

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН
МЕМЛЕКЕТТІК
ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ
АКАДЕМИЯСЫ

Самотропты гармонның бұзылысы

Нұрбаев О.Н

Гипофиз

гипофиз весит всего 0,5г.

Передняя доля

- Гормон роста
(соматотропин)
- Регуляторные

Регулируют рост организма, стимулирует синтез белка

Средняя доля

- Интермедин

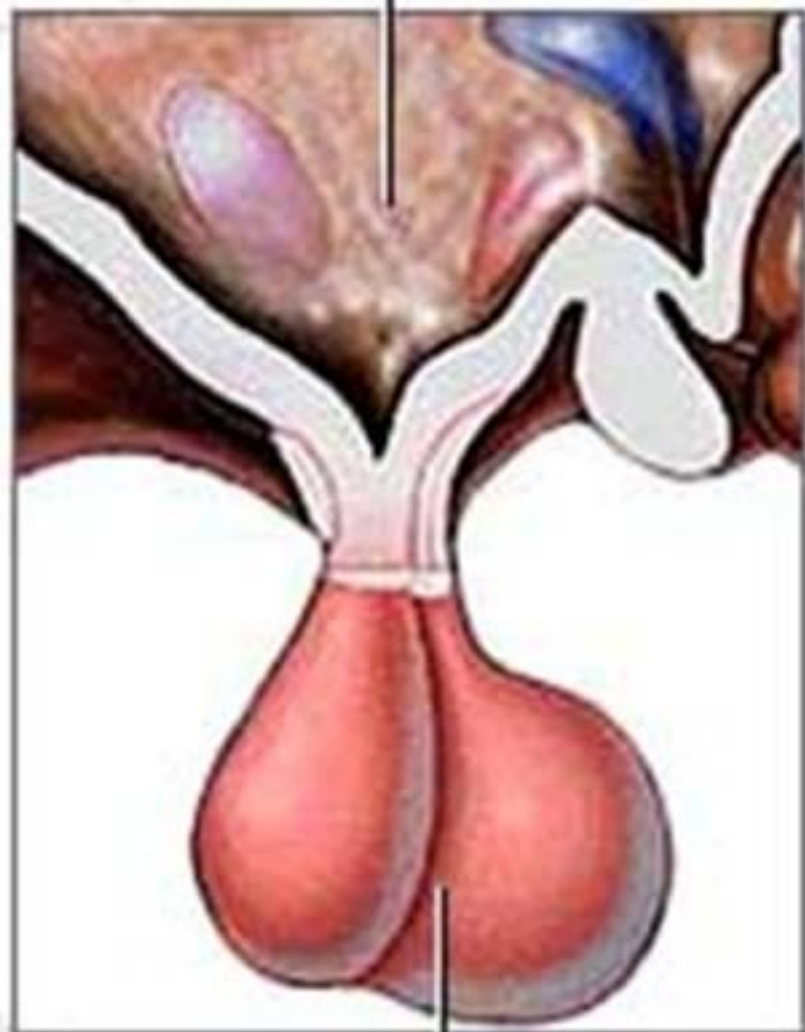
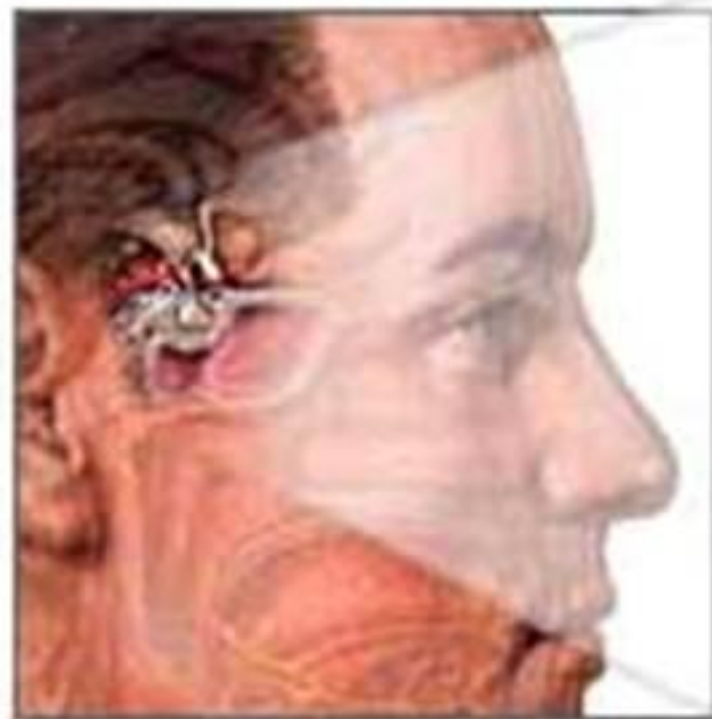
Регуляция деятельности щитовидной, половых желез и надпочечников

Задняя доля

- Вазопрессин

Регуляция интенсивности мочевыделения

Гипоталамус



Гипофиз

ГОРМОНЫ ГИПОФИЗА

СТГ (ГР) синтезируется в соматотропных клетках (50 % всех клеток аденогипофиза). Физиологические эффекты ГР принято разделять на прямые и не прямые

Прямые эффекты:

- Стимуляция синтеза и секреции инсулиноподобный фактор роста (ИФР) в печени и других органов и тканях;
- Стимуляция липолиза в жировой ткани;
- Стимуляция продукции глюкозы в печени;

Непрямые эффекты:

- Рост-стимулирующее действие на все клетки организма;
- Анаболическое действие на синтез белка и задержку азота в организме.

