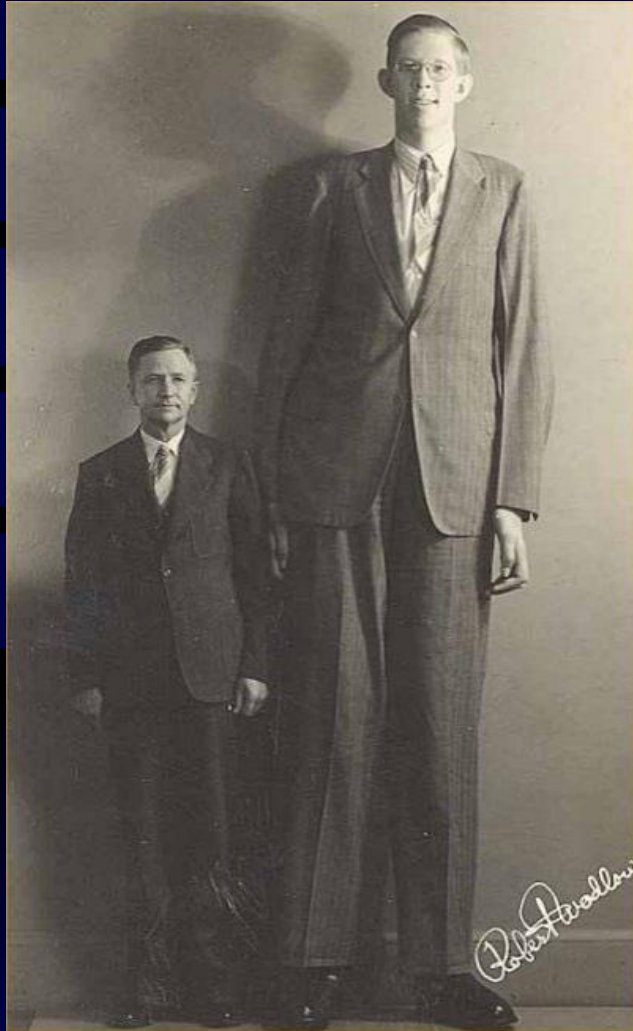


# СИНДРОМ АКРОМЕГАЛИИ

Лекция

# ГИГАНТИЗМ



В 1886г. Пьер Мари впервые описал синдром акромегалии «acron», «megalos».

**Синдром акромегалии** – тяжелое эндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией ГР (СТГ) у лиц с законченным физиологическим ростом и характеризуется диспропорциональным периостальным ростом костей, хрящей, мягких тканей, внутренних органов, а также нарушением функции других периферических эндокринных желез и различных видов обмена веществ.

**ГИГАНТИЗМ** – нейроэндокринное заболевание, вызванное хронической гиперпродукцией ГР (СТГ) и возникающее, у детей, подростков с **не**завершенным физиологическим ростом, характеризующееся пропорциональным ростом костей спины в длину, приводящее к значительному увеличению роста у детей.

# Эффекты СТГ

- Стимулирует хондрогенез и минерализацию костной ткани;
- Стимулирует рост тканей и органов;
- Увеличивает мышечный анаболизм;
- Увеличивает гликогенолиз и глюконеогенез;
- Проявляет контринсулярную активность;
- Увеличивает мобилизацию свободных жирных кислот;
- Увеличивает абсорбцию кальция и фосфатов в желудочно-кишечном тракте;
- Увеличивает реабсорбцию фосфатов в почках;
- Уменьшает выделение калия и натрия.
- **Регулирует обмена белков** и процессов, связанных с ростом и развитием организма.

## Под влиянием СТГ:

- Усиливается синтез белка в костях, хрящах, мышцах, печени и других внутренних органах;
- Увеличивается общее количество РНК, синтеза ДНК и общее число клеток;
- Повышается синтез орнитиндекарбоксилазы, контролирующей синтез полиаминов и ДНК-зависимой ГНК-полимеразы;
- Ускоряется транспорт аминокислот внутрь клетки через клеточную мембрану;
- Уменьшается катаболизм белка, проявляющийся снижением уровня остаточного азота и мочевины в организме, положительном азотистым балансом.

# Эффекты СТГ (продолжение)

- **Рост кости в длину**, увеличивается ширина и толщина костей, поддержание минеральной плотности кости, усиление остеобразования через активацию остеобластов.

Увеличивает превращение транспортной формы витамина Д в его активный метаболит - кальцитриол, вследствие чего увеличивается абсорбция **кальция и фосфатов** в кишечнике. Также СТГ увеличивает реабсорбцию фосфатов в почках.

