яблока от верхнего века при взгляде вверх (Кохера);

широкое раскрытие глазных щелей (Дальримпля);

дрожание век при смыкании (Розенбаха);

пигментация век (Еллинека).

признаки АИО.

44. Обязательная диагностика включает:

исследование гормонов крови: ТТГ, св.Т4;

УЗИ ЩЖ;

ЭКГ;

ОАК; БАК: билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза (далее – ЩФ), глюкоза, гамма-глутамилтранспептидаза (далее – ГГТП);

45. Дополнительная диагностика включает:

исследование гормонов крови: св.Т3, АТ-ТПО, АТ-рТТГ, витамин Д (25(ОН)D3);

БАК: общий белок, общий кальций, глюкоза, оХС, ТГ, ЛПНП, ЛПВП;

коагулограмму: протромбин (протромбиновое время, протромбин по Квику), МНО, фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время, тромбоиновое время;

ТАБ ЩЖ под контролем УЗИ;

цитологическое исследование препарата тканей ЩЖ;

сцинтиграфию ЩЖ;

ХМ-ЭКГ, ЭхоКГ, СМАД;

экзофтальмометрию;

УЗИ глазницы;

КТ, МРТ глазницы;

УЗИ органов брюшной полости;

рентгенографию пищевода;

МРТ шеи, средостения, головного мозга;

рентгеноденситометрию поясничного отдела позвоночника, проксимального отдела бедренной кости;

прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога, врача-кардиолога, врача-хирурга, врача-гематолога.

46. Диагностические критерии:

манифестный тиреотоксикоз: в сыворотке, плазме крови снижен уровень ТТГ (<0,1 мМЕ/л) и повышен уровень св.Т4 и (или) уровень св.Т3;

субклинический тиреотоксикоз: в сыворотке, плазме крови уровень св.Т4 (и св.Т3) в норме и уровень ТТГ снижен:

1-я степень – ТТГ 0,1–0,39 мМЕ/л;

2-я степень – ТТГ <0,1 мМЕ/л;

патогномичный признак болезни Грейвса: повышенная концентрация АТ-рТТГ;

диагностические и дифференциально-диагностические критерии амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза приведены в таблице.

Таблица. Диагностические и дифференциально-диагностические критерии амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза

Критерии	1-й тип	2-й тип
Исходная патология ЩЖ	Да	Нет
Доплеровское исследование	Выраженная васкуляризация	Отсутствие васкуляризации
Захват радиофармпрепарата	Снижен, нормальный или повышен	Отсутствует

АТ-рТТГ	Определяются	Отсутствуют
Время начала заболевания после старта амиодарона	Медиана – 3 месяца	Медиана – 30 месяцев
Спонтанная ремиссия	Нет	Да
Терапия первой линии	Тиреостатики	Глюкокортикоиды
Уровень ИЛ-6 в сыворотке/плазме крови	Незначительно повышен	Множественно повышен
3-дневный тест с приемом глюкокортикоидов	Отрицательный	Положительный
Цитология при ТАБ ЩЖ	Отсутствует деструкция тиреоцитов	Деструктивный процесс

47. Классификация по степени тяжести:

47.1. субклинический тиреотоксикоз 1 и 2-й степени;

47.2. манифестный тиреотоксикоз:

легкой степени (умеренное похудание, тахикардия до 100 уд./мин., ритм сердца не нарушен, функция других эндокринных желез не нарушена);

средней степени (выраженное похудание, тахикардия 100–120 уд./мин., могут быть кратковременные нарушения ритма сердца, нарушения углеводного обмена, желудочно-кишечные расстройства, признаки надпочечниковой недостаточности);

тяжелая степень (на первый план выступают признаки нарушения работы отдельных органов или систем, похудание вплоть до кахексии);

47.3. компенсированный медикаментозно;

47.4. осложненный (фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, надпочечниковая недостаточность, тромбоэмболические осложнения, токсический гепатит, дистрофические изменения паренхиматозных органов, психоз, кахексия и иное);

47.5. тиреотоксический криз – устанавливают на основании оценки диагностических критериев по шкале BWPS (Burch-Wartofsky Point Scale): менее 25 баллов – маловероятен, 25–44 балла – высокая вероятность развития, 45 баллов – тиреотоксический криз.

48. Формулировка клинического диагноза включает нозологию, степень тяжести (при впервые выявленном) или степень компенсации, осложнения.

49. Цель лечения – достижение эутиреоза или гипотиреоза в зависимости от этиологической причины синдрома тиреотоксикоза или метода лечения.

50. Медикаментозная тиреостатическая терапия.

Длительная (6–18 месяцев) медикаментозная тиреостатическая терапия показана пациентам с низким риском рецидива болезни Грейвса: возраст старше 40 лет, женский пол, объем ЩЖ <40 мл, АТ-рТТГ <10 Ед/л, отсутствие АИО.

Схема «блокируй»: тиамазол в дозе 20–40 мг/сут. с коррекцией дозы под контролем св.Т4 через 3–4 недели и последующим снижением дозы на 5–10 мг в неделю до поддерживающей 5–10–15 мг/сут. после достижения эутиреоза.

Схема «блокируй/замещай»: назначение левотироксина натрия утром за 40–60 мин. до завтрака в дозе 25–50–100 мкг/сут. с момента нормализации уровня св.Т4 дополнительно к тиамазолу 10–15–20 мг/сут.; дозы ЛС подбирают, исходя из целевых уровней св.Т4 в сыворотке крови: 14–20 пмоль/л.

Тиамазол обладает эмбриотоксичностью и тератогенностью, поэтому не рекомендуется его назначать в I триместре беременности (в случае крайней необходимости следует назначать минимальные дозы). Схема «блокируй/замещай» противопоказана при лечении тиреотоксикоза у беременных.

Контроль св.Т4 проводится 1 раз в 4–6 недель при использовании схемы «блокируй» и 1 раз в 2–3 месяца при схеме «блокируй/замещай». Первый контроль уровня ТТГ проводится не ранее чем через 3 месяца после нормализации св.Т4.

Нежелательные реакции при тиреостатической терапии: сыпь, желтуха, ахоличный кал или потемнение мочи, артралгии, боли в животе, тошнота, лихорадка или фарингит.

При возникновении незначительных кожных реакций возможно назначение антигистаминных препаратов без прекращения тиреостатической терапии.

При наличии стойких умеренных и легких побочных эффектов необходимо отменить тиреостатик и направить пациента на терапию радиоактивным йодом или хирургическое вмешательство.

При фебрильных состояниях, фарингите или ангине следует срочно направить пациента на ОАК.

При выявлении нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов $<1,5 \times 10^9/\text{л}$) или агранулоцитоза (абсолютное количество нейтрофилов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$) тиреостатик отменяется, при наличии медицинских показаний назначается антибиотикотерапия препаратами широкого спектра действия. Для минимизации симптомов тиреотоксикоза до проведения патогенетического лечения используют β -адреноблокаторы или препараты стабильного йода.

Тиреостатическая терапия приводит к стойкой ремиссии заболевания менее чем в 30 % случаев. В случае развития рецидива после курса тиреостатической терапии целесообразно назначение радикального метода лечения.

У пациентов с функциональной автономией ЩЖ тиреостатическая терапия используется для подготовки к радикальным методам лечения – хирургическому лечению или радиойодтерапии.

51. Большинству пациентов до достижения эутиреоза целесообразно назначить β -адреноблокаторы.

52. Медицинские показания к радиойодтерапии:

болезнь Грейвса с высоким риском рецидива (возраст младше 40 лет, мужской пол, АТ-рТТГ >30 Ед/л) и объемом ЩЖ <60 мл;

недостижение медикаментозной ремиссии болезни Грейвса после 6–18 месяцев тиреостатической терапии;

тиреотоксикоз с одноузловым/многоузловым токсическим зобом (функциональная автономия ЩЖ) и объемом ЩЖ <100 мл при наличии ограничений для хирургического лечения;

тиреотоксикоз с диффузным зобом неиммунного генеза (диссеминированная функциональная автономия) и объемом ЩЖ <100 мл;

аллергические и токсические реакции (за исключением гепатита) на тиреостатические ЛС; отказ от хирургического лечения;

рецидив тиреотоксикоза после хирургического лечения.

53. Медицинские противопоказания к радиойодтерапии:

абсолютные:

беременность; грудное вскармливание;

относительные:

низкий ^{131}I -Uptake (за 24 ч. менее 710 %);

лейкопения $< 3 \times 10^9/\text{л}$ и (или) тромбоцитопения $< 30 \times 10^9/\text{л}$ (на момент направления на лечение);

компрессионная симптоматика;

наличие активной АИО;

клаустрофобия;

нарушения функции органов малого таза;

активный гепатит; ХБП 4–5 ст.; психические заболевания.

54. Медицинские показания к хирургическому лечению:

недостижение медикаментозной ремиссии болезни Грейвса после 6–18 месяцев тиреостатической терапии;

тиреотоксикоз с одноузловым или многоузловым токсическим зобом;

тиреотоксикоз с диффузным зобом неиммунного генеза (диссеминированная функциональная автономия);

отказ от лечения методом радиойодтерапии;

признаки компрессии органов шеи и (или) средостения;

аллергические и токсические реакции на тиреостатические ЛС;

наличие активной АИО;

сочетание болезни Грейвса с узловой патологией ЩЖ (карцинома, фолликулярная неоплазия при ТАБ ЩЖ);

планирование беременности в ближайшие 6 месяцев;

тяжелое течение болезни Грейвса у беременных (предпочтительно выполнить тиреоидэктомию во II триместре);

амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз при прогрессировании сердечной недостаточности на фоне тахисистолии или отсутствии эффекта после 6 месяцев медикаментозного лечения.

55. Медицинские противопоказания к хирургическому лечению:

декомпенсированный тиреотоксикоз;

недавно перенесенные нарушения мозгового кровообращения или инфаркт миокарда;

период обострения соматических заболеваний или острые интеркуррентные заболевания.

56. Особенности ведения пациентов с субклиническим тиреотоксикозом (эндогенным, стойким – более 3 месяцев):

лечение субклинического тиреотоксикоза 1-й степени (ТТГ 0,1–3,9 мМЕ/л) рекомендуется для предотвращения фибрилляции предсердий у пациентов старше 65 лет с сопутствующими заболеваниями сердца, диабетом, почечной недостаточностью, инсультом и транзиторными ишемическими атаками в анамнезе, а также факторами риска инсульта, сердечной недостаточности, патологии коронарных и периферических артерий;

лечение субклинического тиреотоксикоза 2-й степени (ТТГ <0,1 мМЕ/л) рекомендуется у пациентов при стойком снижении ТТГ и (или) симптомах тиреотоксикоза, особенно если при этом выявляются циркулирующие АТ к рТТГ и (или) повышение захвата по данным сцинтиграфии;

лечение субклинического тиреотоксикоза 1-й степени у молодых пациентов без симптомов не рекомендуется. Их рекомендовано наблюдать в динамике (каждые 6–12 месяцев проводить определение уровня ТТГ, св.Т4, св.Т3) вследствие низкого риска прогрессирования до манифестного тиреотоксикоза и возможности спонтанной ремиссии;

тиреостатики являются средством выбора в лечении молодых пациентов с болезнью Грейвса, протекающей с субклиническим тиреотоксикозом 2-й степени, и у пациентов старше 65 лет с болезнью Грейвса, протекающей с субклиническим тиреотоксикозом 1-й степени;

терапия радиоактивным йодом предпочтительна у пациентов старше 65 лет с субклиническим тиреотоксикозом вследствие многоузлового токсического зоба или тиреотоксической аденомы, поскольку в этом случае тиреотоксикоз имеет стойкий характер.

57. Лечение амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза:

при амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе 1-го типа назначают тиреостатики (тиамазол в начальной дозе 30–40–60 мг/сут.);

при амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе 2-го типа назначают глюкокортикоиды (метилпреднизолон) в высоких дозах (1,0–1,5 мг/кг/сут.), используют схемы как альтернирующего приема через день удвоенной суточной дозы, так и каждодневного приема с последующим снижением дозы, при этом продолжительность лечения варьирует от 2 недель до 3 месяцев;

при сочетанных формах амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза требуется назначение и тиреостатиков, и глюкокортикоидов;

вопрос об отмене или продолжении лечения амиодароном должен решаться индивидуально для каждого пациента совместно с врачом-кардиологом;

тиреоидэктомия, радиойодтерапия – методы выбора для пациентов, которым необходимо продолжение приема амиодарона, особенно при тяжелой сердечной недостаточности, прогрессировании дисфункции левого желудочка или резистентности тиреотоксикоза к медикаментозному лечению.

58. Лечение тиреотоксического криза (проводится в отделении интенсивной терапии):

тиамазол 60–80 мг однократно, затем по 30 мг каждые 6–8 ч. до ликвидации клинических проявлений, при отсутствии сознания – в измельченном виде через назогастральный зонд;

пропранолол 40 мг каждые 4 ч.;

концентрированный раствор калия иодида по 5 капель (0,25 мл или 250 мг) внутрь каждые 8 ч. или раствор Люголя по 10 капель 3 раза в день (назначать не ранее, чем через 1 ч. после приема тиреостатиков);

глюкокортикоиды: гидрокортизон 300 мг внутривенно одномоментно, далее 100 мг каждые 8 ч. или метилпреднизолон 250–500 мг/сут. внутривенно с постепенным уменьшением дозы через 2–3 сут. в зависимости от динамики клинической симптоматики;

коррекция гипертермии, водно-электролитных нарушений, возбуждения (психоза), сердечно-сосудистых нарушений.

59. Медицинские показания к госпитализации:

декомпенсированный тиреотоксикоз;

осложненный тиреотоксикоз;

тиреотоксический криз;

развитие нейтропении средней степени тяжести ($<1,5 \times 10^9/\text{л}$) или агранулоцитоза на фоне тиреостатической терапии;

аллергическая реакция на тиреостатики;

радиойодтерапия; хирургическое лечение (тиреоидэктомия).

60. План наблюдения:

при использовании тиреостатической терапии: после достижения медикаментозной компенсации – контроль в сыворотке, плазме крови содержания ТТГ и св.Т4 (св.Т3 – при Т3-токсикозе) – 1 раз в 3 месяца;

после хирургического лечения: контроль в сыворотке/плазме крови содержания ТТГ, общего кальция (интервал определяется индивидуально), контрольное УЗИ области шеи через 6–12 месяцев, реклассификация клинического диагноза.

При выявлении низконормального или сниженного содержания в сыворотке, плазме крови кальция проводится исследование уровня паратиреоидного гормона с верификацией клинического диагноза через 6 недель (транзиторный гипопаратиреоз) и 6 месяцев (хронический гипопаратиреоз); дальнейшее наблюдение – в соответствии с рекомендациями по ведению гипопаратиреоза;

после радиойодтерапии: контроль в сыворотке, плазме крови уровня св.Т4 с интервалом 4–6 недель, ТТГ с интервалом 3–6 месяцев, контрольное УЗИ области шеи через 6–12 месяцев, реклассификация клинического диагноза.

ГЛАВА 5 ДИФФУЗНЫЙ НЕТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ

61. Диффузный нетоксический (эндемический или спорадический) зоб – диффузное увеличение ЩЖ без нарушения ее функции.

62. Классификация по МКБ-10.

E04.0 Диффузный нетоксический зоб.

63. Клинические критерии.

Увеличение ЩЖ определяется при пальпации по критериям Всемирной организации здравоохранения (2001 г.):

0 степень – зоба нет;

1 степень – размеры доли больше величины дистальной фаланги большого пальца пациента, зоб пальпируется, но не виден;

2 степень – зоб пальпируется и виден на глаз.

Клиническая симптоматика может либо отсутствовать, либо проявляться косметическим дефектом или синдромом сдавления трахеи, пищевода, что зависит от степени увеличения ЩЖ.

64. Обязательная диагностика включает:

УЗИ ЩЖ и регионарных лимфатических узлов;

определение содержания в сыворотке, плазме крови ТТГ.

65. Дополнительная диагностика включает:
исследование гормонов крови: св.Т4, АТ-ТПО, АТ-ТГ, АТ-рТТГ;
КТ органов шеи и средостения; сцинтиграфию ЩЖ;
консультацию врача-хирурга.

66. Диагностические критерии:
при пальпации определяется диффузно увеличенная ЩЖ умеренной плотности;
при УЗИ уточняется объем ЩЖ и исключается наличие узловых образований. Зобом или увеличением размеров ЩЖ по данным УЗИ следует считать превышение ее объема $>18 \text{ см}^3$ у женщин, $>25 \text{ см}^3$ – у мужчин;
исследование уровня ТТГ выполняется для подтверждения эутиреоза.

67. При проживании пациента в эндемичной по зобу местности (либо длительно проживавшего) предполагается клинический диагноз диффузного нетоксического эндемического зоба.