Эти эффекты опосредуются ИФР-1 или соматомедином С. Он стимулирует рост кости, хряща и мягких тканей. Днём уровень ГР в плазме низкий. Пик его отмечается после приёма пищи, физической нагрузки, во время сна, особенно в первую половину ночи. У растущих детей суточный уровень ГР выше, чем у взрослых. Синтез и секреция ГР контролируется 2 гипоталамическими нейропептидами - либерином и соматостатином.

СОМАТОТРОПИН



Гигантизм, вызванный
избытком гормона роста

У детей и подростков, а также молодых людей с ещё не закрывшимися зонами роста в костях, соматотропин вызывает выраженное ускорение линейного (в длину) роста, в основном за счет роста длинных трубчатых костей конечностей.

АКРОМЕГАЛИЯ

Акромегалия (греч. akros - крайний и megas - большой) - тяжелое нейроэндокринное заболевание вызываемое гиперпродукцией гормона роста (соматотропина; соматотропного гормона; СТГ). Аденома гипофиза (соматотропинома) является доброкачественной опухолью, которая изолированно продуцирует соматотропин. Довольно часто встречается одновременная гиперпродукция опухолью соматотропина и пролактина (пролактосоматотропинома; маммосоматотропинома).

Гиперпродукция гормона роста вызывает повышенную секрецию факторов роста (соматомединов), в основном инсулинового фактора роста (ИФР-1; соматомедин С), которые продуцируются в печени. Также СТГ стимулирует продукцию ростовых факторов в различных органах (костных; хрящевых и пр.)

Акромегалия

- Развивается в возрасте от 30 до 50 лет;
- Чаще встречается у женщин;
- Активирующие факторы соматотропную функцию: беременность и прерывание беременности;
- Акромегалия и гигантизм -встречается с частотой 3-4 случая на 1 млн. населения.

ЖАЛОБЫ (%)

- Увеличение конечностей - 100 %
- Головная боль - 86 %
- Парестезии - 78 %
- Отечность рук и лица - 67 %
- Выраженная потливость - 62 %
- Выраженная утомляемость - 61 %
- Боли в спине, суставах - 56 %

HA



ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ АКРОМЕГАЛИИ

1. Доброкачественное (гипоталамический):

- чаще диагностируется у больных старше 45 лет;
- заболевание развивается медленно в течение 10-30 лет без выраженных клинических и лабораторных признаков активности процесса;
- имеется небольшое увеличение турецкого седла.

2. Злокачественное (гипофизарный)

- возраст молодой;
- быстрое развитие клинических симптомов,
- выраженное увеличение опухоли гипофиза с выходом за пределы турецкого седла с нарушением зрения;
- без лечения длительность жизни 3 - 4 года.

СИМПТОМЫ АКРОМЕГАЛИИ

- - грубые изменения внешности (укрупнение надбровных дуг, носа, губ, языка, утолщение и складчатость кожи, диастема - расширение межзубных промежутков, прогнатизм - выстояние нижней челюсти, увеличение в размерах кистей и стоп);
- - появление низкого грубого голоса (в результате утолщения голосовых связок и расширению параназальных синусов);
- - боли в суставах и позвоночнике, связанных с их дестабилизацией и развитием артропатий;
- - ворсинчато-бородавочные разрастания;
- - гиперпигментация кожи в области естественных складок;
- - гирсутизм (избыточный рост терминальных волос по мужскому типу) у женщин;
- - увеличение щитовидной железы (с возможным узлообразованием);
- - развитие сахарного диабета, устойчивого к инсулинотерапии;
- - сердечно-сосудистая патология (кардиомегалия, артериальная гипертензия, миокардиодистрофия и как следствие коронарная недостаточность, которая может стать причиной летального исхода);
- - поражение дыхательной системы (рестриктивные легочные заболевания, связанные с кифосколиозом; обструктивные ночные апное, связанные с увеличением в размерах языка и надгортанника);

СИМПТОМЫ АКРОМЕГАЛИИ

- - развитие синдрома карпального канала (сдавление срединного нерва измененными мягкими тканями в области запястья, проявляющиеся снижением чувствительности пальцев рук).
- - быстрая утомляемость, слабость, снижение трудоспособности.
- При увеличении опухоли в размерах, она сдавливает окружающие здоровые клетки гипофиза, и те в свою очередь перестают исправно функционировать, при этом могут появляться следующие симптомы:
- - появление головных болей, плохо снимаемых анальгетиками (с возможным слезотечением, светобоязнью) и в зависимости от направления роста опухоли экстраселлярно, могут появляться различные неврологические проявления.
- - снижение либидо и потенции у мужчин;
- - нарушение менструального цикла и бесплодие у женщин;



