

чала терапии ГР. Все это послужило причиной выполнения настоящего исследования.

Цель исследования — изучить эффективность заместительной терапии ркомбинантным ГР человека нордитропином у детей с СТГ-дефицитом.

Обследовано 208 детей и подростков в возрасте от 5 до 17 лет (средний возраст $11,4 \pm 0,4$ года) с задержкой роста, у 56 из них выявлена СТГ-недостаточность. Наличие СТГ-недостаточности устанавливали на основании проведения двух стимуляционных проб: с глюкагоном и физической нагрузкой. Критериями наличия СТГ-дефицита являлось отсутствие в ответ на стимуляцию повышения уровня СТГ в крови выше 10 нг/мл .

Все больные были обследованы по разработанному нами алгоритму, включающему в себя общеклинические, биохимические, гормональные, антропометрические, рентгенологические (краниография и рентгенография кисти с определением костного возраста) исследования. Кроме того, у всех больных исследовали соматический, эндокринный и неврологический статус, проводили нейрофизиологические исследования (ЭЭГ с цветным картированием головного мозга, РЭГ, ЭхоЭГ и др.). При необходимости больным выполняли исследование полового хроматина, кариотипа, а также компьютерную или ядерно-магнитно-резонансную томографию гипоталамо-гипофизарной области головного мозга.

Использовали 2 схемы лечения: 27 детей получали лечение генно-инженерным ГР нордитропином в течение 1 года. Нордитропин в дозе $0,6 \text{ МЕ/кг}$ в неделю вводили ежедневно подкожно, на ночь, 6 раз в неделю; 29 детей получали терапию нордитропином в той же дозе, но прерывистым курсом (3 мес лечение, 3 мес перерыв) также в течение 1 года.

SDS роста у детей с СТГ-дефицитом составил в среднем $-4,97 \pm 0,63$, значения SDS костного возраста — $4,85 \pm 0,7$. Максимальный выброс ГР при проведении пробы с глюкагоном составил $3,76 \pm 0,35 \text{ мкЕД/мл}$, пробы с физической нагрузкой — $2,85 \pm 0,36 \text{ мкЕД/мл}$.

В 1-й группе детей скорость роста до лечения составляла $2,55 \pm 0,14 \text{ см/год}$, через 1 год она увеличилась до

$10,07 \pm 1,3 \text{ см/год}$; во 2-й группе исходная скорость роста была $2,45 \pm 0,16 \text{ см/год}$, на фоне лечения она составила $5,67 \pm 0,11 \text{ см/год}$.

Полученные данные свидетельствуют о том, что применение препарата ГР в непрерывном режиме оказывает высокоэффективное ростостимулирующее действие. Перерывы в лечении значительно снижают ростовой эффект препарата.

Серьезных побочных эффектов при лечении нордитропином у больных не выявлено.

Нордитропин является высокоэффективным и безопасным препаратом при лечении СТГ-дефицита у детей.

Лечение в режиме непрерывных ежедневных подкожных инъекций более эффективно по сравнению с лечением прерывистыми курсами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беникова Е. А., Мишнер О. П. // Пробл. эндокринолог. — 1973. — Т. 19, № 4. — С. 9—13.
2. Дедов И. И. // Там же. — 1993. — Т. 39, № 5. — С. 65—67.
3. Дедов И. И., Тюльпаков А. Н., Петеркова В. А. и др. // Там же. — 1996. — Т. 42, № 2. — С. 25—29.
4. Касаткина Э. П. // Там же. — 1993. — Т. 39, № 5. — С. 90—93.
5. Касаткина Э. П., Соколовская В. Н., Мурсанова Н. М., Ибрагимов Г. В. // Там же. — С. 94—97.
6. Касаткина Э. П. Задержка роста у детей. Дифференциальная диагностика и лечение. — М., 1999.
7. Мазеркина Н. А., Тюльпаков А. Н., Горелышев С. К. и др. // Пробл. эндокринолог. — 1996. — Т. 42, № 2. — С. 21—25.
8. Rappaport R., Mugnier E., Limoni C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 2. — P. 452—456.
9. Tauber M., Moulin P., Pienkowski C. et al. // Ibid. — P. 352—354.

Поступила 06.03.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.379-008.64-06:616.154:577:175.325]-008.61-036.1

З. И. Левитская, М. И. Балаболкин, К. В. Антонова

СЛУЧАЙ ИЗОЛИРОВАННОГО ДЕФИЦИТА АКТГ У БОЛЬНОЙ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Кафедра эндокринологии и диабетологии (зав. — проф. М. И. Балаболкин) ФППО ММА им. И. М. Сеченова

Надпочечниковая недостаточность может быть первичной — при поражении надпочечников, и вторичной — при поражении гипоталамо-гипофизарной области, так называемая центральная надпочечниковая недостаточность (ЦНН) [2].