68. Лечение при отсутствии нарушений функции ЩЖ и компрессионного синдрома не показано. При диффузном зобе без нарушения функции ЩЖ препараты левотироксина не назначаются. При наличии компрессии органов шеи и (или) средостения показано оперативное лечение.

ГЛАВА 6 ТИРЕОИДИТЫ

69. Тиреоидиты – группа заболеваний ЩЖ, различных по этиологии и патогенезу, обязательным компонентом которых является воспаление ткани ЩЖ.

70. Классификация по МКБ-10:

E06 Тиреоидит;

E06.0 Острый тиреоидит;

E06.1 Подострый тиреоидит;

E06.2 Хронический тиреоидит с преходящим тиреотоксикозом;

E06.3 Аутоиммунный тиреоидит;

E06.4 Медикаментозный тиреоидит;

E06.5 Другой хронический тиреоидит;

E06.9 Тиреоидит неуточненный;

O90.5 Послеродовый тиреоидит.

71. Клиническая классификация:

острый тиреоидит (гнойный, негнойный);

подострый тиреоидит (вирусный, де Кервена, гигантоклеточный или гранулематозный);

хронический тиреоидит – аутоиммунный;

безболевыми формами тиреоидита («немые») – послеродовый;

хронические специфические тиреоидиты;

хронический тиреоидит Риделя (инвазивный тиреоидит или зоб Риделя).

72. Тиреоидиты часто протекают бессимптомно, могут быть следующие клинические проявления:

симптомы дисфункции ЩЖ (первоначально чаще фаза гипертиреоза, затем – фаза гипотиреоза);

болевым синдромом и (или) отек, гиперемия по передней поверхности шеи, чувство сдавления и (или) дисфагии, и (или) дисфонии;

возможна общая симптоматика: лихорадка, симптомы интоксикации при остром и подостром тиреоидите;

изменение консистенции ЩЖ при пальпации.

Данные анамнеза указывают на перенесенные заболевания в течение последних 1–2-х месяцев, медицинские воздействия, травмы, прием ЛС.

73. Обязательная диагностика:

УЗИ ЩЖ и регионарных лимфатических узлов;

исследование гормонов крови: ТТГ, АТ-ТПО.

74. Дополнительная диагностика:

исследование гормонов крови: св. Т4, св. Т3, АТ-ТГ, АТ-рТТГ;

ОАК; БАК: АЛТ, АСТ, С-реактивный белок;

ТАБ ЩЖ с цитологическим, микробиологическим исследованием;

ЭКГ, ХМ-ЭКГ, ЭхоКГ, СМАД;

сцинтиграфию ЩЖ; КТ органов шеи, средостения;

рентгенография органов грудной клетки;

прием (осмотр, консультация) врачей-специалистов: врача-хирурга, врача-кардиолога.

75. План наблюдения определяется нозологической формой тиреоидита:

при остром гнойном, остром негнойном и подостром тиреоидите мониторинг включает оценку симптоматики и уровня скорости оседания эритроцитов (далее – СОЭ) до ликвидации признаков воспаления, далее – контроль содержания в сыворотке, плазме крови ТТГ через 1 год, реклассификация клинического диагноза;

при хронических тиреоидитах (аутоиммунном, безболевым, фиброзном) – ежегодный контроль содержания в сыворотке, плазме крови ТТГ;

при выявлении у женщин, планирующих беременность, повышенного уровня АТ-ТПО показано исследование уровня ТТГ с его контролем в каждом триместре беременности (физиологические дозы йодида калия (до 200 мкг/сут.) не противопоказаны);

при послеродовом тиреоидите – оценка содержания в сыворотке, плазме крови ТТГ с интервалом 6–8 недель в течение года до реклассификации клинического диагноза;

УЗИ ЩЖ 1 раз в 2 года, при появлении сонографических признаков TI-RADS 3 и более показана ТАБ.

ГЛАВА 7 ОСТРЫЙ ГНОЙНЫЙ ТИРЕОИДИТ

76. Острый гнойный тиреоидит – воспалительное заболевание ЩЖ, вызванное бактериальной инфекцией.

77. Клинические критерии:

повышение температуры до 39–40°C;

симптомы интоксикации;

боли по передней поверхности шеи с иррадиацией в голову, уши, челюсть, усиливающиеся при повороте головы и глотании;

ограничение движений в шее, дисфония и (или) дисфагия;

кожа над очагом воспаления теплая или горячая на ощупь, гиперемирована;

пальпаторно может определяться ограниченная или распространенная опухоль, флюктуация в проекции железы;

шейная лимфаденопатия (на стороне патологического процесса).

78. Диагностические критерии:

наличие типичных клинических критериев;

ОАК: лейкоцитоз со сдвигом влево, повышение СОЭ;

ТТГ: в диапазоне нормальных значений;

УЗИ ЩЖ: анэхогенные участки близкие к круглой форме.

79. Классификация в зависимости от наличия осложнений:

острый гнойный тиреоидит неосложненный;

острый гнойный тиреоидит, осложненное течение: абсцесс, флегмона шеи, свищ, тромбоз близрасположенных вен, медиастинит, аспирационная пневмония, абсцесс легкого, острая дыхательная недостаточность, септицемия.

80. Лечение включает устранение очага воспаления:

антибактериальную терапию – антибиотики широкого спектра действия или с учетом возбудителя и чувствительности к антибиотикам, предпочтительно парентеральное введение;

хирургическое лечение показано при наличии признаков формирования абсцесса; при установлении клинического диагноза острого тиреоидита с осложнениями показана госпитализация в хирургическое отделение стационара.

ГЛАВА 8 ОСТРЫЙ НЕГНОЙНЫЙ ТИРЕОИДИТ

81. Острый негнойный тиреоидит – воспалительное заболевание ЩЖ по типу асептического некроза.

82. Клинические критерии:

в анамнезе лучевая или радиойодтерапия (1–4-недельной давности), травматическое повреждение, кровоизлияние в ЩЖ (в том числе после ТАБ);

болезненность, чувство давления в области ЩЖ, слабость, субфебрильная температура, клинические признаки тиреотоксикоза;

изменение консистенции поверхности железы при пальпации.

83. Диагностические критерии:

изменение эхогенности и эхоструктуры ЩЖ при сонографии;

умеренный лейкоцитоз без сдвига в формуле, увеличенная СОЭ;

возможно повышение уровня св.Т4.

84. Классификация в зависимости от наличия осложнений:

острый негнойный тиреоидит неосложненный;

острый негнойный тиреоидит, осложненное течение: абсцесс, флегмона, свищ, тромбоз близрасположенных вен, медиастинит, аспирационная пневмония, абсцесс легкого, острая дыхательная недостаточность, септицемия.

85. Лечение включает:

85.1. симптоматическую терапию:

назначают β-адреноблокаторы: пропранолол внутрь по 20–40 мг 3–4 раза в сутки, метопролол 25–200 мг в сутки в 1–3 приема и иные ЛС;

нестероидные противовоспалительные средства (далее – НПВС), например, ибупрофен 800–1200 мг/сут. и иные ЛС;

85.2. хирургическое лечение – показано при осложненном течении: присоединении гнойных процессов, кровоизлиянии с симптомами сдавления или рефлекторными нарушениями гемодинамики вследствие смещения каротидного сосудисто-нервного пучка.

ГЛАВА 9 ПОДОСТРЫЙ ТИРЕОИДИТ

86. Подострый тиреоидит (тиреоидит де Кервена, гранулематозный тиреоидит) – воспалительное заболевание ЩЖ вирусной этиологии с развитием вторичного аутоиммунного процесса в ответ на изменения в органе и высвобождение антигена (тиреоглобулина), поступающего в кровь при разрушении тиреоцитов.

87. Подострый тиреоидит классифицируется в зависимости от тиреоидного статуса и течения заболевания (наличие рецидивов).

88. Клинические критерии:

в анамнезе сведения о перенесенной 1–2 месяца назад вирусной инфекции (грипп, эпидпаротит, корь, инфекционный мононуклеоз, аденовирусная или коксаки-вирусная инфекция, болезнь кошачьих царапин и другие инфекции);

в начальной стадии (от нескольких недель до 2 месяцев) протекает подобно острому тиреоидиту: боль по передней поверхности шеи с иррадиацией в челюсть и (или) в ухо, отек в проекции ЩЖ, переходящий парез возвратного нерва, повышение температуры до 38–39°C, недомогание, слабость, миалгия и (или) артралгия, симптомы интоксикации и гипертиреоза;

часто – увеличение ЩЖ (диффузное или узловое), пальпация болезненна, характерно смещение болевого очага при динамическом наблюдении, железа пальпаторно может быть уплотнена и неоднородна, шейная лимфаденопатия.

89. Диагностические критерии:
при УЗИ возможно выявление диффузных и (или) очаговых нарушений эхогенности и экоструктуры, снижения васкуляризации;
низкий захват радиофармпрепарата в гипертиреоидную фазу;
БАК: уровни АЛТ, АСТ, СРБ повышены;
наблюдается лейкоцитоз, СОЭ >50 мм/ч.;
тест Крайля положителен (внутри 30 мг/сут. преднизолона: уменьшение болевых ощущений и снижение СОЭ через 12–48 ч.);
фазовое течение заболевания:
гипертиреоидная фаза (у 50 % пациентов – с первой недели, длительность 3–10 недель, уровень св.Т4 повышен, ТТГ – снижен или в пределах референсного диапазона, низкий захват радиофармпрепарата),
эутиреоидная фаза (длительность 1–3 недели, уровни св.Т4, ТТГ в пределах референсного диапазона),
гипотиреоидная фаза (длительность 2–6 месяцев, уровень св.Т4 снижен, ТТГ – повышен),
выздоровление (нормализация тиреоидного статуса примерно в течение 18 месяцев, у 15 % пациентов возможен исход в гипотиреоз);
ТАБ проводится при сохраняющейся высокой температуре на фоне применения НПВС для исключения инфекционного процесса и при визуализации очаговых нарушений эхогенности и экоструктуры ЩЖ с высокими рисками злокачественности.
Цитологическое исследование неспецифично: выявляет лимфоциты, нейтрофилы, многоядерные гигантские клетки (полинуклеарные макрофаги), эпителиоидные клетки (моноклеарные фагоциты). В острой стадии в аспирате могут присутствовать атипичные фолликулярные клетки, имитирующие рак ЩЖ.
90. Лечение включает симптоматическую терапию:
НПВС (при легком течении): ибупрофен 800–1200 мг/сут. или напроксен до 825 мг/сут., напроксен форте до 1375 мг/сут. и иные; при наличии факторов риска гастропатии, ассоциированной с НПВС, назначают ингибиторы протонной помпы;
глюкокортикоиды (при тяжелом течении): преднизолон 0,5–1 мг/кг/сут. – 7–14 дней, далее – снижение дозы на 5 мг в неделю в течение 1–3 недель, затем снижение дозы препарата на 2,5 мг в неделю под контролем клинических проявлений и СОЭ до полной отмены. Может применяться метилпреднизолон в сопоставимых дозировках по аналогичной схеме.
В случае рецидива на фоне снижения дозы глюкокортикоидов – назначение в дозе, предшествующей за 2–3 недели ее снижению;
при выраженной гипертироксинемии – назначение β-адреноблокаторов;
при манифестном гипотиреозе – назначение левотироксина натрия.
91. Медицинские показания к госпитализации: присоединение гнойных процессов, декомпенсация хронической соматической патологии, диагностирование неопластического процесса в ЩЖ.

ГЛАВА 10 ПОСЛЕРОДОВЫЙ ТИРЕОИДИТ

92. Послеродовой тиреоидит – синдром транзиторной или хронической тиреоидной дисфункции, возникающей на протяжении первого года после родов, в основе которого лежит аутоиммунное воспаление ЩЖ.
93. Послеродовой тиреоидит классифицируется в зависимости от тиреоидного статуса.
94. Клинические критерии.
развитие заболевания в течение года после родоразрешения, выкидыша или медикаментозного прерывания беременности;
более частая манифестация у женщин с СД 1 типа, повышенными АТ-ТПО и АТ-ТГ, послеродовым тиреоидитом в анамнезе;

жалобы неспецифичны: сердцебиение, раздражительность, усталость, непереносимость тепла, нарушение сна, снижение внимания, слабость, утомляемость, головная боль, сухость кожи;

возможно увеличение ЩЖ;

фазовое течение заболевания (аналогично фазам подострого тиреоидита).

95. Диагностические критерии:

диффузные изменения эхогенности и эхоструктуры ткани ЩЖ при УЗИ;

уровень тиреоидных гормонов и титра антител к антигенам ткани ЩЖ варьирующ;

низкий захват радиофармпрепарата в гипертиреоидную фазу.

96. Лечение включает симптоматическую терапию:

в гипертиреоидную фазу показано назначение β -адреноблокаторов (например, пропранолол 10–20 мг 3–4 раза в день в течение 1–3 месяцев);

при манифестном гипотиреозе или при субклиническом гипотиреозе с клинической симптоматикой – назначение LТ4.

97. Медицинские показания к госпитализации: развитие тиреотоксического криза; декомпенсация соматической патологии на фоне дисфункции ЩЖ.

98. Через 1 год после родов проводится реклассификация клинического диагноза.

ГЛАВА 11 БЕЗБОЛЕВОЙ ТИРЕОИДИТ

99. Безболевой тиреоидит (немой, спорадический, подострый лимфоцитарный тиреоидит, транзиторный тиреоидит с гипертиреозом) – аутоиммунное поражение ЩЖ с лимфоидной инфильтрацией и иммунодеструктивным процессом, сопровождающееся синдромом транзиторной или хронической тиреоидной дисфункции.

100. Безболевой тиреоидит классифицируется в зависимости от тиреоидного статуса.

101. Клинические критерии:

симптоматика обусловлена функциональным состоянием ЩЖ и имеет фазовое течение: фаза гипертиреоза длительностью 3–4 месяца, сменяющаяся состоянием эутиреоза длительностью 1–1,5 месяца и развитием последующей фазы гипотиреоза (длительностью до 4 месяцев). Выздоровление наступает с нормализацией функции ЩЖ через 4–6 месяцев;

при осмотре ЩЖ может быть увеличена или оставаться неизменной, поверхность железы – неоднородная, уплотненная.

102. Диагностические критерии:

диффузные или диффузно-очаговые изменения эхогенности и эхоструктуры ЩЖ при УЗИ;

пониженный захват радиофармпрепарата и неравномерность распределения холодных зон;

ОАК: повышенная СОЭ, иногда – лимфоцитоз, лейкопения, легкая анемия;

повышение уровня АТ-ТПО, уровни св.Т4 и ТТГ зависят от фазы заболевания.

103. Лечение включает симптоматическую терапию:

в фазу гипертиреоза возможно назначение β -адреноблокаторов (например, пропранолол 10–20 мг 3–4 раза в день в течение 1–3 месяцев);

терапия гипотиреоза – назначение LТ4.

104. Медицинское показание к госпитализации: развитие тиреотоксического криза.

ГЛАВА 12 ХРОНИЧЕСКИЙ АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ

105. Хронический аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото, хронический лимфоцитарный тиреоидит) – воспалительное заболевание ЩЖ, протекающее с повреждением и разрушением фолликулов и фолликулярных клеток, наличием антител

к тиреоидной пероксидазе, тиреоглобулину, лимфоцитарных инфильтратов на фоне изменения иммунологического контроля цитотоксических Т-лимфоцитов.

106. Классифицируется в зависимости от тиреоидного статуса и размера ЩЖ (гипертрофический, атрофический).

107. Клинические критерии:

длительно протекает бессимптомно и проявляется зобом, симптомами гипотиреоза или преходящего гипертиреоза (в 10 % случаев);

при гипертрофической форме заболевания ЩЖ увеличена в размере за счет обеих долей и перешейка, пальпаторно безболезненна, уплотнена, с неоднородной поверхностью, реже – однородна с эластической консистенцией, подвижна при глотании;

при атрофической форме объем ЩЖ менее 6 мл.

108. Диагностические критерии:

тиреоидная дисфункция;

повышенный уровень антитиреоидных антител, в первую очередь, АТ-ТПО;

ультразвуковые признаки тиреоидита: диффузное или диффузно-очаговое снижение эхогенности.

Клинический диагноз устанавливается при наличии не менее двух из вышеперечисленных диагностических критериев.

ТАБ не является обязательной процедурой и рекомендуется в случаях визуализации образований с оценкой по TI-RADS 3 и более (в биоптате выявляются лимфоидные клетки, эпителиальные клетки увеличены с эозинофильной цитоплазмой (клетки Гюртле).

109. Лечение включает симптоматическую терапию:

в фазу гипертиреоза возможно назначение β -адреноблокаторов;

терапия гипотиреоза – назначение LT4.

110. Госпитализация может потребоваться пациентам, у которых аутоиммунный тиреоидит является компонентом аутоиммунных полигландулярных синдромов при декомпенсации сопутствующих эндокринопатий.