ПРОЯВЛЕНИЯ АКРОМЕГАЛИИ

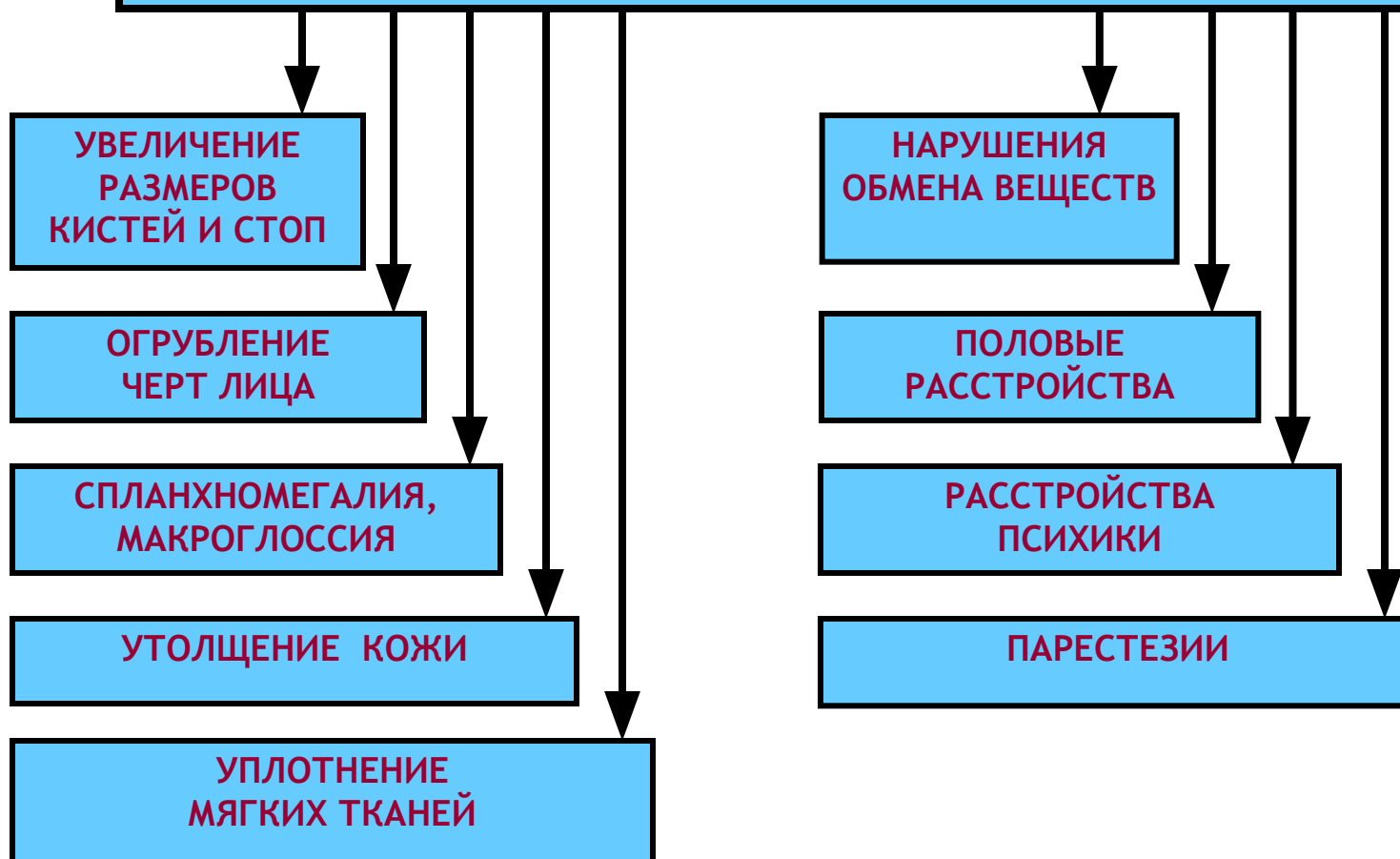




Рис. 71. Акромегалия у 52-летней женщины. Резкое укрупнение черт лица.

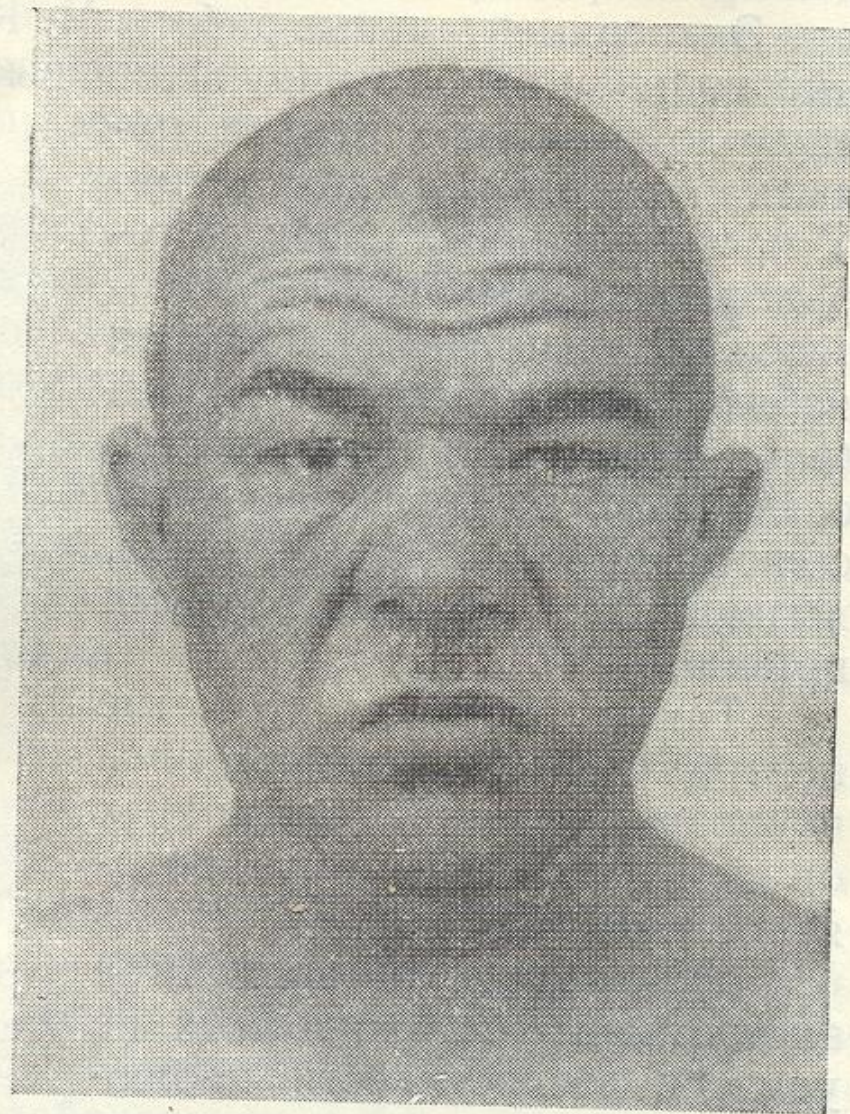


Рис. 72. Акромегалия у 40-летнего мужчины. Укрупнение черт лица и одутловатость его.