ЦНН чаще развивается при пангипопитуитаризме. Пангипопитуитаризм может быть следствием ряда заболеваний гипоталамо-гипофизарной области, таких как аденома гипофиза, опухоль гипоталамуса, гринулематозные заболевания, воспалительные процессы, сосудистые нарушения и др. [3]. Одной из причин гипопитуитаризма может быть ишемический некроз гипофиза как результат спазма сосудов или диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром). Последняя причина лежит в основе развития синдрома Шиена после родов.

При вскрытии умерших больных, страдавших сахарным диабетом, в 1—2% случаев имеются данные о наличии ишемического некроза передней доли гипофиза при отсутствии клинических признаков гипопитуитаризма [1]. Клинически развившийся пангипопитуитаризм протекает с выпадением функции СТГ, гонадотропных гормонов, АКТГ, ТТГ. Степень выпадения тропных функций гормонов зависит от глубины некроза передней доли гипофиза. Изолированный дефицит АКТГ — редко встречающаяся патология [4]. Она может быть врожденного или аутоиммунного характера [3], а также результатом сосудистых нарушений: ишемии или ДВС-синдрома [1].

Клиническая картина хронической надпочечниковой недостаточности развивается постепенно, и большинство симптомов неспецифичны. Частыми симптомами являющиеся общая слабость, похудание, анорексия, гипогликемии, гипотония. Похудание может сопровождаться клиникой желудочно-кишечных

расстройств, болями в животе, усиливающимися в период декомпенсации, что может привести к ошибочной диагностике.

При первичной надпочечниковой недостаточности ранним и долгое время единственным симптомом может быть гиперпигментация в результате повышения уровня АКТГ или родственных пептидов.

При ЦНН вследствие выпадения АКТГ гиперпигментация отсутствует. Гиперкалиемию практически не развивается, так как не нарушается секреция альдостерона, регулируемая ренин-ангиотензиновой системой [4]. Последнее обстоятельство препятствует выраженному уменьшению внутрисосудистого объема, и АД длительное время может быть в норме. Поэтому диагноз ЦНН поставить трудно, тем более при изолированном дефиците АКТГ.

В отечественной литературе описание изолированного дефицита АКТГ мы не встретили.

В связи с этим представляет интерес собственное наблюдение больной В., 50 лет, длительно страдающей сахарным диабетом типа 2 на фоне ожирения, артериальной гипертензии, у которой после острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу развилась клиническая картина надпочечниковой недостаточности.

Больная В., 50 лет, страдает сахарным диабетом с 36 лет. Заболела на фоне избыточной массы тела (при росте 165 см масса тела составляла 80 кг) и артериальной гипертензии. По поводу сахарного диабета были назначены сахаропонижающие сульфонилмочевинные препараты, чаще манинил 5 по 2—3 таблетки в сутки. Наблюдались гипогликемические состояния. Масса тела

постепенно нарастала, и к 45 годам больная имела избыток массы 35 кг (115 кг).

В 45 и 47 лет (в 1995 и 1997 гг.) больная на фоне гипогликемии перенесла ОНМК по ишемическому типу с правосторонним гемипарезом и нарушением речи с последующим полным восстановлением. В 48 лет (в 1998 г.) в связи с перенесенным ОНМК больная была переведена на инсулинотерапию. В июне 1999 г. больная в связи с частыми гипогликемическими состояниями была переведена на терапию манинилом 5 по 1/2 таблетки 2 раза в день и сиофором по 500 мг 2 раза в день со строгой диетотерапией (10 Х. Е. в сутки). Масса тела к этому времени составляла 115 кг.

В январе 2000 г. больная поступила по скорой медицинской помощи в хирургическое отделение ГKB № 67 с выраженными болями в эпигастральной области, тошнотой, рвотой, резкой слабостью.

Предположительный диагноз острого панкреатита был хирургами отвергнут. Больную перевели в эндокринологическое отделение. Из анамнеза выяснили, что за последние 6 мес больная похудела на 60 кг, связывая эту потерю массы тела с резким ограничением углеводов. В то же время стала нарастать общая и мышечная слабость, появилась анорексия. АД стало снижаться, продолжались гипогликемии. Несмотря на отмену гипотензивных препаратов, наблюдалась гипотония, АД снижалось до 85/40 мм рт. ст., гипогликемические состояния оставались и после отмены сахарпонижающей терапии, ухудшилась память, появилась апатия.