ГЛАВА 13

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ТИРЕОИДНЫЕ ДИСФУНКЦИИ

111. Лекарственно-индуцированные тиреоидные дисфункции – йод-индуцированные (амиодарон-индуцированные) дисфункции ЩЖ (тиреотоксикоз или гипотиреоз), вызванные продолжительным приемом амиодарона при лечении фибрилляции предсердий, желудочковой аритмии.

112. Амиодарон-индуцированные тиреоидные дисфункции классифицируются в зависимости от тиреоидного статуса:

амиодарон-индуцированный гипотиреоз;

амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз:

1-го типа – у пациентов с предшествующим зобом или латентной болезнью Грейвса усиливается синтез тиреоидных гормонов;

2-го типа – обусловлен деструктивными процессами в ЩЖ.

113. Клинические проявления определяются функциональным состоянием ЩЖ и маскируются основным заболеванием.

114. Цель лечения: нормализация тиреоидного статуса с помощью:

заместительной терапии LT4 при гипотиреозе;

тиреостатической или противовоспалительной терапии, тиреоидэктомии, радиоiodтерапии при тиреотоксикозе.

115. Медицинские показания к госпитализации:

амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз;

сочетанная патология (аутоиммунный полигландулярный синдром);

декомпенсация сопутствующих заболеваний – повторные нарушения ритма сердца, признаки сердечной недостаточности или развития дилатационной кардиомиопатии.

116. План наблюдения определяется индивидуально. Рекомендуется контроль уровня ТТГ, св.Т4 перед назначением амиодарона, затем на фоне приема амиодарона через 3 месяца и далее 1 раз в 6 месяцев.

117. Цитокин-индуцированные тиреопатии (тиреотоксикоз или гипотиреоз) или иммунная реконструкция развиваются при длительном приеме интерферона- α или интерлейкина-2 при лечении гепатитов В и С, ряде аутоиммунных и злокачественных новообразований, синдрома приобретенного иммунодефицита человека.

118. Клинически в большинстве случаев проявляются как деструктивный вариант аутоиммунного тиреоидита с двухфазным течением (сравнительно короткая фаза тиреотоксикоза сменяется более длительной фазой гипотиреоза).

119. Диагностические критерии цитокин-индуцированной тиреопатии: цитокиноterapia в анамнезе, выявленные нарушения тиреоидной функции и повышение уровня АТ-ТПО выше референтного диапазона.

120. Наличие цитокин-индуцированной тиреопатии не является обязательным медицинским показанием для прекращения терапии и радикального лечения тиреотоксикоза.

121. Лечение цитокин-индуцированной тиреопатии:
в тиреотоксической фазе – β -адреноблокаторы в среднетерапевтических дозах;
при повышенном уровне АТ-рТТГ – тиреостатическая терапия;
в гипотиреоидной фазе – заместительная терапия LТ4 в течение 1 года с попыткой отмены.

122. План наблюдения пациентов с цитокин-индуцированной тиреопатией определяется индивидуально.

Контроль уровня ТТГ, св.Т4 показан при появлении симптоматики тиреоидной дисфункции.

123. Литий-ассоциированные тиреопатии возникают при длительном применении препаратов лития при лечении биполярного расстройства (диффузный или узловой зоб, гипотиреоз, реже – тиреотоксикоз).

124. До инициации терапии препаратами лития рекомендовано оценить состояние ЩЖ: исследование гормонов крови (ТТГ, АТ-ТПО), УЗИ ЩЖ.

125. Лечебная тактика литий-ассоциированной тиреоидной патологии определяется ее формой. При тиреотоксикозе тиреостатическая терапия не требуется, проявления купируются β -адреноблокаторами в среднетерапевтических дозах. Не рекомендовано прекращать прием или снижать дозу препаратов лития из-за развития тиреоидной патологии, если при лечении поддерживается уровень лития в пределах терапевтического диапазона.

ГЛАВА 14 ФИБРОЗНЫЙ ТИРЕОИДИТ

126. Фиброзный тиреоидит (тиреоидит Риделя) – замещение функциональной ткани ЩЖ соединительной тканью как проявление висцерального фиброматоза. Фиброз распространяется на нервно-сосудистый пучок шеи, трахею, пищевод, средостение, а также забрюшинное пространство (очаговый склероз).

127. Классифицируется в зависимости от тиреоидного статуса и осложнений.

128. Клинические критерии:
латентное начало заболевания (общее состояние, как правило, не нарушается, болевые ощущения отсутствуют);
увеличение ЩЖ, осиплость голоса, сухой кашель;
диспноэ, стридорозное дыхание, дисфагия (симптомы сдавления при вовлечении в процесс трахеи, пищевода);
может появиться чувство удушья, паралич возвратного гортанного нерва, гипопаратиреоз;
при пальпации ЩЖ каменной плотности, поверхность гладкая, кожа над железой не изменена, регионарные лимфатические узлы не увеличены;

при длительном течении – спаянность зоба с окружающими тканями.

129. Диагностические критерии:

диффузные и очаговые нарушения эхоструктуры и эхогенности ткани при УЗИ ЩЖ; определяется синдром сдавления при КТ шеи и средостения; концентрация АТ-ТПО и АТ-ТГ в пределах референсной нормы.

Биопсия ЩЖ малоинформативна в связи со сложностью получения аспирата, возможно выявление плазматических клеток, больших и малых лимфоцитов, макрофагов.

130. Лечение включает:

симптоматическую терапию – при развитии гипотиреоза назначается заместительная терапия;

хирургическое лечение – клиновидная резекция перешейка и близлежащих участков долей, чтобы снять симптомы сдавления трахеи.

131. Медицинское показание к госпитализации – плановое хирургическое лечение пациентов с синдромом сдавления.

ГЛАВА 15 ХРОНИЧЕСКИЕ ТИРЕОИДИТЫ СПЕЦИФИЧЕСКИЕ

132. Специфические тиреоидиты обусловлены воспалительными и структурными изменениями в ткани ЩЖ при ее туберкулезном, сифилитическом или грибковом поражении, амилоидозе, саркоидозе и других заболеваниях.

133. Классификация определяется этиологией поражения ЩЖ, нарушением функции и наличием осложнений (свищи, туберкуломы, синдром сдавления, септицемия).

134. Клинические критерии: характерно латентное хроническое течение. Жалобы чаще обусловлены основным заболеванием. Возможно увеличение ЩЖ, ее уплотнение и неоднородность при пальпации. При вовлечении в процесс окружающих тканей, трахеи, пищевода отмечаются симптомы сдавления (осиплость голоса, сухой кашель, дисфагия). В случае присоединения вторичной инфекции хронический тиреоидит приобретает острый характер.

135. Диагностические критерии:

диффузно-очаговые нарушения эхогенности и эхоструктуры ткани ЩЖ при УЗИ; холодные узлы на сканограммах при введении радиофармпрепарата; результаты ТАБ ЩЖ, исключающие неопластический процесс; микробиологическая верификация клинического диагноза (посев на биологические среды пунктата ЩЖ);

лабораторные тесты, подтверждающие тиреоидит;

эффективность терапии основного заболевания.

136. Лечение включает терапию основного заболевания, заместительную терапию при возникновении гипотиреоза.

137. Медицинские показания к госпитализации: синдром сдавления; абсцесс; флегмона шеи; медиастинит; свищи; тромбоз близрасположенных вен.

ГЛАВА 16 АИО

138. АИО – органоспецифическое аутоиммунное заболевание, при котором в патологический процесс вовлекаются все образования орбиты. Синонимы термина – эндокринная офтальмопатия, офтальмопатия Грейвса, тиреоид-ассоциированная орбитопатия.

139. Классификация по МКБ-10:

Н06.2 Экзофтальм при нарушении функции ЩЖ;

Н18 Другие болезни роговицы (повреждение роговицы);

Н44.8 Другие болезни глазного яблока (вывих глазного яблока);

Н46 Неврит зрительного нерва (оптическая нейропатия).

140. Клинические критерии: слезотечение; ощущение «песка в глазах»; светобоязнь; диплопия; ретробульбарная боль или боль внутри глаза; ретракция век; ограничение движения глаз или косоглазие; отек или покраснение конъюнктивы; снижение остроты зрения.

141. Обязательная диагностика включает:

осмотр врачом-офтальмологом (офтальмоскопия, визометрия, офтальмотонометрия, экзофтальмометрия, исследование аккомодации, конвергенции);

определение активности и степени тяжести;

исследование гормонов крови: ТТГ, св.Т4;

УЗИ ЩЖ.

142. Дополнительная диагностика включает:

исследование гормонов крови: св.Т3, АТ-ТПО, АТ-рТТГ;

коагулограмму: протромбин (протромбиновое время, протромбин по Квику), международное нормализованное отношение, фибриноген, АЧТВ, тромбиновое время;

сцинтиграфию ЩЖ;

дополнительное офтальмологическое обследование (УЗИ глазницы, биомикроскопия глаза, исследование цветоощущения по полихроматическим таблицам, гониоскопия, периметрия, КТ/МРТ глазницы, оптическое исследование сетчатки с помощью компьютерного анализатора (флюоресцентный тест Зайделя), оптическая когерентная томография глаза);

эзофагогастродуоденоскопию;

рентгеноденситометрию поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости.

143. Активность АИО определяют по шкале клинической активности CAS (Clinical Activity Score), включающей оценку 10 критериев: спонтанная ретробульбарная боль, боль при движениях глазных яблок, покраснение век, инъекция конъюнктивы, отек век, хемоз (отек конъюнктивы), отек карункулы (слезного мясца), увеличение проптоза ≥ 2 мм, ограничение подвижности глазных яблок ≥ 5 мм в любом направлении, снижение остроты зрения ≥ 1 строки в таблице Снеллена (аналог с буквами русского языка – таблица Сивцева), считается активной у пациентов с CAS ≥ 3 .

Семибалльная шкала (за исключением последних трех критериев) используется во время первого визита к врачу.

144. Тяжесть заболевания оценивают по шкале NOSPECS и (или) по шкале оценки степени тяжести Европейской группы по изучению офтальмопатии EUGOGO:

по шкале NOSPECS:

легкая – 1, 2a, 3a;

умеренная – 2ab, 3ab, 4a;

тяжелая – 2c, 3bc, 4bc, 5–6a (степени b и c рассматриваются как очень тяжелые);

по шкале оценки степени тяжести Европейской группы по изучению офтальмопатии EUGOGO:

легкая (иммуносупрессивное и хирургическое лечение не оправдано): характерно незначительное снижение качества жизни, ретракция века < 2 мм, незначительные изменения мягких тканей глазницы, экзофтальм < 3 мм выше нормы для пола и расы, транзиторная диплопия или отсутствие диплопии, поражение роговицы с положительным эффектом при лечении глазными мазями;

средняя (без угрозы потери зрения): у таких пациентов при существенном ухудшении качества жизни оправдано иммуносупрессивное (при активной фазе) или хирургическое лечение (при неактивной фазе); характерны ретракция века ≥ 2 мм, умеренно выраженные изменения мягких тканей глазницы, экзофтальм ≥ 3 мм выше нормы для соответствующего пола и расы, непостоянная или постоянная диплопия;

тяжелая (угрожающая потерей зрения, оптическая нейропатия и (или) повреждение роговицы, спонтанный вывих, подвывих глаза): требует экстренного лечения; риск повреждения и перфорации роговицы увеличивается при наличии лагофтальма, ассоциированного с феноменом Белла (рефлекторное движение глаза кверху при смыкании век).

145. Формулировка клинического диагноза включает оценку активности заболевания (для каждого глаза при наличии асимметричного процесса) и степень тяжести.

146. Цель лечения: сохранение (восстановление) зрения и качества жизни посредством увлажнения конъюнктивы, предупреждения развития кератопатии, снижения внутриглазного и ретробульбарного давления, подавления аутоиммунных процессов в тканях орбиты при обеспечении эутиреоза.

147. Лечение активной фазы легкой степени включает:

коррекцию тиреоидного статуса;

отказ от курения;

местное применение препаратов, увлажняющих роговицу в течение дня или мазей на ночь;

ношение солнцезащитных очков;

селен 100 мкг 2 раза в день в течение 6 месяцев.

148. Лечение активной фазы средней степени тяжести (стандартные схемы) включает:

для большинства пациентов:

пульс-терапию метилпреднизолоном 500 мг внутривенно 1 раз в неделю № 6, далее – по 250 мг внутривенно 1 раз в неделю № 6 (суммарная курсовая доза составляет 4,5 г);

схему резерва:

пульс-терапию метилпреднизолоном 750 мг внутривенно 1 раз в неделю № 6, далее – по 500 мг внутривенно 1 раз в неделю № 6 (суммарная курсовая доза составляет 7,5 г).

Дополнительно назначаются блокаторы протонной помпы. Следует оценить риск развития остеопороза, нарушения углеводного обмена, артериальной гипертензии.

149. Лечение активной фазы тяжелой степени, угрожающей потере зрения (оптическая нейропатия) проводится под наблюдением врача-офтальмолога и включает пульс-терапию метилпреднизолоном 500–1000 мг № 3 ежедневно или через день.

При отсутствии положительной динамики через 2 недели – решение вопроса о декомпрессии орбиты.

При положительной динамике – продолжить еженедельную пульс-терапию по одной из схем для лечения активной фазы средней степени тяжести.

150. Суммарная курсовая доза не должна превышать 8,0 г метилпреднизолона.

151. Медицинские противопоказания к назначению глюкокортикоидов при АИО:

беременность и грудное вскармливание, планирование беременности;

инфекционное заболевание;

язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки в стадии обострения;

плохо контролируемая артериальная гипертензия;

декомпенсированный СД и другие состояния, входящие в спектр нежелательных последствий глюкокортикостероидной терапии (глаукома, остеопороз, склонность к тромбозам и другие заболевания).

152. Медицинские показания к направлению к врачу-радиологу для решения вопроса о радиотерапии орбит:

тяжелые формы в активной фазе, особенно при наличии у пациентов диплопии либо ограничения подвижности глазодвигательных мышц;

тяжелые и средней тяжести формы в активной фазе при медицинских противопоказаниях к терапии глюкокортикоидами.

153. Медицинские противопоказания к радиотерапии орбит:

абсолютные:

беременность и лактация;

неактивная фаза;

диабетическая ретинопатия и (или) тяжелая артериальная гипертензия;

относительные:

сопутствующий СД без ретинопатии, артериальная гипертензия;

возраст моложе 35 лет.

154. Вариантами выбора лечения тяжелой формы АИО или глазодвигательных нарушений являются хирургические методы, медицинские показания для которых определяет врач-офтальмолог.

Медицинские показания к экстренной декомпрессии орбит:

прогрессирующая нейропатия зрительного нерва при отсутствии эффекта от медикаментозной терапии (пульс-терапия глюкокортикоидами), наличии медицинских противопоказаний к глюкокортикоидной терапии;

экзофтальм, осложненный изъязвлением, перфорацией, инфицированием роговицы; подвывих глазного яблока вследствие выраженного экзофтальма.

Медицинские показания к плановой декомпрессии орбит:

косметическая коррекция экзофтальма (может выполняться при отсутствии активности АИО как минимум в течение 6 месяцев);

перед планируемым хирургическим вмешательством на глазодвигательных мышцах по поводу диплопии в случаях выраженного экзофтальма (>22 мм);

перед реконструктивной операцией на веках по поводу выраженной ретракции при высокой степени протрузии глазного яблока.

Медицинские показания к выполнению хирургических реконструктивных вмешательств:

устранение диплопии при фиброзных изменениях глазодвигательных мышц;

хирургическое вмешательство на веках как последний этап хирургического лечения АИО;

устранение косметического дефекта.

Медицинские противопоказания к выполнению хирургических реконструктивных вмешательств:

активная фаза (при отсутствии угрозы потери зрения);

период обострения соматических заболеваний.

155. Медицинские показания к госпитализации:

пульс-терапия при активной фазе заболевания средней и тяжелой степени тяжести;

радиотерапия орбит;

декомпрессия орбит;

хирургические реконструктивные вмешательства.

УТВЕРЖДЕНО

Постановление
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
21.06.2021 № 85

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

«Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями парашитовидных желез (взрослое население)»

ГЛАВА 1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. Настоящий клинический протокол устанавливает общие требования к объему оказания медицинской помощи пациентам (взрослому населению) с заболеваниями парашитовидных желез (далее – ПЩЖ).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ГЛАВА 2 ГИПОПАРАТИРЕОЗ

5. Гипопаратиреоз – клинический синдром, развивающийся при снижении продукции паратиреоидного гормона (далее – ПТГ) паращитовидными железами, проявляющийся гипокальциемией с характерным симптомокомплексом.

6. Классификация по МКБ-10:

E89.2 Гипопаратиреоз, возникший после медицинских процедур;

E20.0 Идиопатический гипопаратиреоз;

E20.1 Псевдогипопаратиреоз;

E20.8 Другие формы гипопаратиреоза;

E20.9 Гипопаратиреоз неуточненный.