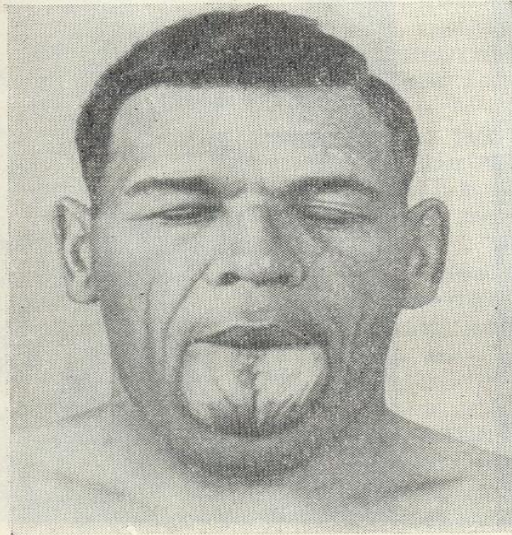


Рис. 73. Увеличение языка у больного акромегалией.

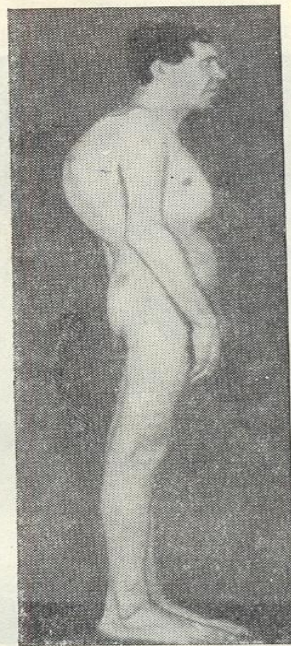


Рис. 73а. Акромегалия у 28-летнего больного. Выраженный кифоз.

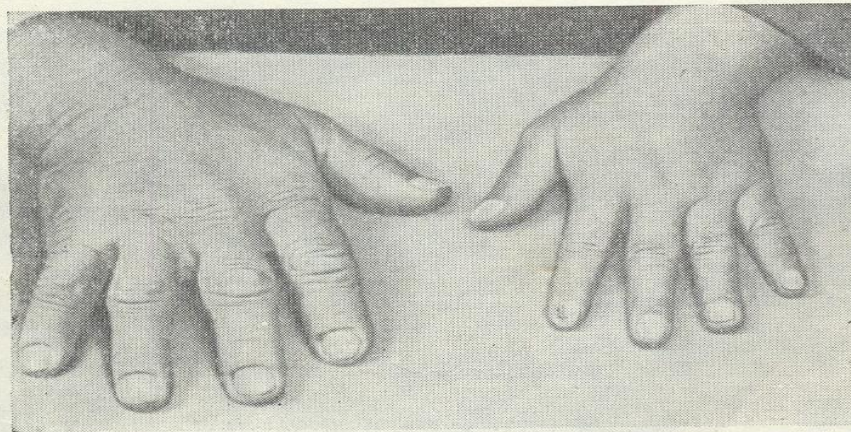


Рис. 74. Слева—широкий тип кисти руки больного акромегалией; справа—кисть руки здорового человека того же возраста.