- **На жировой обмен** СТГ оказывает преходящее (в течение 30-40 мин) инсулиноподобное действие, что проявляется усилением процессов липогенеза. Однако в дальнейшем усиливаются процессы липолиза с повышением мобилизации жира из депо, что приводит к повышению в плазме крови свободных жирных кислот.
- **На углеводный обмен** СТГ оказывает кратковременное (в течение 30-40 мин) инсулиноподобное действие - повышаются поглощение и утилизация глюкозы жировыми клетками, что приводит к незначительному снижению содержания глюкозы в крови. СТГ стимулирует  $\alpha$ -клетки поджелудочной железы, секретирующие глюкагон, и повышает активность ферментов, разрушающих инсулин. Компенсация диабетогенного действия СТГ осуществляется за счет повышения секреции инсулина, что сопровождается гиперинсулинемией, которая при истощении резервных возможностей  $\alpha$ -клеток поджелудочной железы может сменяться гипоинсулинемией, абсолютной инсулиновой недостаточностью и развитием сахарного диабета.
- СТГ стимулирует реабсорбцию солей в тубулярном аппарате почек (антинатриуретический эффект), активность плазменного ренина (активация ренин-ангиотензиновой системы), принимая участие, таким образом, в регуляции **водно-солевого обмена** в организме.
- СТГ увеличивает уровень **эндорфинов** в мозге, оказывая тем самым активирующее влияние на ЦНС.
- СТГ оказывает также влияние на функцию **иммунной системы**, способствуя гипертрофии и гиперплазии лимфоидной ткани и стимулируя иммуногенез. Влияние на иммунные процессы осуществляются чаще всего опосредованно через тимус.

# Эпидемиология

- Частота: 50 - 70 случаев на 1 млн. населения. Ежегодно регистрируются 3 - 4 новых случаев.
- чаще встречается в 20-40 лет, может быть в возрасте более 50 лет.
- Акромегалия имеет большой социальный аспект, так как характеризуется прогрессирующей инвалидностью. Половина не леченных больных умирает до 50 лет.
- *Основные причины летальности* - осложнения акромегалии (СС заболевания, СД и его осложнения, заболевания ОД, онкопатология). Своевременная диагностика и лечение позволяют сократить летальность в 2 – 5 раз.

# Эпидемиология

Заболевание редкое - 1-2 случая на 1 млн жителей в год

У женщин встречается в 3-8 раз чаще, чем у мужчин

СИК встречается чаще, чем БИК.

В большинстве случаев БИК – спорадическое заболевание. У единичных больных при БИК был выявлен аутодоминантный или ауторецессивный ген наследования.

В анамнезе (как предрасполагающие факторы) могут быть ЧМТ, воспалительные заболевания с поражением гипоталамуса, тяжелые стрессовые ситуации.

Заболевание развивается в период полового созревания, после родов и абортов, что может быть объяснено ранимостью гипоталамических структур и др. ЦНС в эти периоды активности. Однако у большинства больных причину развития БИК и СИК установить не удастся.

## Этиология

1. В 99% - опухоль (аденома) гипофиза, в 99% - соматотропинома).
2. СТГ – секретирующая опухоль внегипофизарной локализации (глотка, яичниках, средостения (меньше 2%).
3. Вследствие увеличения секреции соматолиберина, приводящее к гиперплазии соматотрофов, с последующим формированием аденомы гипофиза (опухоли гипоталламуса, мелкоклеточный рак, опухоль ЖКТ) - меньше 3%.



# Патогенез

*Продуцируемый в избытке СТГ стимулирует повышенную секрецию ростовых факторов (соматомединов), в основном ИРФ–1 (Соматолиберин С) вырабатываемый в печени, а также локальную продукцию ростовых факторов в различных тканях. Под воздействием ростовых факторов в мягких тканях происходит отложение мукополисахаридов (ГАГ, гиалуроновой кислоты, хондроитин – сульфата). Это приводит к повышению продукции коллагена, пролиферации хрящей, и в конечном итоге, приводит к росту и утолщению мягких тканей, хрящей и костей, что объясняет появление клинических симптомов заболевания.*

## Клиника

Акромегалия богата различными симптомами. Практически нет такого органа или системы, которая не страдала бы при этом заболевании. Потому часто акромегалия манифестирует с клинических масок, которые затрудняют постановку диагноза.

**Яркие клинические проявления:** изменение внешности в виде укрупнения носа, губ, языка, утолщение кожи, надбровных дуг, диастемы, прогнатизма, нарушение прикуса, увеличение в размере костей стоп, кистей.