7. Клинические критерии (обусловлены в основном гипокальциемией):

психоневрологические: положительный симптом Хвостека и (или) Труссо, гиперрефлексия, парестезии в пальцах рук и (или) ног, периоральной области; судороги, эпилептические припадки, экстрапирамидные нарушения (паркинсонизм, хорееподобные), нарушение памяти, психоз, дезориентация, депрессия, медленноволновая активность на электроэнцефалограмме;

кардиологические: обмороки, артериальная гипотензия, сердечная недостаточность резистентная к сердечным гликозидам, удлинение интервала QT на электрокардиограмме (далее – ЭКГ);

дыхательные: ларингоспазм, бронхоспазм;

гастроинтестинальные: спазмы кишечника, запоры, диарея;

мочевыделительные: нефролитиаз;

костно-мышечные, соединительнотканые: мышечная гипотония, очаги обызвествления в мягких тканях, околоуставные отложения кальция, хондрокальциноз, дефекты зубной эмали, нарушение роста волос и ногтей;

зрительные: катаракта, отложение кальция под капсулой в переднем или заднем отделах глазного яблока, отек зрительного нерва.

8. Обязательная диагностика включает:

биохимический анализ крови (далее – БАК): кальций (далее – Са) общий (далее – общий Са);

исследование гормонов крови: ПТГ.

9. Дополнительная диагностика включает:

БАК: фосфор, магний, альбумин, Са скорректированный по альбумину, Са ионизированный, креатинин, скорость клубочковой фильтрации (далее – СКФ), щелочная фосфатаза (далее – ЩФ);

исследование суточной кальциурии, суточной фосфатурии;

исследование гормонов крови: тиреотропный гормон (далее – ТТГ), свободный Т4 (далее – св.Т4), кортизол, адренокортикотропный гормон (далее – АКТГ), остеокальцин (далее – ОС), С-концевые телопептиды коллагена I типа (далее – СТх); витамин Д (далее – кальцидиол или 25(OH)D);

ЭКГ; ультразвуковое исследование (далее – УЗИ) щитовидной железы (далее – ЩЖ), ПЩЖ и почек;

рентгеноденситометрию поясничного отдела позвоночника, проксимальных отделов бедренных костей, дистальной части лучевой кости;

магнитно-резонансную томографию (далее – МРТ) головного мозга;

прием (осмотр, консультация) врачами-специалистами: врачом-неврологом, врачом-офтальмологом, врачом-оториноларингологом, врачом-генетиком.

10. Диагностические критерии:

гипокальциемия: общий Са <2,0 ммоль/л;

уровень ПТГ ниже нижней границы референтного интервала.

11. Клиническая классификация (по этиологической причине):

послеоперационный гипопаратиреоз (транзиторный – до 6 месяцев после хирургического лечения, хронический – более 6 месяцев);
идиопатический изолированный гипопаратиреоз;
аутоиммунный гипопаратиреоз в составе аутоиммунного полигландулярного синдрома;
гипопаратиреоз вследствие аплазии ПЩЖ (синдром Ди Джорджи);
псевдогипопаратиреоз.

12. После исключения послеоперационного и постлучевого гипопаратиреоза дифференциальная диагностика нозологической формы заболевания включает:

уточнение семейного анамнеза;
исключение аутоиммунной патологии других эндокринных желез (щитовидная железа, надпочечники, гонады);
генетическое тестирование;
исключение псевдогипопаратиреоза.

13. Псевдогипопаратиреоз – гетерогенная группа редких наследственных заболеваний, общей чертой которых является резистентность органов-мишеней (почки, кости) к паратгормону, что приводит к повышенному содержанию данного гормона в крови.

Диагностические критерии псевдогипопаратиреоза: гипокальциемия, гиперфосфатемия на фоне повышенного уровня ПТГ, гипофосфатурия.

Клинические критерии псевдогипопаратиреоза: низкий рост, короткая шея, круглое лицо, брахиметафалангизм (укорочение метакарпальных и метатарзальных костей, чаще укорочение IV и реже II пальцев), кальцификация мягких тканей, подкожные кальцификаты, которые могут выявляться уже при рождении. Нередко развиваются катаракта и дефект эмали зубов.

Психоневрологические симптомы: тетанические судороги, подкорковые нарушения (хореоформные гиперкинезы, атетоз, лицевой гемиспазм, паркинсонизм и другие симптомы), мозжечковые явления (атаксия, нарушение координации), умственная отсталость, чаще умеренной степени выраженности, моторная неловкость, невротические реакции (страх, тревога, беспокойство, плохой сон).

Может наблюдаться одновременное вовлечение других эндокринных желез: ЩЖ (гипофункция), гонад, поджелудочной железы (сахарный диабет).

Клинический диагноз в типичных случаях заболевания устанавливают у детей в возрасте 5–10 лет.

14. При постановке клинического диагноза гипопаратиреоза учитывают нозологию, степень компенсации гипокальциемии.

15. Цель лечения – поддержание кальциемии в пределах нижней половины референтного интервала, устранение клинических проявлений заболевания.

16. Критерии эффективности лечения:
основные:
общий Са в крови: 2,1–2,3 ммоль/л;
отсутствие симптомов гипокальциемии;
дополнительные:
фосфор в крови в пределах референтного интервала;
25 (ОН)D в крови более 30 нг/мл;
магний в крови в пределах референтного интервала;
суточная кальциурия <7,5 ммоль (300 мг) у мужчин, <6,25 ммоль (250 мг) у женщин (<0,1 ммоль/кг, <4 мг/кг у лиц обоего пола);
отсутствие нефрокальциноза, мочекаменной болезни и кальцификации мягких тканей.

17. Медицинские показания к госпитализации:
гипокальциемия <1,7 ммоль/л, гипокальциемический криз;
хроническая декомпенсация с клиническими проявлениями (приступы судорог, парестезии);

для выполнения аутотрансплантации ПЩЖ.

18. Лечение включает:

продукты питания с высоким содержанием кальция;

ЛС на основе кальция: кальция карбонат (цитрат), 500–1500 мг элементарного кальция в день в 2–3 приема;

препараты витамина Д:

кальцитриол, капсулы 0,25 мкг, внутрь 0,25–2 мкг в 1–2 приема;

холекальциферол – внутрь 1000–10 000 МЕ в день:

капли (раствор) для приема внутрь, 1 капля – 500 МЕ, по 2–20 капель ежедневно;

капли (раствор) для приема внутрь масляный, 1 капля – 500 МЕ, по 2–20 капель ежедневно;

капсулы 2000 МЕ, внутрь, от 1 капсулы 1 раз в 2 дня до 5 капсул ежедневно;

капсулы 5000 МЕ, внутрь, от 1 капсулы 1 раз в 5 дней до 2 капсул ежедневно;

капсулы или таблетки 50 000 МЕ, внутрь, по 1 таблетке 1 раз в 1–4 недели;

эргокальциферол, раствор масляный для внутреннего применения 1,25 мг/мл, 1 капля – 1670 МЕ, внутрь, по 1–6 капель ежедневно;

оптимальная схема лечения включает применение кальцитриола и комбинированного ЛС Са и холекальциферола в дозе, обеспечивающей поддержание нормального уровня Са и витамина Д в крови. Дополнительно для оптимизации схемы лечения могут потребоваться при гиперкальциемии – прием тиазидных диуретиков, при гипомagneмии – прием препаратов магния курсами;

аутотрансплантация ПЩЖ обоснована в качестве дополнительной терапии (при невозможности устранения гипокальциемии путем назначения ЛС на основе Са и витамина Д) и проводится на республиканском уровне оказания специализированной медицинской помощи.

19. План наблюдения:

после оптимизации лечения через 1–2 недели оценивается эффективность принятых мер: общий Са, Са, скорректированный по альбумину, фосфор, симптомы гипокальциемии, гиперкальциемии;

при достижении компенсации:

оценивается уровень общего Са, Са, скорректированного по альбумину, фосфора, магния, креатинина с расчетом СКФ, симптомы гипокальциемии, гиперкальциемии – 1 раз в 3–6 месяцев;

мониторинг развития признаков и симптомов ассоциированных заболеваний – 1 раз в год;

оценивается суточная кальциурия – 1 раз в 1 год;

проводится УЗИ почек – при симптомах мочекаменной болезни или выявлении повышенного уровня креатинина;

у женщин в период беременности и кормления грудью оценивается Са, скорректированный по альбумину – 1 раз в 2–3 недели. В I триместре беременности может потребоваться снижение дозы препаратов витамина Д.

ГЛАВА 3 ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

20. Первичный гиперпаратиреоз – клиничко-лабораторный симптомокомплекс, развивающийся в результате ПТГ патологически измененными паращитовидными железами, проявляющийся нарушением фосфорно-кальциевого обмена и приводящий к полиорганной патологии.

21. Классификация по МКБ-10: E 21.0 Первичный гиперпаратиреоз.

22. Клинические критерии:

минеральные нарушения: гиперкальциемия, гипофосфатемия;

поражения одного или нескольких органов и систем:

опорно-двигательного аппарата (мышечная слабость, хронические боли в костях, гиперпаратиреотидная остеоидистрофия, остеопенический синдром с преимущественной

потерей минеральной плотности кости в лучевой/бедренных костях, малотравматичные переломы, кальциноз мягких тканей);

мочевыделительной системы (нефролитиаз, нефрокальциноз, снижение функции почек, синдром полиурии, полидипсии);

желудочно-кишечного тракта (снижение аппетита, боли в животе, тошнота, рвота, запоры, эрозивный гастрит, язва желудка и (или) 12-перстной кишки с резистентным к лечению течением и склонностью к рецидивированию; желчекаменная болезнь, острый или хронический панкреатит);

нервной системы (общая слабость, сонливость, головные боли, снижение концентрации внимания, снижение памяти, дезориентация);

сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, нарушения сердечного ритма).

23. Обязательная диагностика включает:

БАК: общий Са (или скорректированный по альбумину), фосфор, креатинин, СКФ;

исследование гормонов крови: ПТГ;

УЗИ ЩЖ и ПЩЖ, почек;

рентгеноденситометрию поясничного отдела позвоночника, проксимальных отделов бедренных костей, дистальной части лучевой кости;

оценку 10-летнего риска остеопоротических переломов с помощью компьютеризированного алгоритма FRAX (Fracture Risk Assessment), адаптированного для Республики Беларусь (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX>) на основе клинических и (или) денситометрических факторов риска.

24. Дополнительная диагностика включает:

БАК: ионизированный Са (Ca^{2+}), ЩФ, аланинаминотрансфераза (далее – АЛТ), аспаратаминотрансфераза (далее – АСТ), гамма-глутаматтранспептидаза, амилаза;

общий анализ мочи (далее – ОАМ), суточная кальциурия;

оценку СКФ по клиренсу эндогенного креатинина крови и мочи; по цистатину;

исследование гормонов крови: 25(ОН)D, ОС, СТх;

сцинтиграфию ПЩЖ;

компьютерную томографию (далее – КТ) органов шеи и грудной клетки;

изотопную ренографию, обзорную рентгенографию почек;

эзофагогастродуоденоскопию (далее – ЭГДС);

ЭКГ, холтеровское мониторирование (далее – ХМ-ЭКГ), эхокардиографию (далее – ЭхоКГ), суточное мониторирование артериального давления (далее – СМАД);

прием (осмотр, консультация) врачами-специалистами: врачом-хирургом, врачом-нефрологом, врачом-гастроэнтерологом, врачом-кардиологом, врачом-гематологом, врачом-урологом, врачом-травматологом-ортопедом, врачом-онкологом, врачом-офтальмологом, врачом-неврологом.

25. Диагностические критерии:

основные:

уровень ПТГ крови превышает верхнюю границу референтного интервала;

гиперкальциемия (за исключением нормокальциемической формы): общий (или скорректированный по альбумину) Са крови $>2,6$ ммоль/л;

дополнительные:

неорганический фосфат крови: в норме (0,8–1,45 ммоль/л) или снижен ($<0,8$ ммоль/л); при СКФ <60 мл/мин. может повышаться ($>1,45$ ммоль/л);

уровень 25(ОН)D крови: в норме или снижен <30 нг/мл;

суточная кальциурия: повышена (>10 ммоль/сут. (400 мг/сут.)), может быть в норме;

биохимические маркеры костного метаболизма (ЩФ, ОС, СТх) крови: превышают верхнюю границу референтного диапазона.

26. Критерии степени тяжести гиперкальциемии:

по уровню общего Са или Са, скорректированного по альбумину:

легкая – до 3,0 ммоль/л;

умеренная – 3,0–3,5 ммоль/л;

тяжелая – более 3,5 ммоль/л;

по уровню Ca^{2+} :

легкая – до 2,0 ммоль/л;

умеренная – 2,0–2,5 ммоль/л;

тяжелая – более 2,5 ммоль/л.

27. Клиническая классификация (по выраженности клинических проявлений):

мягкая форма (бессимптомная или малосимптомная), для которой характерны: общий Са – не более чем на 0,25 ммоль/л выше верхней границы референтного интервала, умеренное повышение концентрации ПТГ, может наблюдаться остеопенический синдром;

манифестная форма для которой характерно: гиперкальциемия – повышение кальция крови на 0,25 ммоль/л и более верхней границы референтного интервала, поражение костной ткани – остеопороз, гиперпаратиреоидная остеодистрофия, малотравматичные переломы (в большинстве случаев), поражение внутренних органов – преимущественное поражение почек, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы;

нормокальциемическая форма: показатели общего Са (с поправкой на альбумин) и Ca^{2+} находятся в пределах референтного интервала за весь период наблюдения (при повышенном уровне ПТГ).

Для подтверждения клинического показано двукратное определение общего Са (скорректированного по альбумину) и Ca^{2+} , ПТГ с интервалом 3–6 месяцев, а также исключение вторичного гиперпаратиреоза.

28. При постановке клинического диагноза учитывают: нозологию, форму по степени выраженности клинических проявлений.

29. Цель лечения – нормализация ПТГ, нормализация минеральных нарушений, предотвращение развития, замедление прогрессирования костных, висцеральных проявлений.

30. Медицинские показания к госпитализации:

для выполнения хирургического лечения;

гиперкальциемия $\geq 3,5$ ммоль/л;

гиперкальциемический криз;

перелом костей, позвонков;

обострение висцеральных проявлений: со стороны почек, желудочно-кишечного тракта и других органов.

31. Лечение включает:

хирургическое вмешательство (паратиреоидэктомия);

консервативную терапию (лечение).

32. Медицинские показания к хирургическому вмешательству:

общий Са превышает верхнюю границу нормы на 0,25 ммоль/л;

нефролитиаз и (или) нефрокальциноз;

скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин.;

суточная кальциурия > 400 мг/сут.;

остеопороз;

малотравматичный перелом в анамнезе;

перелом позвонков;

возраст младше 50 лет.

33. Медицинские показания к консервативной терапии (лечению):

мягкая форма при отсутствии медицинских показаний к хирургическому вмешательству;

медицинские противопоказания к хирургическому вмешательству;

отказ пациента от хирургического вмешательства;

симптоматическое лечение на этапе подготовки к паратиреоидэктомии.

34. Консервативная терапия включает:

коррекцию гиперкальциемии;

коррекцию дефицита витамина Д (кальцидиол < 20 нг/мл) при нормокальциемической или мягкой форме;

коррекцию остеопороза;
симптоматическое лечение других клинических проявлений.

35. Коррекция гиперкальциемии:

при гиперкальциемии легкой степени (до 3,0 ммоль/л):

ограничение поступления кальция с пищей до 800–1000 мг/сут.;

увеличение приема жидкости до 1,5–2 л/сут.;

при выраженной гиперкальциемии (3,0–3,5 ммоль/л) дополнительно:

гидратация: изотонический раствор хлорида натрия внутривенно капельно 200–500 мл/ч. до достижения мочевыделения 200–300 мл/ч. (при сохраненной водовыделительной функции почек и отсутствии сердечной недостаточности);

петлевые диуретики: фуросемид 1–2 мг/кг внутривенно, если олиго- или анурия сохраняется при достаточной гидратации или при осложнениях избыточной гидратации;

при тяжелой степени гиперкальциемии (>3,5 ммоль/л) дополнительно:

бисфосфонаты внутривенно однократно, при необходимости повторить через 5–7 дней (ибандроновая кислота 3 мг или золендроновая кислота 4 мг);

кальцимитетики (цинакальцет в начальной дозе 30 мг в день однократно, максимальная доза – 180 мг в день);

гемодиализ применяется при гиперкальциемии более 4 ммоль/л с неврологическими симптомами, а также при ограниченных возможностях гидратации (сердечная недостаточность, острый коронарный синдром, почечная недостаточность).