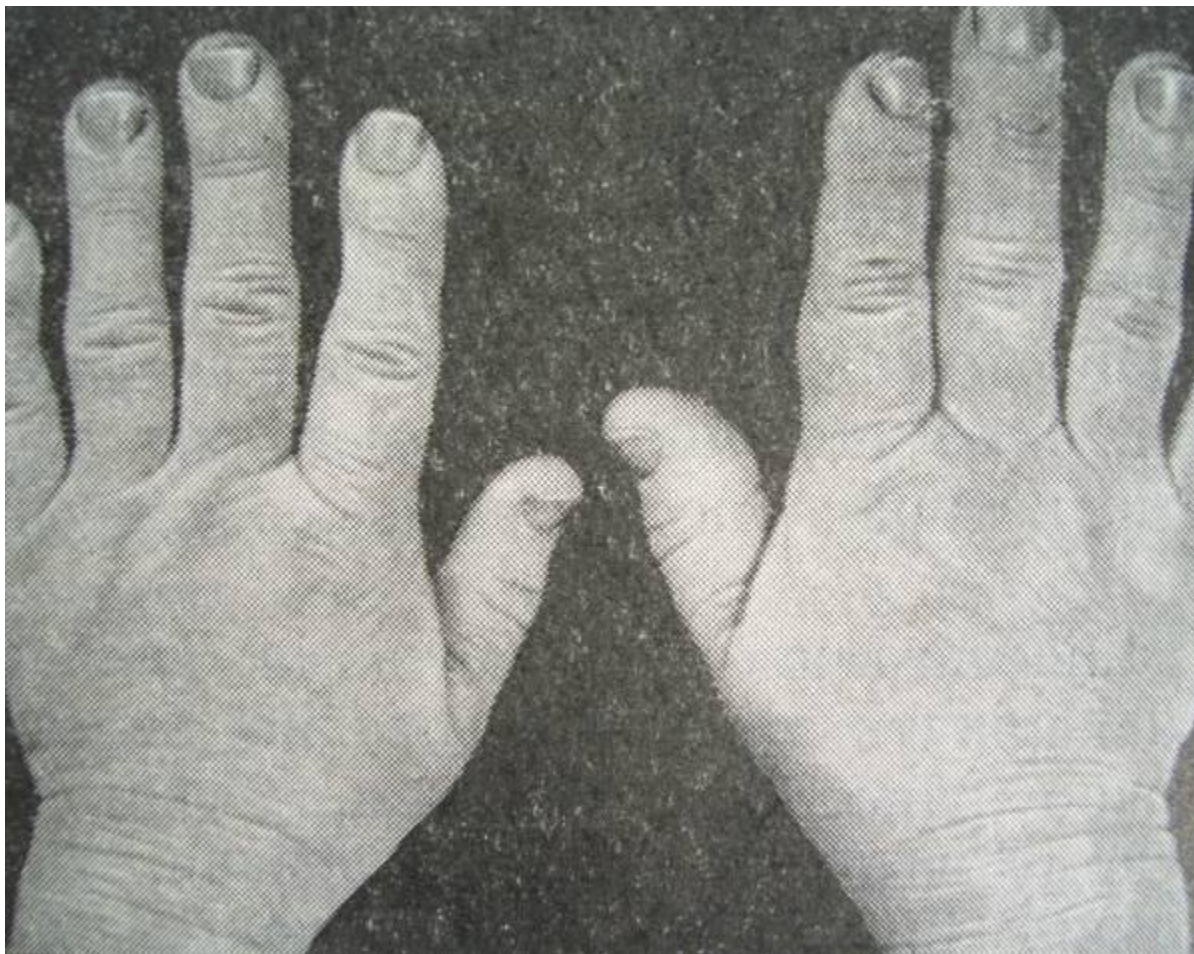


Випинаючі вперед
надбрівні дуги

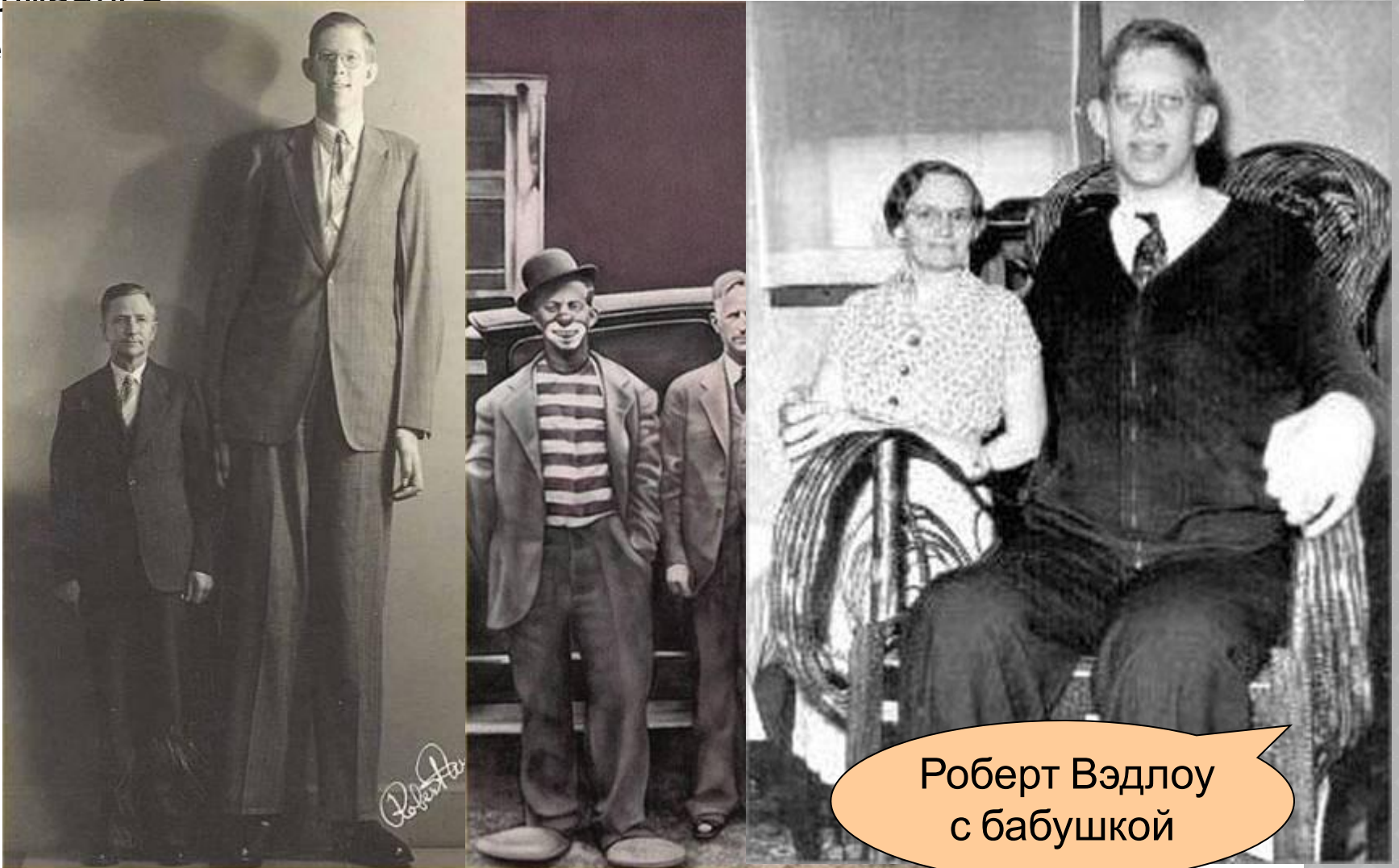
Збільшення носу, губ, шиї

Виступає вперед нижня
щелепа

КИСТИ РУК ПРИ АКРОМЕГАЛИИ ПАЛЬЦЫ В ФОРМЕ СОСИСОК



Рост Роберта Вэдлоу составлял 2м74см. Это заболевание и привело к быстрой кончине, т.к. кровь плохо циркулировала по его телу и в последние годы жизни он вынужден был пользоваться костылями. Молодой человек отличался ве