**Рис. 1.** Изменение лица при акромегалии: увеличены нос, скулы, губы, нижняя челюсть.



**Рис. 2.** Изменение кисти и стопы при акромегалии; справа кисть и стопа здорового человека того же возраста (для сравнения).

# Особенности анамнеза заболевания при акромегалии

## Появление первых признаков:

- У 50 % больных на фоне полного здоровья
- У 18% связь с черепно-мозговой травмой
- У 6% связь с повторными абортами и родами

## Изменение внешности:

- У 78 % больных остается незамеченным самими пациентами и их родственниками

# Клинические маски акромегалии:

**1. Цефалгический синдром** – изнуряющая, постоянная головная боль (может быть обусловлена сдавлением опухолью окружающих тканей) - (60 - 80%).

**2. Дерматологический синдром** – повышенная активность потовых -сальных желез (увеличение потливости, жирная себорея, неприятный запах тела).

**3. Неврологический синдром** - симптом паретального - сдавление срединного нерва в области запястья изменением мягких тканей (парестезии, снижение периферических рефлексов). Сдавление ветвей Ч III, IV, V, VI пар могут проявляться болями по ходу нерва, снижением рефлексов.

**4.Остеоартропатии** - (боли в суставах, позвоночнике, радикулярные боли, патологический кифоз) - избыточная секреция коллагена внутри сухожилий вызывает дополнительную дестабилизацию суставов. Стимуляция остеобластов ведет к дегенеративным изменениям в околоуставных областях (различные R – изменения).

**5. маска** - (нарушение функции половых желез (олиго-, аменорея – 30 – 80%), гирсутизм, лакторея. У мужчин снижение либидо, потенции (приблизительно у 40%).

**6. Офтальмологическая маска** – нарушения зрения (снижение остроты, ограничение полей зрения, до полной слепоты). Вследствии больших аденом гипофиза, сдавливающих перекрест зрительных нервов.

**7. Сердечно- сосудистая маска** – а) Артериальная гипертензия (в 3-4 раза чаще, чем в популяции, обусловленная увеличением общего периферического сопротивления, вследствие пролиферации интимы и мышечной стенки артериол;

МО крови и гиперволии;

Гиперреактивность СНС.

б) **Кардиальная маска** – гипертрофия миокарда и СН (как проявление спланхмегалии) вследствие нарушения белкового обмена, с развитием кардиомиопатии и СН. Проявлением нарушений ритма и проводимости.

**8. Пульмонологическая маска** – частое апноэ.

**9. Онкомаска** – увеличение новообразований у больных акромегалией. В 2 раза и раз выше, чем в популяции (рак толстой кишки, аденоматозные кишечные полипы вследствие избытка ИФР –1 и специфического проонкогена).

# *Клинические маски акромегалии*

## I. Кожа

- Akantosis nigricans
- Грубые кожные складки
- Акне , себорея
- Гирсутизм
- Профузная потливость
- Гидраденит
- Бородавки
- Неприятный запах тела



# *Клинические маски акромегалии*

## **II. Центральная и периферическая нервная система (45-67%)**

- Цефалгия (60-80%)
- Сужение полей зрения
- Парез черепно-мозговых нервов
- Синдром карпального канала
- Проксимальная миопатия
- Радикулопатия

# *Клинические маски акромегалии*

## III. Костная система

- Диастема
- Прогнатизм
- Фронтальный гиперостоз
- Заболевания височно-нижнечелюстного сустава
- Остеоартриты
- Дорзальный кифоз





# *Клинические маски акромегалии*

## **IV. Сердечно-сосудистая система**

- Артериальная гипертензия
- Кардиомиопатия (гипертрофия левого желудочка, нарушения сердечного ритма: AV – блокада, блокада ветвей и др.) – 32-66%
- ИБС
- Нарушения мозгового кровообращения