36. Для лечения дефицита витамина Д (25(ОН)D <20 нг/мл) назначаются ЛС витамина Д: холекальциферол или эргокальциферол внутрь 1000–4000 МЕ в день.

37. Для коррекции остеопороза назначаются антирезорбтивные ЛС – бисфосфонаты:

алендроновая кислота – 1 таблетка 70 мг внутрь 1 раз в неделю;

ибандроновая кислота – 1 таблетка 150 мг внутрь 1 раз в месяц или 3 мг внутривенно 1 раз в 3 месяца;

золендроновая кислота – 5 мг внутривенно 1 раз в год.

38. План наблюдения при выборе тактики консервативного лечения включает:

оценку уровня общего Са (скорректированного по альбумину) – 1 раз в 3–6 месяцев;

оценку ПТГ, креатинина, расчет СКФ, суточной экскреции Са с мочой – 1 раз в 6 месяцев;

УЗИ почек, рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника, проксимальных отделов бедренных костей, дистальной части лучевой кости, ЭГДС – 1 раз в год;

боковую рентгенограмму позвоночника – при подозрении на переломы тел позвонков (уменьшение роста, появление болей в спине).

ГЛАВА 4 ВТОРИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

39. Вторичный гиперпаратиреоз (далее – ВГПТ) – диффузная поликлональная гиперплазия ПЩЖ в ответ на один или несколько стимулирующих факторов: гипокальциемия, гиперфосфатемия, дефицит витамина Д; проявляется нарушением фосфорно-кальциевого обмена, костной патологией и внескелетной кальцификацией.

40. Классификация по МКБ-10:

E21.1 Вторичный гиперпаратиреоз, не классифицированный в других рубриках;

N25.8 Вторичный гиперпаратиреоз почечного происхождения.

41. Основные причины:

ХБП, СКФ <60 мл/мин.;

первичный дефицит витамина Д в основном вследствие гипоинсоляции, а также у пожилых людей;

синдром мальабсорбции при болезнях желудочно-кишечного тракта;

цирроз печени.

Наиболее распространенным является на фоне ХБП, частота случаев заболевания в популяции пациентов с ХБП С3-5 достигает 50 %. В большинстве случаев носит малосимптомный или бессимптомный характер.

42. Клинические критерии у пациентов с ХБП:
минеральные нарушения (гиперфосфатемия, кожный зуд, гипо- или гиперкальциемия; проксимальная миопатия);

костные нарушения (хронические боли в костях; гиперпаратиреодная остеодистрофия; остеопенический синдром с преимущественной потерей минеральной плотности кости в лучевой, бедренных костях, малотравматичные переломы);

внескелетная кальцификация: кальциноз сосудов, сердечных клапанов, кальциноз мягких тканей, рецидивирующий нефролитиаз и (или) нефрокальциноз, эрозивный гастрит, язва желудка и (или) 12-перстной кишки с резистентным к лечению течением и склонностью к рецидивированию; желчекаменная болезнь, острый или хронический панкреатит.

43. У пациентов с вторичным гиперпаратиреозом другой этиологии клинические критерии включают симптомы и признаки костных нарушений и (или) гипокальциемии.

44. Обязательная диагностика (начиная со стадии ХБП С3б) включает:

исследование гормонов крови: ПТГ, витамин Д;

БАК: общий Са, общий Са скорректированный по альбумину и (или) Ca^{2+} , фосфор, креатинин, СКФ.

45. Интерпретация результатов исследования:

45.1. при оценке уровня ПТГ учитывают верхний предел референтного интервала для соответствующей стадии ХБП;

45.2. уровень витамина Д:

≥ 30 –80 нг/мл – оптимальная обеспеченность;

≥ 20 –<30 нг/мл – недостаточность;

<20 нг/мл – дефицит витамина Д;

<10 нг/мл – тяжелый дефицит витамина Д;

45.3. общий Са или скорректированный по альбумину:

2,1–2,6 ммоль/л – норма;

<2,1 ммоль/л – гипокальциемия;

>2,6 ммоль/л – гиперкальциемия.

Са крови следует скорректировать по альбумину или определить Ca^{2+} в случае снижения уровня альбумина крови ниже 40 ммоль/л или превышении верхней границы нормы референтного интервала;

45.4. уровень фосфора крови:

0,8–1,45 ммоль/л – норма;

>1,45 ммоль/л – гиперфосфатемия;

<0,8 ммоль/л – гипофосфатемия.

46. Диагностические критерии на фоне ХБП:

ХБП С 3-5 (СКФ <60 мл/мин.);

уровень ПТГ превышает верхний предел референтного интервала ПТГ для данной стадии ХБП;

отсутствие данных о первичном гиперпаратиреозе (нет гиперкальциемии и гипофосфатемии).

47. Диагностика вторичного гиперпаратиреоза иной этиологии проводится у пациентов с клиническим диагнозом первичного дефицита витамина Д, цирроза печени, синдрома мальабсорбции при наличии симптомов и признаков.

48. Дополнительная диагностика включает:

БАК: ЩФ, АСТ, АЛТ, билирубин, ОС, СТх;

УЗИ ПЩЖ и ПЩЖ, почек;

сцинтиграфию ПЩЖ;

рентгеноденситометрию поясничного отдела позвоночника, проксимальных отделов бедренных костей, дистальной части лучевой кости;

оценку 10-летнего риска остеопоротических переломов с помощью компьютеризированного алгоритма FRAX (Fracture Risk Assessment), адаптированного

для Республики Беларусь (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX>) на основе клинических и (или) денситометрических факторов риска;

ЭКГ, ХМ-ЭКГ, ЭхоКГ, СМАД;

ЭГДС;

суточную кальциурию;

прием (осмотр, консультация) врача-хирурга, врача-нефролога, врача-гастроэнтеролога, врача-кардиолога, врача-гематолога, врача травматолога-ортопеда, врача-онколога.

49. При постановке клинического диагноза вторичного гиперпаратиреоза учитывают нозологию, степень выраженности клинических проявлений.

50. Цель лечения – нормализация ПТГ, минеральных нарушений, предотвращение развития, замедление прогрессирования костных нарушений, внескелетной кальцификации.

51. При решении вопроса о назначении лечения следует учитывать:

тенденции биохимических изменений;

результаты комплексной оценки минеральных и костных нарушений, ассоциированных с ХБП (не единичного показателя).

52. Медицинские показания к госпитализации:

декомпенсация минеральных нарушений, требующая коррекции в стационарных условиях;

обострение висцеральных проявлений, требующее коррекции в стационарных условиях;

перелом;

для выполнения хирургического лечения.

53. Лечение включает:

коррекцию нарушений фосфорно-кальциевого обмена;

лечение дефицита витамина Д;

назначение кальцитриола или аналогов витамина Д;

назначение кальцимитетиков;

паратиреоидэктомию;

назначение ЛС, влияющих на минеральную плотность кости.

54. Коррекция гиперфосфатемии:

гипофосфатная диета;

применение фосфат-связывающих ЛС: кальция карбонат (ацетат) внутрь, 500–1500 мг элементарного кальция в сутки в 1–3 приема. Дозу следует снизить вплоть до отмены при гиперкальциемии и (или) при кальцификации артерий, и (или) адинамической болезни костей, и (или) в случае постоянно низкого уровня ПТГ сыворотки.

У пациентов с ХБП С5Д (дополнительно к гипофосфатной диете и фосфат-связывающим ЛС) используется диализат с концентрацией кальция 1,25–1,5 ммоль/л; увеличение выведения фосфата на диализе.

55. Коррекция гипокальциемии: назначение ЛС кальция, витамина Д.

56. Лечение дефицита витамина Д: назначение холекальциферола, оптимальная доза при уровне 25(ОН)D в крови 10–19 нг/мл – 2000 МЕ/сут., если уровень <10 нг/мл – 3000 МЕ/сут.

57. Назначение кальцитриола, аналогов витамина Д:

кальцитриол – начальная доза 0,25–0,5 мкг/сут. внутрь или внутривенно, титровать до 0,5–5,0 мкг/сут.;

негиперкальциемические аналоги витамина Д: парикальцитол по 5 мкг (1 мл) внутривенно болюсно, не чаще чем через 1 день, обычно через катетер для гемодиализа.

Медицинские показания для назначения кальцитриола, аналогов витамина Д:

коррекция вторичного гиперпаратиреоза при ХБП С5Д;

прогрессирование у пациентов с ХБП С3-5, несмотря на коррекцию дефицита витамина Д, гиперфосфатемии, гипокальциемии.

Мониторинг Са и фосфора проводится не реже 1 раз в 2 недели в течение первого месяца, затем – ежемесячно; ПТГ – 1 раз в 3 месяца до достижения целевого уровня, затем – 1 раз в 6–12 месяцев.

Рекомендуется снизить дозу или отменить кальцитриол или другой стерол витамина Д при гиперкальциемии ($>0,25$ ммоль/л превышает верхнюю границу референсного интервала), гиперфосфатемии.

58. Назначение кальцимитетиков: цинакальцет, начальная доза составляет 30 мг внутрь 1 раз в сутки, титрование дозы следует проводить каждые 2–4 недели до максимальной дозы 180 мг 1 раз в сутки; этелкальцетид начальная доза 2,5–5 мг внутривенно болюсно по окончании сеанса гемодиализа, титрование дозы не чаще 1 раза в 4 недели до максимальной дозы 15 мг 3 раза в неделю. Применение осуществляют под контролем ПТГ, Са, фосфора. Кальцимитетики противопоказаны при гипокальциемии, ПТГ <100 пг/мл, на додиализных стадиях ХБП.

59. Медицинские показания к выполнению паратиреоидэктомии: тяжелый гиперпаратиреоз, рефрактерный к медикаментозной терапии (ПТГ >1000 пг/мл); гиперкальциемия и (или) гиперфосфатемия, рефрактерные к медикаментозной терапии; патологические переломы и (или) спонтанные разрывы сухожилий; кальцифилаксия и персистирующая кальцификация мягких тканей, несмотря на попытки контролировать уровень фосфора; размеры ПЩЖ >1 г ($>0,5$ см³) при отсутствии подавления ПТГ в течение не менее 6–8 недель консервативной терапии.

60. План наблюдения.

У пациентов с ХБП, у которых при первичном скрининге не выявлено вторичного гиперпаратиреоза, нарушений фосфорно-кальциевого обмена, контроль показателей проводится в следующие сроки:

ХБП С3: ПТГ, Са, фосфор – 1 раз в год;

ХБП С4: ПТГ – 1 раз в год; Са, фосфор – 1 раз в 6 месяцев;

ХБП С5, С5Д: ПТГ – 1 раз в 6 месяцев; Са, фосфор – 1 раз в 3 месяца.

У пациентов с ХБП и установленном клиническом диагнозе вторичный гиперпаратиреоз контроль показателей проводится в следующие сроки:

ХБП С3, С4: ПТГ, 25(ОН)D, ЩФ – 1 раз в год; Са, фосфор – 1 раз в 6 месяцев;

ХБП С5, С5Д: ПТГ, ЩФ – 1 раз в 6 месяцев, 25(ОН)D – 1 раз в год; Са, фосфор – 1 раз в 1–3 месяца.

УТВЕРЖДЕНО

Постановление
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
21.06.2021 № 85

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

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

ГЛАВА 1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ГЛАВА 2

ИНЦИДЕНТАЛОМА ГИПОФИЗА, ГОРМОНАЛЬНО-НЕАКТИВНАЯ АДЕНОМА ГИПОФИЗА

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

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

7. Классификация по МКБ-10:

D35.2 Доброкачественное новообразование гипофиза.

8. Доброкачественное гормонально-неактивное новообразование гипофиза классифицируется:

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

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

9. Клинические критерии в большинстве случаев отсутствуют.

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

Инциденталома в форме микроаденомы гипофиза в большинстве случаев асимптомна.

10. Обязательная диагностика включает:

при микроаденоме:

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

МРТ области гипофиза;

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

при макроаденоме:

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

МРТ области гипофиза;

суточный объем мочи, удельный вес (при полиурии);

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

11. Дополнительная диагностика включает:

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

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

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

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

12. Цели лечения макроаденомы без признаков гормональной активности:

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

коррекция зрительных нарушений;

сохранение функции аденогипофиза;

устранение осложнений.

13. Лечение.

Микроаденома без признаков гормональной активности в лечении не нуждается.

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

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

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

при выявлении гормональной активности аденомы (кроме пролактиномы);

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

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

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

14. Медицинские показания к госпитализации:

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

15. План наблюдения.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ГЛАВА 3 ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ

16. Гиперпролактинемия – стабильное повышение уровня пролактина крови.

17. Классификация по МКБ-10:

E22.1 Гиперпролактинемия.

18. Классификация:

физиологическая гиперпролактинемия;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

20.2. вторичная гиперпролактинемия на фоне других заболеваний:

первичный гипотиреоз;

недостаточность коры надпочечников;

врожденная дисфункция коры надпочечников;

хроническая почечная недостаточность;

хроническая печеночная недостаточность;

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

20.3. медикаментозная гиперпролактинемия (по механизму возникновения):

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

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

20.4. идиопатическая гиперпролактинемия.

21. Клинические критерии:

симптомы гиперпролактинемии:

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

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

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

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

психоэмоциональные расстройства: аффективная лабильность, астения.

22. Диагностические критерии:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

23. Примеры формулировки клинического диагноза:

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

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

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

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

25. Лечение.

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

Используются ЛС группы агонистов дофамина:

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

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

Показано не менее 2 лет непрерывного лечения.

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

гиперпролактинемия неопухолевого генеза или микроаденома;

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

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

уменьшение размера аденомы на фоне терапии;

наступление менопаузы при отсутствии клинической симптоматики и роста аденомы гипофиза.

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

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

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

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

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

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

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

26. Медицинские показания к хирургическому вмешательству (лечению):

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

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

рост опухоли на фоне медикаментозной терапии;

апоплексия гипофиза.

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

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

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

30. План наблюдения:

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

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

ГЛАВА 4 АКРОМЕГАЛИЯ

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

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

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

33. Классификация по МКБ-10:

E22.0 Акромегалия и гипофизарный гигантизм;

M14.5 Артропатия, связанная с акромегалией.

34. Клинические критерии:

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

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

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

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

увеличение внутренних органов – спланхномегалия, кардиомегалия, артериальная гипертензия;

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

нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет, дислипидемия;

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

себорея, повышенная потливость, плохая переносимость тепла.

35. Обязательная диагностика включает:

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

определение в крови гликированного гемоглобина (далее – HbA1c);

МРТ области гипофиза;

ЭКГ, ЭхоКГ;

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

36. Дополнительная диагностика включает:

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

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

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

полисомнографию, эпвортский опросник для оценки степени дневной сонливости;

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

рентгеноденситометрию поясничного отдела позвоночника, проксимальных отделов бедренных костей;

УЗИ органов брюшной полости, почек, ЩЖ;

ХМ-ЭКГ, СМАД;

ЭГДС, колоноскопию;

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

37. Диагностические критерии:

клинические проявления акромегалии;

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

СТГ более 1 нг/мл в ходе ГТТ.

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

наличие типичных клинических проявлений акромегалии, особенно изменений внешности;

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

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

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

39.1. по этиологии:

спорадическая опухоль гипофиза (соматотропинома);

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

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

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

39.2. по морфофункциональным характеристикам:

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

соматопролактинома: мономорфная, биморфная;

плюригормональная аденома;

СТГ-клеточная карцинома;

39.3. по степени активности:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Агонисты дофамина (каберголин) применяют по следующим медицинским показаниям:

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

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

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

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

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

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

44. Медицинские показания к госпитализации:

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

45. План наблюдения:

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

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

при медикаментозной терапии:

мониторинг уровней ИФР-1, СТГ и пролактина:

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

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

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

ГЛАВА 5 НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ

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

47. Классификация по МКБ-10:

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

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

48. Клинические критерии:

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

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

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

развитие симптомов дегидратации при отсутствии доступа к жидкости.

49. Обязательная диагностика включает:

ОАМ, анализ мочи по Зимницкому;

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

определение осмолярности крови.

50. Дополнительная диагностика включает:

тест с сухоедением (водной депривацией);

тест с десмопрессином;

определение осмолярности мочи;

МРТ гипоталамо-гипофизарной области;

УЗИ почек;

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

51. Лабораторные критерии:

суточный объем мочи более 40 мл/кг массы тела;

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

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

осмолярность мочи менее 300 мОсм/л.

52. Для дифференциальной диагностики проводятся следующие тесты:

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

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

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

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

легкая степень – суточный объем мочи менее 8 л;

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

тяжелая степень – суточный объем мочи более 14 л.

55. Классификация:

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

нефрогенный – вследствие резистентности почек к действию антидиуретического гормона;

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

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

дипсогенная – патология центра жажды гипоталамуса,

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

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

57. Лечение включает:

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

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

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

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

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

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

58. Медицинские показания к госпитализации:

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

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

60. План наблюдения:

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

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

прочие исследования – по индивидуальным медицинским показаниям.