Роберт Вэдлоу
с бабушкой

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АКРОМЕГАЛИИ

Стадии развития

Проакромегалическая – ранние признаки, которые трудно диагностировать

Гипертрофическая – гипертрофия и гиперфункция органов и тканей

Опухлевая – признаки роста опухоли: повышение внутричерепного давления, очные и неврологические нарушения

Кахектическая – исход заболевания

степень активности

Активная фаза – прогрессирующее течение

Стабильная – медленное развитие симптомов

Диагностика

Лабораторная диагностика. Основные биохимические параметры для диагностики акромегалии включают определение СТГ и ИРФ-1 натощак или в любое время в течение дня. Оба исследования должны иметь высокую чувствительность (для СТГ — не менее 0,5 мкг/л).

СТГ. Однократное определение уровня СТГ часто не обладает диагностической ценностью, ввиду эпизодической секреции СТГ, короткого периода его полужизни и перекрестных концентраций СТГ у больных акромегалией и здоровых людей. Если уровень СТГ в течение дня в любое время менее чем 0,4 мкг/л и уровень ИРФ-1 в пределах нормы для возраста и пола пациента, то диагноз акромегалии у пациента исключается. Уровень СТГ < 0,4 мкг/л в одной из проб крови, забранных у пациента через каждый час в течение 5–6 ч, также может исключать акромегалию. При СТГ < 0,4 мкг/л диагноз акромегалии не может быть снят, что требует дальнейшего обследования.

Поскольку секреция СТГ у здоровых людей подавляется глюкозой, а у больных акромегалией — нет, проведение теста с глюкозой помогает в диагностике избыточной секреции СТГ. До приема внутрь 75 г глюкозы двукратно через 15-минутные интервалы забирается кровь для определения исходного уровня СТГ, а затем забор крови осуществляется через 30, 60, 90 и 120 мин в ходе глюкозотолерантного теста (ГТТ). В ходе этого теста уровень СТГ должен снижаться до 1 мкг/л или менее, для того чтобы акромегалия была исключена.

При оценке концентрации в крови ИРФ-1 следует учитывать следующие особенности: при катаболических стрессах (голодании, тяжелом заболевании или травме, сепсисе) из-за периферической резистентности к СТГ уровень ИРФ-1 может быть достаточно низким, несмотря на нормальный или повышенный уровень СТГ в крови. Гонадотропины, ТТГ, АКТГ или паратгормон не имеют прямого влияния на уровень ИРФ-1, но могут стимулировать продукцию ИРФ-1 непосредственно в тканях-мишенях.

ИРФ-1. Поскольку продукция ИРФ-1 в печени и, следовательно, его концентрация в крови зависят от уровня СТГ, определение ИРФ-1 в крови используется как главный маркер, характеризующий секреторную функцию соматотрофов. Концентрация ИРФ-1 в сыворотке крови напрямую коррелирует с содержанием СТГ в крови. У пациентов с акромегалией уровень ИРФ-1, как правило, повышен. Циркадный ритм ИРФ-1 незначительный, в связи с этим забор крови можно проводить практически в любое время суток. Поскольку ИРФ-1 является стабильным белком, сыворотка крови пациента, хранимая при комнатной температуре, остается пригодной для определения ИРФ-1 в течение недели.

К факторам, снижающим уровень ИРФ-1, относятся голодание/мальабсорбция, нарушение функции печени, гипотиреоз, тяжелая травма (операция), высокие дозы эстрогенов, гормон роста, пролактин. Увеличивают уровень ИРФ-1 инсулин, гормоны щитовидной железы, глюкокортикоиды, андрогены, низкие дозы эстрогенов.

Рентгенография стоп

Значительные изменения при акромегалии претерпевает структура мягких тканей стопы, что проявляется утолщением соединительно-тканых перегородок и расширением жировых прослоек. В связи с этим важным дополнительным методом в диагностике акромегалии является величина толщины мягких тканей стопы (ТМТС), коррелирующая с уровнем СТГ крови.

Нормальные показатели ТМТС у женщин — до 20 мм, у мужчин — до 21 мм. В отличие от здоровых лиц данный показатель не зависит от массы тела и возраста больного, отсутствует также его зависимость от длительности заболевания

Визуализирующие исследования. Если на основании данных анамнеза, клинического обследования и биохимических параметров установлен диагноз акромегалии, следует предположить наличие первичных нарушений в гипоталамусе или гипофизе и приступить к выяснению состояния соответствующих областей. С этой целью проводят рентгенологические исследования — рентгенографию черепа (боковая проекция), магнитно-резонансную томографию (МРТ) или компьютерную томографию (КТ) гипоталамо-гипофизарной области. Опухоль гипофиза может быть микроаденомой (<1 см) или макроаденомой (>1 см). В случаях, когда размеры образования не превышают нескольких миллиметров, точность диагностики существенно повышается благодаря применению парамагнитных контрастных средств, что позволяет обнаруживать микроаденомы гипофиза, не визуализируемые с помощью других интраскопических методов.

В случаях отсутствия патологии гипофиза, по данным МРТ, а также при наличии клинических и биохимических признаков, требуются визуализирующие исследования для исключения эктопических опухолей, секретирующих СТГ или ГР-РГ (опухоли бронхов, поджелудочной железы, надпочечников и яичников). С этой целью проводятся КТ грудной клетки и органов средостения, забрюшинного пространства и органов малого таза.