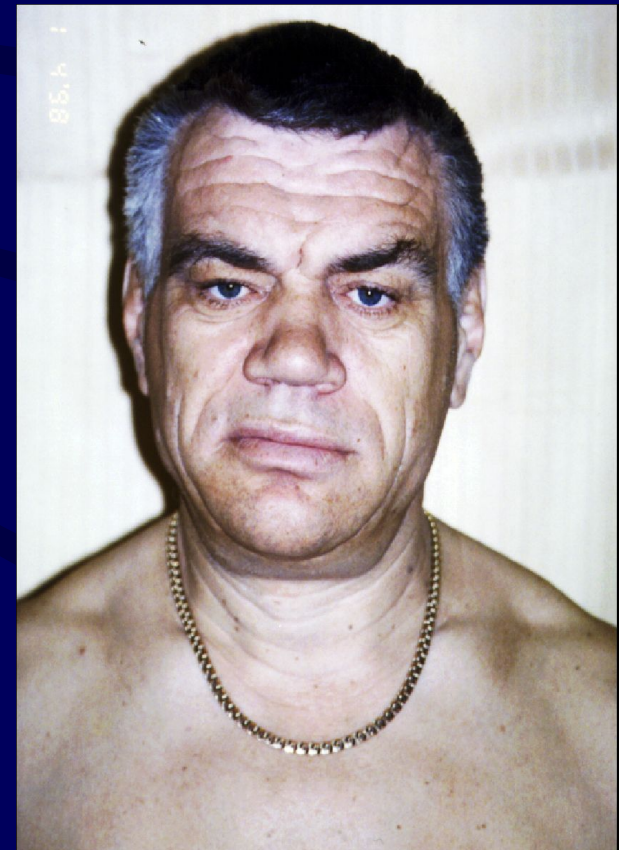
# *Клинические маски акромегалии*

## **V. Система органов дыхания (45-60%)**

- Изменение голоса
- Ночные апноэ, храп во сне
- Рестриктивные заболевания

## **VI. Онкологические заболевания**

- Аденоматозные полипы
- Рак толстой кишки



# *Клинические маски акромегалии*

## **VII. Эндокринная система и метаболические нарушения**

- Нарушения менструального цикла
- Снижение либидо и потенции
- Лакторея с/без гиперпролактинемии
- Узлы щитовидной железы с /без нарушения функции
- Гипертриглицеридемия
- Нарушение УВО (54%), СД (до 25%)
- Гиперкальциурия
- Холелитиаз

# *Клинические маски акромегалии*

## **VIII. Другие внутренние органы (37-45%)**

- Гепатомегалия
- Спленомегалия
- Нефромегалия
- Фибромиома матки
- Гиперплазия простаты

**!** *Сочетание  
увеличения печени,  
почек и селезенки  
является показанием  
для исключения  
акромегалии*

## Метаболические нарушения

- Нарушения УВО (у 54%), СД (до 25%), резистентный к инсулинотерапии, вследствие нарушения центральной регуляции инсулина и глюкагона, нарушения белкового транспорта глюкозы, нарушение образования активных форм инсулина.
- Нарушение липидного обмена (в 100%) (10 X., ТГЦ, НЭЖК, кетоновых тел).
- Нарушение минерального обмена (в P ++ - Ca ++ обмене).

# Нарушение периферических эндокринных желез

(ЩЖ, гонад) вследствие избытка СТГ, который изменяет синтез гонадо-, тирео-, кортикотрофов других отделов гипофиза.

# Диагностика

Диагностические методы:

- Клинические;
- Лабораторные;
- Инструментальные.

## Лабораторные исследования:

- Исследование базального уровня СТГ;
- Определение уровня пролактина;
- ОГТГ с определением СТГ через 30 минут в течение 2-х часов;
- Определение ИФР –1 (Соматомедин С).

## Инструментальные исследования:

- Рентгенография черепа в боковой проекции (признаки аденомы);
- КТ/ МРТ головного мозга.

## **Акромегалия подтверждается:**

- Базальный уровень СТГ ниже 0,4 нг/мл.
- Увеличение ИФР –1.
- Минимальный уровень СТГ на фоне ОГТГ больше 1 нг/мл (2,7 МГ/мл).

## ***Критерии исключения акромегалии:***

- Случайный уровень СТГ ниже 0,4 нг/мл.
- Нормальный уровень ИФР –1.
- Минимальный уровень СТГ на фоне ОГТГ меньше 1 нг/мл.
- Средний интегрированный уровень за сутки меньше 2,5 нг/мл.



# Лечение

*Цель лечения:*

- *устранить симптомы акромегалии;*
- *нормализовать секрецию СТГ и ИФР –1;*
- *ликвидация источника избытка СТГ.*
- ***Хирургический*** (основной метод лечения):
  - *Транскраниально,*
  - *Транссфеноидальная аденомэктомия.*

*Показания:* *хиазмальный симптом со сдавлением зрительного перекреста.*

- ***Лучевая терапия*** (третий по частоте):
  - *Дистанционная гамма терапия курсом;*
  - *Протоноterapia – области гипофиза;*
  - *Гамма - нож (радиохирургия).*

# Лечение (продолжение)

## Медикаментозная терапия

### Аналоги соматостатина:

- Сондастотин-лар
- Октреотид
- Соматулин

### Агонисты дофамина:

- Бромкриптин и его аналоги (Абертин),
  - Квинаголид (Норпролак).