ГЛАВА 6

СИНДРОМ НЕАДЕКВАТНОЙ СЕКРЕЦИИ АНТИДИУРЕТИЧЕСКОГО ГОРМОНА

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

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

62. Классификация по МКБ-10:

E22.2 Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

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

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

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

64. Обязательная диагностика включает:

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

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

определение осмолярности крови;

ОАМ, суточный диурез, определение осмолярности мочи.

65. Дополнительная диагностика включает:

анализ мочи по Зимницкому;

исследование концентрации натрия в моче;

исследование гормонов крови: альдостерон, вазопрессин;

МРТ головного мозга (по медицинским показаниям с контрастированием);

рентгенографию, КТ органов грудной клетки;

УЗИ органов брюшной полости, почек;

ЭКГ;

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

66. Диагностические критерии:

гипоосмолярность крови <280 мОсм/л;

гипонатриемия <134 ммоль/л;

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

гиперосмолярность мочи >300 мОсм/л;

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

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

уровень мочевиной кислоты <0,24 ммоль/л;

нормальная функция почек;

отсутствие надпочечниковой недостаточности (отсутствие артериальной гипотензии и гиперкалиемии);

отсутствие гипотиреоза;

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

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

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

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

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

68. Этиологическая классификация:

68.1. симптоматический при следующих состояниях и заболеваниях:

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

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

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

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

68.2. индуцированный приемом ЛС:

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

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

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

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

68.5. идиопатический (когда причина его развития неизвестна).

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

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

71. В зависимости от сроков развития гипонатриемии различают:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

77. При гипонатриемии с умеренно выраженными симптомами следует:

незамедлительно начать диагностическое обследование;

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

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

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

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

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

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

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

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

контролировать концентрацию натрия в сыворотке крови через 4 ч.

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

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

проводить терапию с учетом причины возникновения гипонатриемии;

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

81. При среднетяжелой или тяжелой гипонатриемии следует:

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

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

82. Медицинские показания для госпитализации:

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

гипонатриемия с умеренно выраженной или тяжелой симптоматикой.

83. План наблюдения:

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

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

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

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

ГЛАВА 7 ГИПОПИТУИТАРИЗМ

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

85. Классификация по МКБ-10:

E23 Гипофункция и другие нарушения гипофиза и гипоталамуса;

E23.1 Медикаментозный гипопитуитаризм;

E23.2 Несахарный диабет;

E23.7 Болезнь гипофиза неуточненная;

E89.3 Гипопитуитаризм, возникший после медицинских процедур.

86. Клинические критерии.

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

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

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

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

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

Дефицит антидиуретического гормона: жажда, полиурия, никтурия.

87. Диагностика гипопитуитаризма проводится:

при наличии клинического симптомокомплекса;

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

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

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

88. Обязательная диагностика включает:

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

суточный объем мочи, удельный вес (при полиурии).

89. Дополнительная диагностика включает:

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

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

ОАК;

МРТ области гипофиза;

рентгеноденситометрию поясничного отдела позвоночника, проксимальных отделов бедренных костей;

ЭКГ; Эхо-КГ;

УЗИ органов малого таза, ЩЖ;

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

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

90. Диагностические критерии:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

данных МРТ гипофиза – по индивидуальным медицинским показаниям.

ГЛАВА 8

ГИПЕРКОРТИЗОЛИЗМ (СИНДРОМ КУШИНГА, СИНДРОМ ГИПЕРКОРТИЗОЛИЗМА)

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

адrenalовой гиперстимуляции АКГГ гипофизарного или эктопического происхождения;

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

ятрогенных влияний (прием глюкокортикоидов, препаратов АКТГ).

96. Классификация по МКБ-10:

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

E24.2 Медикаментозный синдром Кушинга;

E24.3 Эктопический АКТГ-синдром;

E24.4 Кушингоидный синдром, вызванный алкоголем;

E24.8 Другие состояния, характеризующиеся кушингоидным синдромом;

E24.9 Синдром Кушинга неуточненный.

97. Классификация гиперкортизолизма:

эндогенный гиперкортизолизм:

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

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

экзогенный гиперкортизолизм (ятрогенный синдром Кушинга);

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

98. Клинические критерии:

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

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

99. Диагностика синдрома Кушинга рекомендована пациентам:

с необычно ранним стартом для своего возраста остеопороза, гипертензии;

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

в связи с выявленными образованиями (инциденталомами) надпочечника;

детского возраста при сочетании низкорослости и увеличения массы тела.

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

100. Обязательная диагностика включает:

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

МРТ области гипофиза;

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

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

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

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

1 этап: подтверждение гиперкортизолизма;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

105. Лечение АКТГ-зависимого синдрома Кушинга центрального генеза .

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

113. Медицинские показания к госпитализации:

для диагностики и дифференциальной диагностики гиперкортизолизма;

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

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

хирургическое лечение;

лучевая терапия.

114. План наблюдения:

после хирургического вмешательства (лечения) аденомы гипофиза:

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

МРТ области гипофиза – через 6 месяцев;

при медикаментозной терапии:

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

при использовании лучевой терапии:

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

после односторонней адреналэктомии:

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

после билатеральной адреналэктомии:

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

ГЛАВА 9 ГИПОКОРТИЦИЗМ (ХРОНИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ НАДПОЧЕЧНИКОВ)

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

116. Классификация по МКБ-10:

E27.1 Первичная недостаточность коры надпочечников;

E27.3 Медикаментозная недостаточность коры надпочечников;

E27.8 Другие уточненные нарушения надпочечников;

E27.9 Болезнь надпочечников неуточненная;

E31.0 Аутоиммунная полигландулярная недостаточность;

E71.3 Нарушения обмена жирных кислот;

E85 Амилоидоз надпочечников;

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

A18.7 Болезнь Аддисона туберкулезного происхождения.

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

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

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

118. Обязательная диагностика включает:

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

БАК: натрий, калий, глюкоза;

КТ (МРТ) области надпочечников.

119. Дополнительная диагностика включает:

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

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

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

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

при выявлении клинического симптомокомплекса гипокортицизма, необъяснимого другой патологией;

при выявлении образования в проекции гипоталамо-гипофизарной области;

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

121. Лабораторные критерии:

121.1. первичный гипокортицизм:

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

гипонатриемия (уровень натрия <135 моль/л),

гиперкалиемия (уровень калия >5 ммоль/л),

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

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

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

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

122. Классификация гипокортицизма:

по уровню поражения: первичный; центральный;

по срокам развития: врожденный; приобретенный;

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

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

по степени компенсации: компенсированный, субкомпенсированный, декомпенсированный.

123. Цели лечения:

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

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

отсутствие признаков хронической передозировки глюкокортикоидов.

124. Лечение первичного гипокортицизма включает:

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

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

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

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

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

127. Лечение гипокортицизма в особых ситуациях:

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

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

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

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

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

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

128. Медицинские показания к госпитализации:

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

декомпенсация надпочечниковой недостаточности;
планирование беременности при надпочечниковой недостаточности.

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

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

ГЛАВА 10 ФЕОХРОМОЦИТОМА

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

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

131. Классификация по МКБ-10:

E27.5 Гиперфункция мозгового слоя надпочечников.

132. Клинические критерии.

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

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

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

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

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

133. Обязательная диагностика включает:

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

КТ (МРТ) области надпочечников.

134. Дополнительная диагностика включает:

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

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

ОАК, ОАМ;

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

ЭКГ, ЭхоКГ, СМАД, измерение ЦВД;

цистоскопию;

рентгенографию или КТ органов грудной клетки;

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

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

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

135. Медицинские показания к диагностике:

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

инциденталомы надпочечника (независимо от наличия АГ);

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

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

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

136. Диагностические критерии.

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

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

137. Классификация:

по локализации: надпочечниковая, внадпочечниковая;

по этиологии:

спорадическая форма;

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

по природе опухоли: доброкачественная, злокачественная.

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

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

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

139. Медикаментозная терапия (лечение).

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

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

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

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

Противопоказаны ганглиоблокаторы, метилдопа, клонидин, моксонидин.

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

141. План наблюдения.

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

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

ГЛАВА 11 ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ

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

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

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

143. Классификация по МКБ-10:

E26 Гиперальдостеронизм;

E26.0 Первичный гиперальдостеронизм;

E26.1 Вторичный гиперальдостеронизм;

E26.8 Другие формы гиперальдостеронизма;

E26.9 Гиперальдостеронизм неуточненный.

144. Клинические критерии.

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

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

Длительное течение артериальной гипертензии может приводить к развитию характерных осложнений.

145. Диагностика гиперальдостеронизма рекомендована лицам:

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

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

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

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

с артериальной гипертензией и надпочечниковой инциденталомой;

с артериальной гипертензией и апноэ во сне;

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

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

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

146. Обязательная диагностика включает:

исследование гормонов крови: альдостерон, ренин, АРС;

БАК: калий, натрий;

КТ области надпочечников с оценкой плотности в НУ.

147. Дополнительная диагностика включает:

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

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

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

стратификацию ССР;

СМАД, ЭКГ, ХМ-ЭКГ, ЭхоКГ;

анализ мочи по Зимницкому;

УЗИ органов брюшной полости и органов забрюшинного пространства;

МРТ области надпочечников;

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

148. Диагностические критерии первичного гиперальдостеронизма:

повышенный уровень альдостерона;

снижение активности ренина плазмы крови или прямой концентрации ренина;

повышение АРС, диагностические значения приведены в таблице;

выявление объемного образования в проекции надпочечника.

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

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

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

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

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

снижение уровня альдостерона плазмы на ≤30 % по результатам пробы с каптоприлом;

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

вторичный гиперальдостеронизм может быть установлен при:

высоконормальном или повышенном уровне альдостерона;

повышении активности ренина плазмы крови или прямой концентрации ренина;

снижении соотношения альдостерон, ренин;

отсутствии одностороннего объемного образования надпочечника.

149. Классификация.

149.1. первичный гиперальдостеронизм:

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

односторонняя гиперплазия коры надпочечников (мелко- либо крупноузловая);

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

149.2. вторичный гиперальдостеронизм:

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

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

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

медикаментозный гиперальдостеронизм (прием диуретиков, оральных контрацептивов).

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

151. Лечение первичного гиперальдостеронизма определяется его нозологической формой:

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

семейный гиперальдостеронизм I типа: супрессивная терапия глюкокортикоидами;

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

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

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

при рениноме – хирургическое удаление опухоли;

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

лечение почечной, сердечной недостаточности, цирроза печени;

коррекцию дислипидемии с учетом ССР;

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

153. Медицинские показания к госпитализации:

уточнение формы гиперальдостеронизма, проведение диагностических проб;

коррекция неотложных состояний;

подбор адекватной терапии и подготовка к хирургическому вмешательству.

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

ГЛАВА 12 ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

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

156. Классификация по МКБ-10:

E25. Аденогенитальные расстройства;

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

E25.8 Другие аденогенитальные нарушения. Идиопатическое аденогенитальное нарушение;

E25.9 Аденогенитальное нарушение неуточненное.

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

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

неклассические формы, нуждающиеся в диагностике и определении тактики ведения;

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

низкий конечный рост;

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

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

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

при хронической передозировке глюкокортикоидов – проявления гиперкортизолизма;

клинические проявления неклассической формы:

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

первичное или вторичное бесплодие и формирование вторичного поликистоза яичников;

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

рождение детей с классической формой.

158. Обязательная диагностика включает:

исследование гормонов крови: 17-ОНР;

БАК: калий, натрий;

тонометрию неоднократно;

УЗИ надпочечников, органов малого таза;

ЭКГ;

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

159. Дополнительная диагностика включает:

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

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

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

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

161. Классификация.

161.1 по ферментному дефекту:

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

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

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

дефицит 3- β -гидроксистероиддегидрогеназы;

дефицит 21-гидроксилазы;

дефицит 11- β -гидроксилазы;

дефицит оксидоредуктазы;

161.2. по клиническим проявлениям: классическая, неклассическая.

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

163. Лечение при классической форме:

глюкокортикостероиды:

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

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

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

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

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

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

164. Лечение при неклассической форме у взрослых:

при асимптомных и малосимптомных вариантах глюкокортикоиды не рекомендуются;

при беременности лечение глюкокортикоидами не инициируется;

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

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

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

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

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

ГЛАВА 13 ИНЦИДЕНТАЛОМА НАДПОЧЕЧНИКА, ГОРМОНАЛЬНО-НЕАКТИВНАЯ АДЕНОМА НАДПОЧЕЧНИКА

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

168. Классификация по МКБ-10:

E27.9. Болезнь надпочечников неуточненная.

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

170. Классификация по МКБ-10:

D35.0 Доброкачественное новообразование надпочечника.

171. Клинические критерии отсутствуют.

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

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

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

феохромоцитома;

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

адренокортикальная карцинома;

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

функционально неактивная аденома надпочечника – верифицируются методом исключения.

173. Обязательная диагностика включает:

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

ОАК;

ЭКГ;

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

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

КТ надпочечников, с оценкой плотности образования в НУ.

174. Дополнительная диагностика включает:

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

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

тест с 1–24-кортикотропином;

определение уровня метанефринов мочи;

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

пункционную биопсию надпочечника;

рентгеноденситометрию поясничного отдела позвоночника, проксимальных отделов бедренных костей;

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

175. Косвенные признаки доброкачественного образования в проекции надпочечника:

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

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

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

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

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

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

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

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

178. Медицинские показания к госпитализации:

необходимость в дифференциально-диагностическом поиске и выполнении нагрузочных тестов;

хирургическое вмешательство (лечение).

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

ГЛАВА 14

НАРУШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОЙ, ОВУЛЯТОРНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

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

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

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

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

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

Нарушения менструального цикла:

меноррагия – обильные, продолжительные более 7 дней менструальные кровотечения;

альгоменорея – болезненные менструальные кровотечения;

олигоменорея – скудные менструальные кровотечения продолжительностью до 2 дней;

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

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

181. Классификация по МКБ-10:

E28. Дисфункция яичников;

N91.0 Первичная аменорея;

N94.5 Вторичная дисменорея;

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

N92.5 Другие уточненные формы нерегулярных менструаций.

182. Клинические критерии:

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

интенсивные занятия спортом, физические нагрузки;

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

хронические заболевания;

химио- или радиотерапия;

нарушения функции щитовидной железы;

гиперпролактинемия.

В клинической картине могут преобладать проявления гиперандрогении или недостаточной эстрогенизации.

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

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

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

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

183. Обязательная диагностика включает:

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

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

184. Дополнительная диагностика включает:

тест на беременность, β -ХГЧ;
исследование гормонов крови: тестостерон, 17-ОНР, ДГЭАС, антимюллеров гормон АМГ на 3–5-й день менструального цикла или в любой день при аменорее; прогестерон – в середине лютеиновой фазы менструального цикла;

БАК: АСТ, АЛТ, креатинин, мочевины, оХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ, глюкоза, калий, натрий, ферритин, HbA1c;

ОАК; коагулограмму; ОАМ;

кариотип;

МРТ области гипофиза; КТ надпочечников;

рентгеноденситометрию поясничного отдела позвоночника, проксимальных отделов бедренных костей;

ЭКГ, ЭхоКГ, стратификацию сердечно-сосудистого риска;

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

185. Дифференциальная диагностика при первичной аменорее предусматривает:

исключение беременности, гипотиреоза, гиперпролактинемии;

УЗИ органов малого таза.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ГЛАВА 15 СИНДРОМ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ

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

190. Клинические критерии:

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

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

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

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

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

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

191. Классификация по этиологии:

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

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

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

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

идиопатическая гиперандрогения.

192. Обязательная диагностика включает:

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

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

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

193. Интерпретация результатов диагностики:

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

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

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

уровень ДГЭАС отражает продукцию андрогенов надпочечниками;

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

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

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

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

ГЛАВА 16 СИНДРОМ ТЕРНЕРА (ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА)

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

197. Классификация по МКБ-10:

Q96 Синдром Тернера;

Q96.9 Синдром Тернера неуточненный;

Q96.8 Другие варианты синдрома Тернера.

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

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

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

задержка психического (часто – сохранен интеллект) развития;

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

гипотиреоз, пороки сердца и крупных сосудов, АГ.

199. Обязательная диагностика включает:

БАК: глюкоза, HbA1c;

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

генетическое исследование (кариотипирование);

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

200. Дополнительная диагностика включает:

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

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

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

коагулограмму;

рентгенографию кисти недоминантной руки и определение костного возраста;

рентгеноденситометрию поясничного отдела позвоночника, проксимальных отделов бедренных костей;

ЭКГ, ХМ-ЭКГ, ЭхоКГ, СМАД;

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

МРТ области гипофиза с контрастированием;

МРТ (КТ) малого таза;

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

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

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

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

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

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

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

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

План наблюдения определяется индивидуально в зависимости от проводимого лечения.