В результате обследования было выявлено: гликемия без сахарпонижающей терапии от 3,9 до 5,0 ммоль/л в течение суток, в крови лимфоцитоз 40–48%, эозинофилы в норме, K^+ и Na^+ в крови в норме, биохимические анализы в норме. Рентгенограмма черепа и турецкого седла, ЭГДС без патологии. Тем не менее состояние больной оставалось тяжелым, ведущими симптомами были общая слабость, анорексия, гипогликемии и гипотония. Этот симптомокомплекс позволил предположить у больной надпочечниковую недостаточность. Предположение подтвердилось исследованием крови на кортизол и АКТГ. Содержание кортизола в крови оказалось резко сниженным (43,2 нмоль/л при норме 250–650 нмоль/л), АКТГ на нижней границе нормы (20,9 пг/мл при норме 8–172 пг/мл).

Поскольку у больной отсутствовали такие симптомы, как гиперпигментация, повышенная потребность в соли, витилиго, которые характерны для первичной надпочечниковой недостаточности, мы предположили наличие ЦНН.

Клинические данные и данные гормональных исследований свидетельствовали в пользу надпочечниковой недостаточности центрального генеза.

Чтобы убедиться в изолированном выпадении АКТГ, исследовали кровь на ТТГ, тиреоидные гормоны, СТГ и ФСГ (ТТГ 2,55 мкМЕ/мл при норме 0,47–5,01 мкЕД/мл, свТ₄ 19,3 при норме 11,5–23 мкЕд/л, ФСГ 220 мЕ/л при норме 18–153 мЕ/л, СТГ 0,59 при норме 0,5–5,0 нг/мл, альдостерон 21 пг/мл при норме 8–172 пг/мл).

Нормальные показатели ТТГ, СТГ и повышение уровня ФСГ в менопаузе свидетельствуют об изолированном дефиците АКТГ, а нормальные значения альдостерона подтверждают вторичную надпочечниковую недостаточность.

Для более достоверного доказательства недостаточности АКТГ и СТГ желательно было бы провести пробу с инсулином. Однако, учитывая сердечно-сосудистую патологию, выраженные гипогликемии даже без сахарпонижающей терапии, очень низкие значения кортизола, эта проба была не показана.

На основании анамнеза, клиники, полученных результатов обследования был поставлен диагноз изолированного дефицита АКТГ у больной, страдающей сахарным диабетом типа 2.

Характерными симптомами у наблюдаемой нами больной были гипогликемии (что заставило отменить сахарпонижающую терапию), анорексия, похудание за 6 мес на 60 (!) кг, нарастание общей слабости, снижение АД.

Болевой синдром со стороны желудочно-кишечного тракта с тошнотой и рвотой был также обусловлен надпочечниковой недостаточностью. Снижение уровня кортизола ниже 140 нмоль/л также подтверждает диагноз надпочечниковой недостаточности [3].

Анализ всех клинических нарушений, подтвержденных гормональными исследованиями, позволил поставить патогенетически обоснованный диагноз и назначить соответствующую терапию: в течение 2 нед больной вводили гидрокортизон 100 мг/сут, 5% раствор глюкозы с аскорбиновой кислотой.

У больной улучшилось общее самочувствие, появился аппетит, уменьшилась слабость, повысилось АД. Это позволило перевести больную на терапию преднизолоном в дозе 10 мг/сут и 0,05 мг кортинафа, так как АД оставалось в пределах 90/60 мм рт. ст. За время пребывания в стационаре больная прибавила в массе 3 кг, нормализовалось АД (120/70–110/60 мм рт. ст.), уменьшилась общая слабость, больная стала активнее, гликемия без сахарпонижающей терапии в течение суток колебалась от 4,4 до 9,4 ммоль/л.

При выписке больной были рекомендованы прием преднизолона по 10 мг/сут, контроль АД, массы тела, гликемии и наблюдение у эндокринолога.

После выписки состояние продолжало улучшаться, что позволило больной поступить на работу, связанную с двигательной активностью.

Таким образом, представленный клинический случай ЦНН сложен в патогенетическом и диагностическом плане в связи с тем, что клиническая картина развития заболевания не специфична и часто протекает под "маской" нейроциркуляторной дистонии по гипотоническому типу, астении, депрессии, заболевания желудочно-кишечного тракта.

У наблюдаемой нами больной причину развития заболевания скорее всего можно связать с макро- и микроангиопатией, которые явились осложнениями сахарного диабета типа 2 длительностью в 14 лет. В результате нарушения мозгового кровообращения в 1995 и 1997 гг., возможно, произошел ишемический некроз гипофиза с частичным дефицитом АКТГ.

В прогностическом плане необходимо дальнейшее наблюдение за функцией щитовидной железы, не исключено, что может присоединиться выпадение и других тропных гормонов, а также за гликемией.

Описанный случай должен привлечь внимание врачей к анализу состояния больного сахарным диабетом с сосудистыми осложнениями на предмет выпадения тропных функций гипофиза в результате его ишемии и некроза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Эндокринология. — М., 1998. — С. 196, 515.
2. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология. Краткий справочник. — М., 1998. — С. 32.
3. Секреты эндокринологии. — М., 1998. — С. 203–214.

Поступила 24.01.01