### **Показания:**

- Неэффективность хирургии, лучевой терапии.
- Противопоказания к оперативной / лучевой терапии.
- Отказ больного от оперативной / лучевой терапии.
- Предоперационная подготовка.
- Как дополнительная терапия к хирургической / лучевой терапии.

Проводится длительно, пожизненно.

Пегвисомант – коррекция метаболических нарушений (снижение ИР, восстановление липидного обмена, костное моделирование).

# СТГ ДЕФИЦИТ У ВЗРОСЛЫХ

*Соматотропная недостаточность  
(СТГ дефицит) –  
симптомокомплекс физического и  
психического состояния больных, в  
основе патогенеза которого лежит  
недостаточность СТГ.*

*Эпидемиология:*

*Встречается 10 : 1 млн. в год;  
от пола не зависит.*

# Этиология

1. Генетические формы (гипофизарный нанизм);
2. Врожденные дефициты развития ГГ системы, гидроцефалия.
3. Опухоли и метастазы в области гипофиза и гипоталамуса
4. Опухоли других областей мозга (астроцитомы, эпиндимома, глиома, медуллобластома, назофарингеальные опухоли)
5. Лечение злокачественных образований вне черепа: (лейкозы, лимфомы, солидные опухоли)
6. Хирургические (лучевое повреждение ГГ области);
7. Инфекции (энцефалит, менингит), гранулематоз (туберкулез, саркоидоз), гистиоцитоз, гидроцефалия, сосудистые поражения: инсульты, инфаркты (ишемические и геморрагические), синдром Шихана, шоковый синдром, аневризмы, серповидноклеточная анемия, талассемия.
8. ЧМТ.

# Факторы, влияющие на уровень ИФР-1 и ИРФСБ-3

## • Снижающие:

- Голодание/мальабсорбция
- Нарушение функции печени
- Гипотиреоз
- Тяжелая травма (операция)
- Высокие дозы эстрогенов

## • Увеличивающие:

- Гормон роста
- Прولاктин
- Инсулин
- Гормоны щитовидной железы
- Глюкокортикоиды
- Андрогены
- Низкие дозы эстрогенов
- Нарушение функции почек (только ИРФСБ-3)

# Патогенез

*Доказано, что секреция СТГ является наиболее «ранимой» функцией гипофиза и нарушается первой, вследствие указанных патологических вмешательств, а затем выпадает секреция ЛГ, ФСГ, ТТГ, АКТГ.*

# Клиника

- Симптомокомплекс патологических изменений, характерных для СТГН у взрослых.
- Изменения пропорциональности телосложения за счет отложения жира на животе, уменьшения общей массы тела-висцеральное ожирение.
- Снижение минеральной плотности кости.
- Нарушение сократительной функции сердца.
- Увеличение уровня холестерина.
- Уменьшение мышечной силы и выносливости.
- Снижение уровня основного обмена.
- Снижение функции почек (гломерулярной фильтрации и почечного кровотока).
- Утончение и сухость кожных покровов.
- Уменьшение потоотделения.
- Нарушение сна.
- Психологические нарушения (эмоциональная лабильность, увеличение утомляемости, нарушение памяти, внимания, депрессии, сексуальные проблемы).

# Диагностика

- 1. СТГ снижен (однократное определение малоинформативно).
- Проба с инсулином: инсулин вводят внутривенно 0,1 ед/кг с определением глюкозы и СТГ через 30 минут в течение 2-х часов.
- Диагноз положительный:
  - 1. СТГ не более 5 нг/мл.
  - 2. Гипогликемия (глюкоза крови меньше 2 ммоль/л)



## Лечение:

1. Пожизненная заместительная терапия гормоном роста и дополнительное лечение другими гормонами при выпадении их функций (0,05 мг/кг – 3 раза/неделю (Генотропин, Хуматропин).
2. Комплексная общеукрепляющая терапия, включая полноценное питание с животными белками, овощами, фруктами, витаминами, Са ++, Р ++.
3. Социальная адаптация в виде адекватного труда, учебы в соответствии с их физическим развитием, полноценный отдых.

## Прогноз:

- 1) зависит от характера и течения заболевания (изолированное выпадение СТГ/ сочетание с пангипопитуитаризмом);
- 2) от адекватности лечения.

Трудоспособность снижена.