ГЛАВА 17 СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗА ЯИЧНИКОВ

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

205. Классификация по МКБ-10:

E28.2 Синдром поликистоза яичников.

206. Клинические критерии:

гиперандрогения;

нарушения менструальной, овуляторной функции.

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

208. Обязательная диагностика включает:

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

УЗИ органов малого таза;

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

209. Дополнительная диагностика включает:

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

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

тест с 1–24-кортикотропином;

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

ГТТ с 75 г глюкозы;

стратификацию ССР;

ЭКГ, ХМ-ЭКГ, ЭхоКГ, СМАД;

коагулограмму;

МРТ области гипофиза; КТ области надпочечников;

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

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

нарушение менструальной, овуляторной функции;

клинические и (или) биохимические признаки гиперандрогении;

поликистозные яичники по данным УЗИ.

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

Причины гиперандрогении, подлежащие исключению:

неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников;

андрогенпродуцирующая опухоль яичников, надпочечников;

синдром гиперкортизолизма.

Причины нарушений менструальной, овуляторной функции, подлежащие исключению:

заболевания ЩЖ с нарушением функционального состояния;

гиперпролактинемия;

гипоталамическая аменорея;

первичная овариальная недостаточность;

нарушение менструальной, овуляторной функции;

клинические и (или) биохимические признаки гиперандрогении.

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

213. УЗИ яичников проводится:

при регулярном менструальном цикле – в ранней фолликулярной фазе;

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

Предпочтительным является трансвагинальное УЗИ.

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

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

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

214. Классификация по фенотипу:

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

II – гиперандрогения, овуляторная дисфункция;

III – гиперандрогения, поликистозные яичники;

IV – овуляторная дисфункция, поликистозные яичники.

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

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

216. Лечение.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3-я линия – вспомогательные репродуктивные технологии.

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

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

ГЛАВА 18

МЕНОПАУЗА. ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ ОВАРИАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

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

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

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

Постменопауза начинается с менопаузы.

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

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

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

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

219. Классификация по МКБ-10:

N 95.1 Менопауза и климактерическое состояние у женщины;

N 95.3 Состояния, связанные с искусственно вызванной менопаузой;

N 95.8 Другие уточненные нарушения менопаузного и перименопаузного периода;

N95.9 Менопаузные и перименопаузные нарушения неуточненные.

220. Климактерический синдром включает:

вазомоторные симптомы – приливы жара;

нейропсихические и дисцефальные симптомы;

изменения кожи и придатков;

мочеполовые симптомы;

дисгормональную кардиомиопатию, акселерацию атеросклероза и повышение кардиоваскулярных рисков;

развитие остеопороза.

Основные клинические проявления менопаузы дифференцируют по времени их развития.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

тяжелая форма – полная потеря работоспособности;

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

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

222. Цель лечения определяется индивидуально:

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

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

223. Лечение климактерического синдрома при физиологической или ранней менопаузе:

здоровый образ жизни (рациональное питание, физические нагрузки);

психотерапия, массаж, физиотерапия, лечебная физкультура;

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

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

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

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

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

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

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

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

Абсолютные медицинские противопоказания к заместительной менопаузальной терапии:

кровотечение из половых путей неясного генеза;

рак молочной железы, эндометрия, яичников;

острый гепатит или тяжелая дисфункция печени;

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

Относительные медицинские противопоказания к заместительной менопаузальной терапии:

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

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

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

ГЛАВА 19 МУЖСКОЙ ГИПОГОНАДИЗМ

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

227. Классификация по МКБ-10:

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

228. Клиническая классификация:

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

Причины первичного гипогонадизма:

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

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

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

идиопатическая тестикулярная атрофия;

врожденная анорхия;

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

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

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

Причины вторичного гипогонадизма:

синдром гиперпролактинемии;

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

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

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

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

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

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

синдром Паскуалини (изолированный дефицит лютеинизирующего гормона).

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

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

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

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

несостоявшийся, незавершенный пубертат;

снижение либидо;

снижение частоты утренних эрекций и (или) эректильная дисфункция;

избыток висцерального жира, ожирение;

снижение мышечной массы и силы;

усталость, потеря энергии;

снижение минеральной плотности костной ткани;

анемия;

приливы;

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

гинекомастия;

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

снижение способности к концентрации внимания;

бессонница, нарушения сна.

230. Факторы риска снижения тестостерона включают:

ожирение, сахарный диабет 2 типа;

обструктивное апноэ во сне;

хроническая обструктивная болезнь легких;

остеопороз или переломы при электротравме;

хроническая болезнь почек;

болезни печени;

гемохроматоз;

бесплодие;

ВИЧ-инфекция;

наркотическая зависимость;

алкоголизм;

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

синдром гиперпролактинемии;

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

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

возраст старше 60 лет.

231. Клинический диагноз устанавливается при обязательном наличии двух критериев:

клинические проявления и симптомы гипогонадизма;

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

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

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

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

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

232. Диагностический алгоритм гипогонадизма у мужчин:

оценить наличие клинических проявлений и симптомов гипогонадизма, факторов риска;

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

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

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

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

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

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

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

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

235. Медицинские противопоказания к заместительной терапии:

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

тяжелое апноэ во сне;

инфертильность на фоне нормальных уровней тестостерона;

показатель гематокрит выше 50 %;

планирование зачатия в ближайшие сроки (функциональный гипогонадизм).

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

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

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

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

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

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

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

осмотр грудных желез – ежегодно.

УТВЕРЖДЕНО

Постановление
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
21.06.2021 № 85

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

«Диагностика и лечение пациентов с ожирением (взрослое население)»

ГЛАВА 1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. Настоящий клинический протокол устанавливает общие требования к объему оказания медицинской помощи пациентам (взрослому населению) с ожирением (шифр по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (далее – МКБ-10): E66.0-E66.2, E66.8-E66.9, E67.

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

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

бариатрическая операция – хирургическое вмешательство, выполненное на органах желудочно-кишечного тракта с целью снижения массы тела;

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

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

индекс массы тела (далее – ИМТ) – соотношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах, используемое для диагностики избыточной массы тела и ожирения у взрослых;

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

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

модификация образа жизни – комплекс мероприятий, включающий изменение питания, физической активности, режима труда и отдыха, отказ от курения и алкоголя, направленный на формирование здоровья;

морбидное ожирение – ожирение с ИМТ ≥ 35 кг/м² при наличии осложнений, связанных с ожирением, или ожирение с ИМТ ≥ 40 кг/м² вне зависимости от наличия осложнений;

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

ожирение – хроническое и многофакторное заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме, может быть самостоятельным

заболеванием либо синдромом, развивающимся при различных заболеваниях (в последнем случае избыток массы тела может устраниться после излечения или компенсации основного заболевания).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ГЛАВА 2 КЛАССИФИКАЦИЯ И ДИАГНОСТИКА ОЖИРЕНИЯ

5. Классификация по МКБ-10:

E66 Ожирение;

E66.0 Ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов;

E66.1 Ожирение, вызванное приемом ЛС;

E66.2 Крайняя степень ожирения, сопровождаемая альвеолярной гиповентиляцией;

E66.8 Другие формы ожирения;

E66.9 Ожирение неуточненное;

E67 Другие виды избыточности питания.

6. Классификация ожирения по степени выраженности предложенная Всемирной организацией здравоохранения представлена в таблице 1 .

Таблица 1. Классификация ожирения по степени выраженности

Тип массы тела	ИМТ, кг/м ²	Риск сопутствующих заболеваний и смертности в сравнении с популяцией, имеющей нормальную массу тела
Нормальная масса тела	18,5–24,9	Средний
Избыточная масса тела	25,0–29,9	Повышенный

Ожирение 1 степени	30,0–34,9	Высокий
Ожирение 2 степени	35,0–39,9	Очень высокий
Ожирение 3 степени	Более 40,0	Чрезвычайно высокий

7. Клиническая классификация ожирения:

экзогенно-конституциональное (первичное) ожирение;

симптоматическое (вторичное) ожирение:

с установленным генетическим дефектом (моногенное – мутации гена лептина, гена рецептора к лептину, гена POMC, гена карбоксипептидазы E, гена прогормональной конвертазы-1, гена рецептора 4-го типа к меланокортину, гена PPAR γ 2; в сочетании с задержкой психического развития при генетических синдромах – синдром Прадера – Вилли; врожденная остеодистрофия Олбрайта; синдром Лоуренс – Муна – Бидля и Барде – Бидля; синдром Алстрема; синдром Берьесона – Форссмана – Леманна; синдром Когана; синдром Карпентера);

церебральное – опухоли гипофиза, диссеминация системных поражений, инфекционные заболевания, на фоне психических заболеваний);

эндокринное – гипоталамическое (опухоли, травмы, инфекции и другие повреждения гипоталамуса); при гиперкортизолизме, органическом гиперинсулинизме, гипотиреозе, гипогонадизме, синдром поликистоза яичников;

ятрогенное – вследствие применения кортикостероидов, некоторых антидепрессантов, нейролептиков, ципрогептадина, передозировки инсулина.

8. Клинические критерии:

наличие избыточной массы тела или ожирения;

наличие ассоциированных с ожирением состояний и заболеваний:

метаболические нарушения (предиабет, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, гиперурикемия, гестационный сахарный диабет и макросомия плода);

патология сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность);

патология центральной нервной системы (острые нарушения мозгового кровообращения);

заболевания вен, лимфатических сосудов (варикозная болезнь вен нижних конечностей, венозный и (или) лимфатический отек);

патология со стороны дыхательной системы (обструктивное апноэ во сне, предрасположенность к респираторным инфекциям, бронхиальная астма, синдром легочной гиповентиляции при ожирении (синдром Пиквика);

нарушения сна и апноэ во сне;

патология желудочно-кишечного тракта (заболевания желчного пузыря (холецистит, желчнокаменная болезнь), неалкогольная жировая болезнь печени, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, грыжи);

репродуктивные нарушения (у женщин – раннее половое созревание, гиперандрогения, синдром поликистоза яичников, ановуляция, бесплодие, у мужчин – снижение либидо, потенции, угнетение сперматогенеза);

нарушения со стороны кожных покровов (рецидивирующие бактериальные и (или) грибковые инфекции, acanthosis nigricans, гирсутизм);

патология костно-мышечной системы (остеоартроз, варусные деформации шейки бедра, вывих головки бедренной кости, дорсопатии);

болезни мочеполовой системы (стрессовое недержание мочи);

повышение риска развития онкологических заболеваний эндометрия, предстательной железы, толстой кишки, молочной железы, желчного пузыря, легких;

психо-социальные расстройства и стигматизация.

9. Диагностический критерий: ИМТ ≥ 30 кг/м².

ИМТ не является достоверным критерием степени ожирения:

у пациентов моложе 20 лет (или с незаконченным периодом роста);

у лиц старше 65 лет;

у атлетов с очень развитой мускулатурой;
у беременных женщин.

10. Обязательная диагностика включает:
оценку ИМТ;

оценку окружности талии для выявления типа распределения жировой ткани. Абдоминальный тип ожирения указывает на высокий метаболический риск. Критерии оценки метаболического риска в зависимости от окружности талии представлены в таблице 2.

Таблица 2. Метаболический риск в зависимости от окружности талии

Повышенный риск		Высокий риск	
мужчины	женщины	мужчины	женщины
94 см	80 см	102 см	88 см

Окружность талии измеряется по средне-подмышечной линии на середине расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним краем последнего ребра;

БАК: глюкоза крови, гликированный гемоглобин, мочева кислота; общий холестерин, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности, триглицериды, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамилтранспептидаза, креатинин;

исследование уровня тиреотропного гормона;
стратификация риска развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистого риска.

11. Дополнительная диагностика включает:

исследование уровня гормонов крови: витамин Д (при ИМТ >40 кг/м²);

УЗИ органов брюшной полости;

электрокардиография;

осмотр (прием, консультация) врачом-эндокринологом по следующим медицинским показаниям:

ожирение 3-й степени (ИМТ >40 кг/м²);

подозрение на эндокринные формы ожирения:

в случае наличия характерного симптомокомплекса (не менее трех клинических критериев подозреваемой эндокринной патологии);

лабораторные или инструментальные данные, требующие исключения эндокринной патологии;

ночная пульсоксиметрия, полисомнография: при нарушениях сна и проявлениях апноэ сна или морбидном ожирении;

осмотр (прием, консультация) врачом-психотерапевтом при подозрении на отклонения пищевого поведения;

осмотр (прием, консультация) врачом-неврологом при подозрении на церебральную форму патологии: данные анамнеза о травме головного мозга, перенесенной нейроинфекции.

12. При формулировке клинического диагноза указывается этиологический фактор, степень ожирения по ИМТ, ассоциированные заболевания.

ГЛАВА 3 ЛЕЧЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ

13. Цели лечения:

снижение массы тела до уровня, при котором достигается уменьшение риска для здоровья и улучшение течения ассоциированных заболеваний (ориентировочно 5–15 % массы тела за период 6 месяцев или 0,5–1,0 кг/неделю);

поддержание достигнутой массы тела;

профилактика и лечение ассоциированных заболеваний и состояний;

улучшение качества жизни.

Рекомендуется постановка реалистичных календарных целей потери жировой массы тела и уменьшения окружности талии.

14. Основные принципы лечения ожирения:

мотивация пациента на достижение результата, понимание долгосрочности терапии и важности модификации образа жизни;

реальность и индивидуализация поставленных целей;

постепенное и поэтапное снижение массы тела;

контроль факторов риска и (или) сопутствующих заболеваний;

поддержание благоприятного эмоционального фона (минимизация стрессов);

комплексный подход с использованием немедикаментозного, медикаментозного, хирургического методов лечения.

15. Модификация образа жизни – первая линия терапии, обязательный и постоянный метод лечения, предусматривающий:

15.1. коррекцию питания для обеспечения регулярного, дробного, сбалансированного по пищевым ингредиентам рациона, гипокалорийного – на этапе снижения массы тела, эукалорийного – на этапе поддержания достигнутой массы тела:

гипокалорийное питание подразумевает дефицит 500–1000 ккал от физиологической потребности (в зависимости от массы тела, возраста, пола и уровня физической активности, наличия сопутствующих заболеваний), обычно 1200–1500 ккал/день для женщин и 1500–1800 ккал/день для мужчин;

уменьшение общей калорийности рациона за счет насыщенных жиров и быстроусвояемых углеводов: быстроусвояемые углеводы должны составлять менее 10 % от общей потребляемой энергии (оптимально менее 5 %); жиры – менее 30 %, насыщенные жиры менее 10 %, трансжиры – менее 1 % от общей калорийности;

уменьшение размера порций;

увеличение потребления продуктов растительного происхождения и обеспечение потребления клетчатки в пределах не менее 25 г/сут.;

ограничение потребления соли (менее 5 г, что эквивалентно потреблению натрия на уровне менее 2 г/сут.);

соблюдение циркадных ритмов приема пищи: завтрак, обед, ужин, возможно – два небольших перекуса между ними;

соблюдение питьевого режима;

исключение или ограничение до безопасного уровня употребления алкоголя;

резкие, нефизиологические ограничения в питании и голодание противопоказаны;

15.2. адекватную физическую нагрузку: определяется индивидуально в зависимости от степени ожирения, сопутствующей патологии и тренированности пациента под контролем частоты сердечных сокращений и артериального давления.

Рекомендованы регулярные аэробные нагрузки умеренной интенсивности продолжительностью не менее 150 мин. в неделю (предпочтительно 30 мин. в день ежедневно) в сочетании с анаэробными нагрузками от 1 до 3 раз в неделю – силовые упражнения для укрепления основных групп мышц.

Более интенсивные физические нагрузки от 200 до 300 мин. в неделю могут быть рекомендованы для удержания веса в долгосрочной перспективе;

15.3. отказ от курения;

15.4. поведенческую терапию и психологическую поддержку, направленные на облегчение принятия пациентом целей лечения, коррекцию пищевого поведения и управление стрессом;

15.5. терапевтическое обучение пациентов, направленное на изменение образа жизни, квалифицированным медицинским специалистом по структурированной программе и осмотр врачом-диетологом; обучение самоконтролю (ведение дневника питания, отслеживание ежедневной физической нагрузки через журнал активности, шагомер или тренировочные показатели, контроль антропометрических параметров).

16. Медикаментозное лечение показано при ИМТ ≥ 30 кг/м² или при ИМТ ≥ 27 кг/м² (при наличии факторов риска и (или) ассоциированных заболеваний), при не достижении клинически значимого снижения массы тела на фоне немедикаментозных методов лечения и (или) на этапе удержания достигнутого результата:

ЛС орлистат (ингибитор желудочно-кишечной липазы) оказывает терапевтический эффект за счет снижения всасывания жиров в желудочно-кишечном тракте, не обладая системными эффектами.