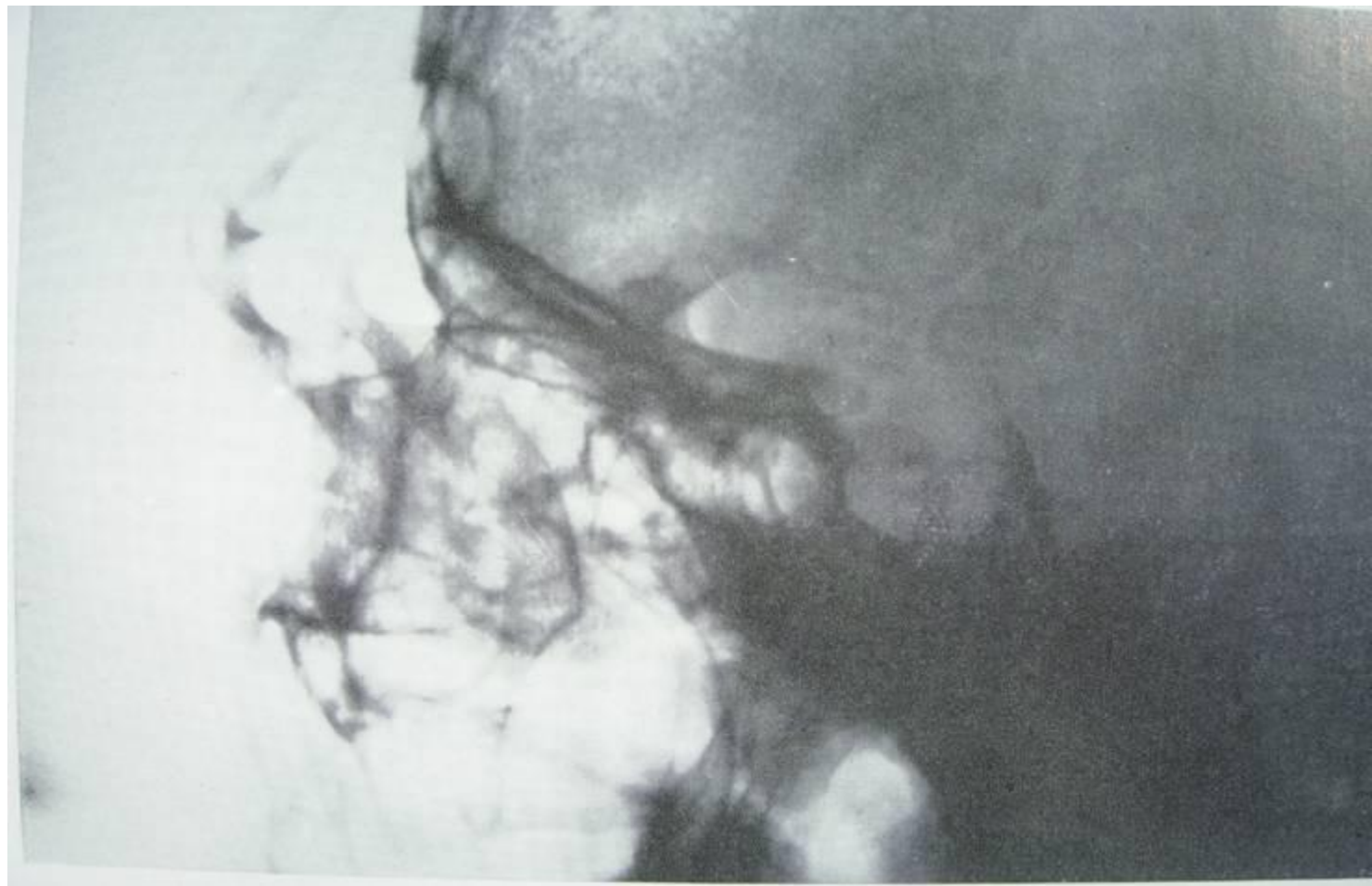
АКРОМЕГАЛИЯ У 61-ЛЕТНЕЙ ЖЕНЩИНЫ РÖ-ГРАММА ЧЕРЕПА



НОРМАЛЬНОЕ ТУРЕЦКОЕ СЕДЛО RÖ-ГРАММА



ТУРЕЦКОЕ СЕДЛО ПРИ АКРОМЕГАЛИИ RÖ-ГРАММА



ЛЕЧЕНИЕ

Имеются три основных метода лечения больных с акромегалией:

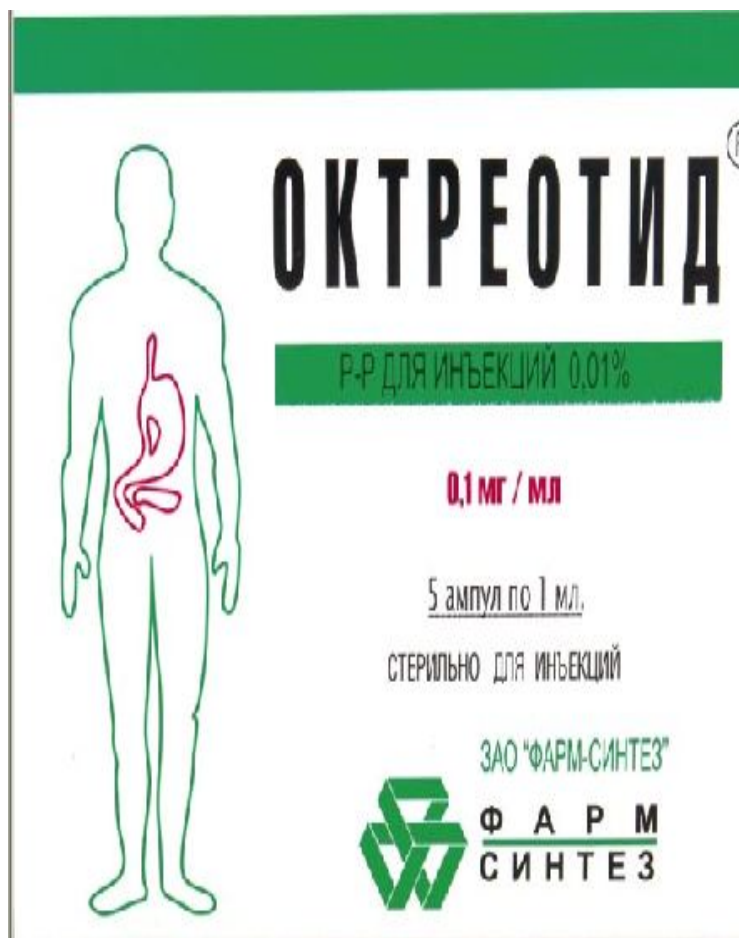
- хирургический,
- лучевая терапия
- медикаментозный

ЛЕЧЕНИЕ

- **Аналоги ССТ.** Аналогн ССТ можно разделить на две группы препаратов:
- 1) короткого действия – сандостатин (октреотид);
- 2) длительного действия – соматулин (ланреотид) и сандостатин ЛАР (октреотид-ЛАР).

Октреотид - синтетический октапептидный аналог соматостатина – для лечения акромегалии.

Ф-Д: $T_{1/2}$ - 100 мин. при в/в и п/к. Действует 12 часов
Р-р для инъекций 0,05-0,5 мг/мл – 1 мл.



ОКТРЕОТИД[®]

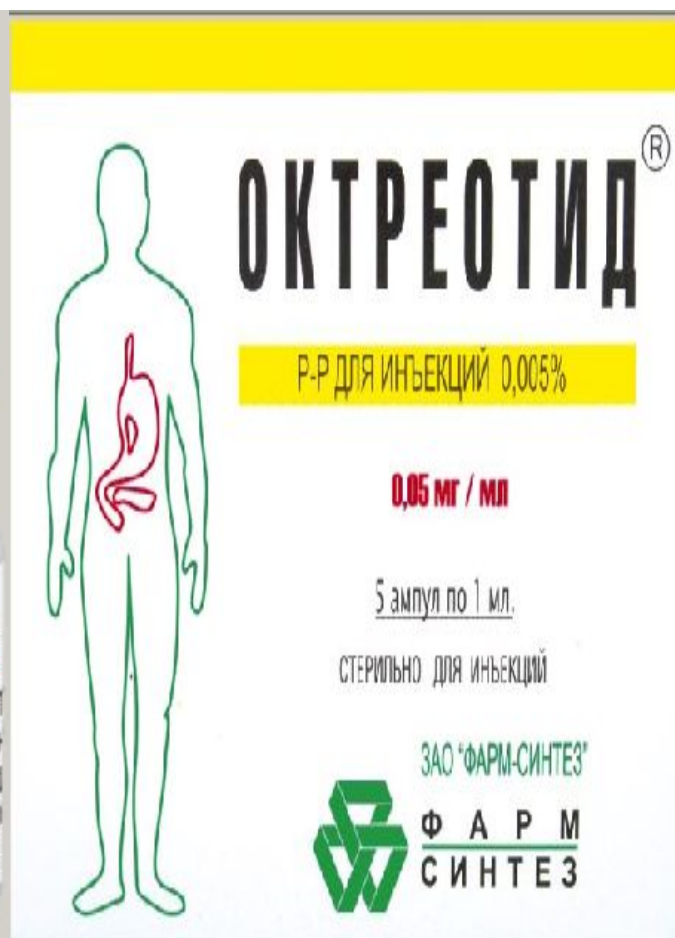
Р-Р для инъекций 0,01%

0,1 мг / мл

5 ампул по 1 мл,
СТЕРИЛЬНО для инъекций

ЗАО "ФАРМ-СИНТЕЗ"
**Ф А Р М
С И Н Т Е З**

Illustration of a human silhouette with the pancreas highlighted in red.



ОКТРЕОТИД[®]

Р-Р для инъекций 0,005%

0,05 мг / мл

5 ампул по 1 мл,
СТЕРИЛЬНО для инъекций

ЗАО "ФАРМ-СИНТЕЗ"
**Ф А Р М
С И Н Т Е З**

Illustration of a human silhouette with the pancreas highlighted in red.



Сандостатин

вводят подкожно 3 раза в день в дозах от 50 до 500 мкг/сут. Многократность инъекций делает этот препарат неудобным для длительного лечения больных акромегалией. Этот факт способствовал синтезу длительно действующей формы октреотида (ОКТ). В депо-препарате (сандостатин ЛАР) ОКТ в виде свободного пептида, инкапсулирован в полимерные микросферы DL-лактид-когликолида, медленно разрушающиеся после внутримышечного введения, способствуя непрерывному выделению активной субстанции в течение длительного периода. Сандостатин ЛАР вводится глубоко внутримышечно. Для больных с акромегалией, у которых подкожное введение сандостатина обеспечивает адекватный контроль над проявлениями заболевания, начальная доза составляет 20 мг 1 раз в 28 дней в течение 3 мес



Лантреотид

Ф-К: действует еще продолжительнее.

$T_{1/2}$ - 2-7 сут. Вводят в/м - 1 раз в 10 - 14 суток.

Показания к применению:

1. Акромегалия (подавляет инкрецию СТГ).
2. ЯБЖ, секретирующие опухоли (подавляет экскреторную активность железистой ткани).
3. Остановка и профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у больных циррозом печени.

Смертность больных с акромегалией, не получавших адекватную терапию:

- около 50% больных умирают до 50 лет;

- около 60% летальности приходится на сердечно-сосудистые осложнения;

- около 25% - на легочно-респираторные;

- около 15% - на злокачественные новообразования, преимущественно желудочно-кишечного тракта;