Начальная доза – 120 мг/сут. внутрь с увеличением при необходимости до 360 мг/сут. в 3 приема после еды в течение 1–3 месяцев. Эффективность препарата снижается при отсутствии жиров в порции пищи. Продолжение лечения целесообразно при снижении массы тела на $>5\%$, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа – $>3\%$ от исходной за 3 месяца терапии. Максимальная продолжительность лечения – 4 года;

ЛС лираглутид (аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1) – регулирует аппетит, ослабляя чувство голода и повышая чувство насыщения. Основное действие – антигипергликемическое. Вводится подкожно 1 раз в сутки. Начальная доза – 0,6 мг/сут. с титрацией до 3,0 мг/сут., прибавляя по 0,6 мг с интервалами не менее одной недели для улучшения желудочно-кишечной переносимости. Лечение прекращают при отсутствии снижения массы тела за 3 месяца на 5% и более от исходной;

метформин рекомендуется при наличии у пациента с ожирением нарушений углеводного обмена. Начальная доза составляет 500 мг 1 раз в день во время еды. Через 5–7 дней при отсутствии побочных явлений со стороны органов пищеварения доза увеличивается до 850–1000 мг/сут. В случае появления побочных эффектов дозу препарата следует уменьшить до первоначальной и попытаться увеличить ее позже. Терапевтическая доза – 1,5–2,5 г/сут.;

терапия артериальной гипертензии и дислипидемии с учетом сердечно-сосудистого риска.

17. Хирургическое вмешательство (бариатрическая хирургия) показано при ИМТ ≥ 40 кг/м² у пациентов в возрасте 18–60 лет при неэффективности модификации образа жизни.

Хирургическое вмешательство может быть предложено пациентам с индексом массы тела ≥ 35 кг/м² при наличии ассоциированных с ожирением заболеваний: сахарный диабет 2 типа, синдром апноэ во сне, артериальная гипертензия, синдром поликистозных яичников, бронхиальная астма, остеоартрит с выраженными функциональными нарушениями и другими заболеваниями.

Медицинские противопоказания к хирургическому вмешательству:

абсолютные:

обострение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки;

онкологические заболевания, продолжительность ремиссии которых после лечения составляет менее 5 лет;

психические расстройства: тяжелые депрессии, психозы, некоторые виды расстройств личности; злоупотребление психоактивными веществами (алкоголем, наркотическими и иными психотропными средствами);

беременность;

необходимость длительного приема нестероидных противовоспалительных средств; заболевания, угрожающие жизни в ближайшее время, тяжелые необратимые изменения со стороны жизненно важных органов (хроническая сердечная недостаточность III-IV функциональных классов, печеночная, почечная недостаточность, тромбоэмболия и иное);

относительные:

отсутствие попыток лечения ожирения до хирургической операции;

отсутствие мотивации пациента на длительное послеоперационное наблюдение и соблюдение рекомендаций.

Врач-хирург определяет методику бариатрической операции: бандажирование желудка, вертикальная (рукавная) гастропластика, желудочное шунтирование,

билиопанкреатическое шунтирование, гастропликация, регулируемое бандажирование желудка, установление внутрижелудочного баллона и другие виды методик.

На этапе подготовки к хирургическому лечению проводится обследование для оценки хирургического риска и функциональных резервов органов и систем организма. Объем обследования определяется врачом-хирургом.

18. Пациентам, достигшим клинически значимого снижения массы тела, рекомендуется ее поддержание. На данном этапе показано эукалорийное питание, физическая активность 200–300 мин. в неделю, самоконтроль массы тела 1 раз в неделю.

19. План наблюдения:

19.1. при терапевтическом лечении:

осмотр врачом-терапевтом (врачом общей практики), контроль массы тела, индекса массы тела, окружности талии, артериального давления, частоты сердечных сокращений, стратификация риска сахарного диабета и сердечно-сосудистого риска, оценка проявлений ассоциированных с ожирением заболеваний – 1 раз в год;

19.2. после хирургического лечения:

в раннем послеоперационном периоде рекомендованы:

мероприятия, направленные на предупреждение тромбозомболических осложнений: ранняя вертикализация после оперативного вмешательства, эластическая компрессия нижних конечностей, низкомолекулярные гепарины;

превентивная антибиотикотерапия препаратами широкого спектра действия (за исключением внутрижелудочного баллонирования);

профилактика рабдомиолиза (длительного раздавливания тканей) и острой почечной недостаточности: ранняя активизация, определение уровня креатинфосфокиназы и креатинина в крови, контроль диуреза;

пациентам с сахарным диабетом – частый контроль гликемии (каждые 6 ч), при гликемии выше 13,5 ммоль/л – инсулинотерапия;

в отдаленном послеоперационном периоде рекомендуется:

строго придерживаться рекомендаций по питанию, цель которых обеспечить сбалансированный рацион в условиях существенного уменьшения объемов пищи;

употреблять достаточное количество жидкости;

потребление белка должно составлять не менее 60–120 г/сут. (возможно использование энтеральных белковых смесей);

для предотвращения демпинг-синдрома избегать сладкой пищи;

при проявлениях гастроэзофагеальной рефлюксной болезни – использовать ЛС (ингибиторы протонной помпы);

у пациентов с сахарным диабетом 2 типа проводится индивидуальная коррекция антигипергликемической терапии.

Через 6 месяцев после хирургического вмешательства показана оценка постпрандиальной гликемии для регистрации гипогликемических эпизодов, контроль показателей липидограммы, уровня общего и скорректированного по альбумину кальция, фосфора, кальцидиола.

Через 3–6 месяцев после оперативного вмешательства и далее ежегодно рекомендован контроль показателей обмена железа, уровня витамина В₁₂.

Через 2 года после хирургического вмешательства показана рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника, проксимальных отделов бедренных костей.

После шунтирующих оперативных вмешательств показан пожизненный прием комплекса витаминов и микроэлементов: кальция 1200–1600 мг/сут., витамина Д 1000–3000 МЕ/сут., витамина В₉ (фолиевой кислоты) 800 мкг/сут., витамина В₁₂ не менее 350 мкг/сут., железа не менее 80 мг/сут., тиамин 100 мг/сут.

Пластические операции по удалению излишней кожи могут быть рекомендованы не ранее, чем через 18 месяцев после хирургического вмешательства по уменьшению желудка.

УТВЕРЖДЕНО

Постановление
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
21.06.2021 № 85

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

«Диагностика и лечение пациентов с остеопорозом (взрослое население)»

ГЛАВА 1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. Настоящий клинический протокол устанавливает общие требования к объему оказания медицинской помощи пациентам с остеопорозом (взрослое население).

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

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

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

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

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

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

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

остеопороз – заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящее к увеличению хрупкости костей и склонности к переломам.

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

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

С целью дополнительной диагностики для верификации основного и (или) сопутствующего заболевания могут применяться иные, не указанные в данном клиническом протоколе медицинские услуги (медицинские вмешательства), назначенные по результатам консультации врача-специалиста, проведения врачебного консилиума

в соответствии с клиническими протоколами диагностики и лечения пациентов, утвержденными Министерством здравоохранения.

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

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

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

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

Применение научно обоснованных, но еще не утвержденных к применению в установленном законодательством порядке методов оказания медицинской помощи осуществляется в соответствии со статьей 18 Закона Республики Беларусь «О здравоохранении».

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

ГЛАВА 2 КЛАССИФИКАЦИЯ И ДИАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗА

5. Классификация по МКБ-10:

M.80 Остеопороз с патологическим переломом;

M.81 Остеопороз без патологического перелома;

M.81.0 Постменопаузальный остеопороз;

M.81.1 Остеопороз после удаления яичников;

M.81.2 Остеопороз, вызванный обездвиженностью;

M.81.3 Постхирургический остеопороз, вызванный нарушением всасывания;

M.81.4 Лекарственный остеопороз;

M.81.5 Идиопатический остеопороз;

M.81.6 Локализованный остеопороз [Лекена];

M.81.8 Другие остеопорозы;

M.81.9 Остеопороз неуточненный.

Остеопороз при болезнях, классифицированных в других рубриках:

M82.0* Остеопороз при множественном миеломатозе (C90.0+);

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

M82.8* Остеопороз при других болезнях, классифицированных в других рубриках.

6. Клиническая классификация:

6.1. первичный остеопороз:

ювенильный;

постменопаузный;

сенильный;

идиопатический;

6.2. вторичный остеопороз:

обусловленный образом жизни;

при генетических заболеваниях;

обусловленный гипогонадными состояниями (нечувствительность к андрогенам, нервная анорексия, функциональная гипоталамическая аменорея (аменорея атлетов), гиперпролактинемия, пангипопитуитаризм, преждевременная менопауза (<40 лет), синдром Тернера, синдром Кляйнфельтера);

при эндокринных нарушениях (акромегалия; эндогенный гиперкортицизм; сахарный диабет 1 и 2 типа; гиперпаратиреоз; тиреотоксикоз);
при заболеваниях желудочно-кишечного тракта;
при заболеваниях крови;
при ревматологических и аутоиммунных заболеваниях;
при патологии нервной системы;
при приеме ЛС;
при других состояниях и синдромах.

7. Клинические критерии:

недифференцированные боли в костях;
снижение роста >2 см за год или 4 см всего;
изменение походки и осанки;
низкотравматические переломы (переломы в возрасте 50 лет и старше, возникшие при падении с высоты собственного роста);
повышенная ломкость ногтей, расшатывание и выпадение зубов, раннее поседение.

8. Обязательная диагностика включает:

оценку 10-летнего риска остеопоротических переломов с помощью компьютеризированного алгоритма FRAX (Fracture Risk Assessment), адаптированного для Республики Беларусь (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX>) на основе клинических и (или) денситометрических факторов риска;

рентгеноденситометрию поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра;

рентгенографию грудного и поясничного отдела позвоночника в боковой проекции;
биохимический анализ крови (далее – БАК): общий кальций, альбумин, креатинин.

9. Дополнительная диагностика включает:

БАК: фосфор, щелочная фосфатаза, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, глюкоза, общий белок, креатинин;

исследование гормонов крови: паратиреоидный гормон, тестостерон, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, пролактин, эстрадиол, инсулиноподобный фактор роста 1, тиреотропный гормон, тироксин свободный, трийодтиронин свободный; витамин Д (25(OH)D), С-концевые телопептиды коллагена I типа;

суточную экскрецию кальция с мочой;

суточную экскрецию кортизола с мочой;

боковую морфометрию позвоночника с помощью рентгеновской денситометрии;

рентгеноденситометрию средней трети предплечья недоминантной руки;

кариотип;

общий анализ крови;

эзофагогастродуоденоскопию;

прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога, врача-ревматолога, врача-гематолога, врача-акушера-гинеколога, врача-онколога, врача-генетика.

10. Диагностические критерии основываются на определении Т-критерия с помощью рентгеноденситометрии поясничного отдела позвоночника (L1-L4) или проксимального отдела бедра (шейки бедренной кости или общий показатель проксимального отдела бедра).

Значение Т-критерия – 2,5 SD и менее в одной из исследуемых зон соответствует клиническому диагнозу «остеопороз» у женщин в пери- и постменопаузе и у мужчин старше 50 лет.

Показатели Т-критерия (стандартных отклонений от пиковой костной массы) у женщин в пери- и постменопаузе и у мужчин старше 50 лет (критерии Всемирной организации здравоохранения):

от +2,5 до –1 – норма;

от –1 до –2,5 – низкая костная масса (остеопения);

–2,5 и ниже – остеопороз;

-2,5 и ниже с наличием в анамнезе одного и более переломов – тяжелый остеопороз.

Клинический диагноз «остеопороз» может быть выставлен при меньших значениях Т-критерия, а также и без рентгеноденситометрии при условии наличия в анамнезе низкотравматических переломов типичной локализации (вертебральные, проксимальный отдел бедра) в возрасте старше 50 лет.

У лиц младше 50 лет клинический диагноз «идиопатический» или «вторичный остеопороз» может быть установлен на основании сочетания низкотравматических переломов и данных денситометрии (Z-критерий менее -2,0 SD и (или) Т-критерий менее -2,5 SD). В иных случаях при значении Z-критерия -2,0 SD по данным денситометрии результаты следует интерпретировать как «минеральная плотность костной массы ниже возрастной нормы».

Тяжелая степень остеопороза диагностируется при Т-критерии – 2,5 SD и менее и наличии в анамнезе низкотравматических переломов.

При подозрении на компрессионный перелом позвонков (снижение роста на 4 см и более, изменение осанки, походки, деформации грудной клетки) рекомендована рентгенография позвоночника в боковой проекции или оценка переломов позвонков методом рентгеноденситометрии при исследовании в боковой проекции.

11. При формулировке клинического диагноза учитываются:

остеопороз первичный (постменопаузный, сенильный, идиопатический);

остеопороз вторичный (с указанием вероятной причины);

наличие или отсутствие переломов костей с указанием локализации (при наличии в анамнезе низкотравматических переломов костей при минимальной травме диагностируется тяжелая степень);

динамика заболевания (устанавливается при динамическом наблюдении):

положительная – прирост минеральной плотности кости по данным рентгеноденситометрии более чем на 3 % за год при отсутствии новых переломов;

стабилизация – отсутствие новых переломов костей, динамика минеральной плотности кости ± 2 % за год (в пределах погрешности измерения рентгеноденситометра);

прогрессирование – новые переломы и (или) снижение минеральной плотности кости более чем на 3 % за год.

ГЛАВА 3 ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА

12. Цель лечения – снижение риска первичных и повторных переломов.

13. Промежуточная оценка эффективности терапии – значимое (выше предела погрешности рентгеноденситометра) увеличение минеральной плотности костной ткани по данным рентгеноденситометрии.

14. Медицинские показания для начала антиостеопоротической терапии:

верифицированный клинический диагноз «остеопороз» на основании результатов рентгеноденситометрии;

наличие верифицированных низкотравматических переломов типичной локализации (вертебральные переломы, переломы проксимального отдела бедра) в возрасте старше 50 лет;

верифицированный глюкокортикоидиндуцированный остеопороз при значении Т-критерия -1,5 и менее;

Т-критерий от -1,0 до -2,5 и значения рассчитанного 10-летнего риска по методике FRAX для общего значения переломов 20 % и выше, для перелома проксимального отдела бедра – 3 % и выше.

15. Лечение включает:

15.1. отказ от вредных привычек, увеличение физической активности, минимизация риска падений, достаточное употребление продуктов, богатых кальцием (адекватное потребление кальция с пищей 1200 мг/сут.), витамином Д (эргокальциферол,

холекальциферол); при вторичном остеопорозе показано лечение заболевания, являющегося причиной остеопороза;

15.2. при дефиците кальция в пищевом рационе – дополнительный прием солей кальция (карбоната или цитрата в эквиваленте не более 1000 мг/сут.);

15.3. поддержание уровня 25(OH)D₃ ≥30 нг/мл (предпочтительно от 30 до 50 нг/мл). При необходимости добавляют препарат витамина Д₃ в суточной дозе от 1000 до 2000 МЕ. При выявлении дефицита 25(OH)D₃ показано назначение холекальциферола в дозе 6000 МЕ в день или 50 000 МЕ в неделю в течение 8 недель до достижения уровня 25(OH)D₃ в крови >30 нг/мл с последующей поддерживающей терапией 1500–2000 МЕ/сут.;

15.4. назначение бисфосфонатов:

алендроновая кислота 70 мг 1 раз в неделю внутрь длительно от 2 до 5–7 лет;

ибандроновая кислота (150 мг 1 раз в месяц внутрь длительно от 2 до 5–7 лет или 3 мг внутривенно струйно 1 раз в 3 месяца длительно от 2 до 5–7 лет);

золедроновая кислота 5 мг внутривенно капельно 1 раз в год длительно от 2 до 5–7 лет.

Выбор способа введения бисфосфонатов (пероральный, парентеральный) индивидуальный и зависит от сопутствующей коморбидной патологии.

При лечении бисфосфонатами возможен временный перерыв в лечении (через 3–5 лет), если риск перелома снизился (Т-критерий больше –2,5 или у пациента нет новых переломов) или после 6–10 лет лечения у пациентов с очень высоким риском переломов;

15.5. применение моноклональных антител к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа-β: деносумаб 60 мг подкожно 1 раз в 6 месяцев длительно. Следует учитывать, что при перерыве в лечении или прекращении лечения деносумабом необходимо обязательное последующее назначение бисфосфонатов. Необходимость в перерыве в лечении оценивается на основании данных рентгеноденситометрии в динамике;

15.6. хирургическое вмешательство – протезирование проксимального отдела бедра (при наличии медицинских противопоказаний – остеосинтез или консервативное лечение) при переломе соответствующего отдела скелета. При вертебральных переломах вертебропластика и кифопластика являются методами выбора при назначении хирургического метода лечения.

16. План наблюдения определяется индивидуально.

При лечении бисфосфонатами или моноклональными антителами каждые 1–2 года показана рентгеноостеоденситометрия до достижения стабильного результата.