

Болезни гипофиза: МСЭ и реабилитация

СПБИУВЭК

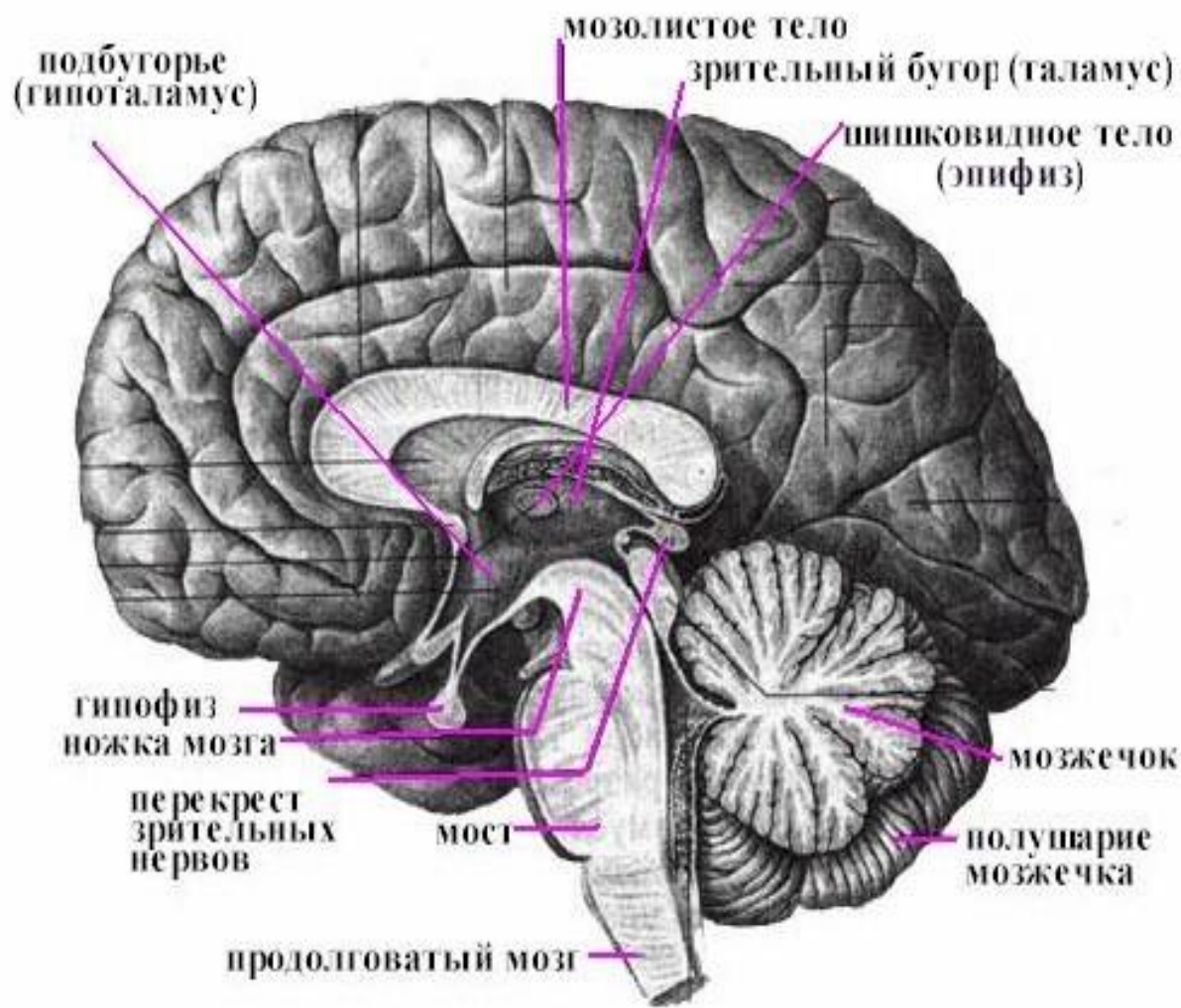
Кафедра терапии, медико-
социальной экспертизы и
реабилитации №1

Доцент Т.Ю.Ямщикова

2020 г.

Гипоталамус

- Hypothalamus - **подбугорье**
- отдел головного мозга,
расположенный ниже ***таламуса***
(«зрительных бугров»)
- является центром регуляции
эндокринных функций



Гипоталамус

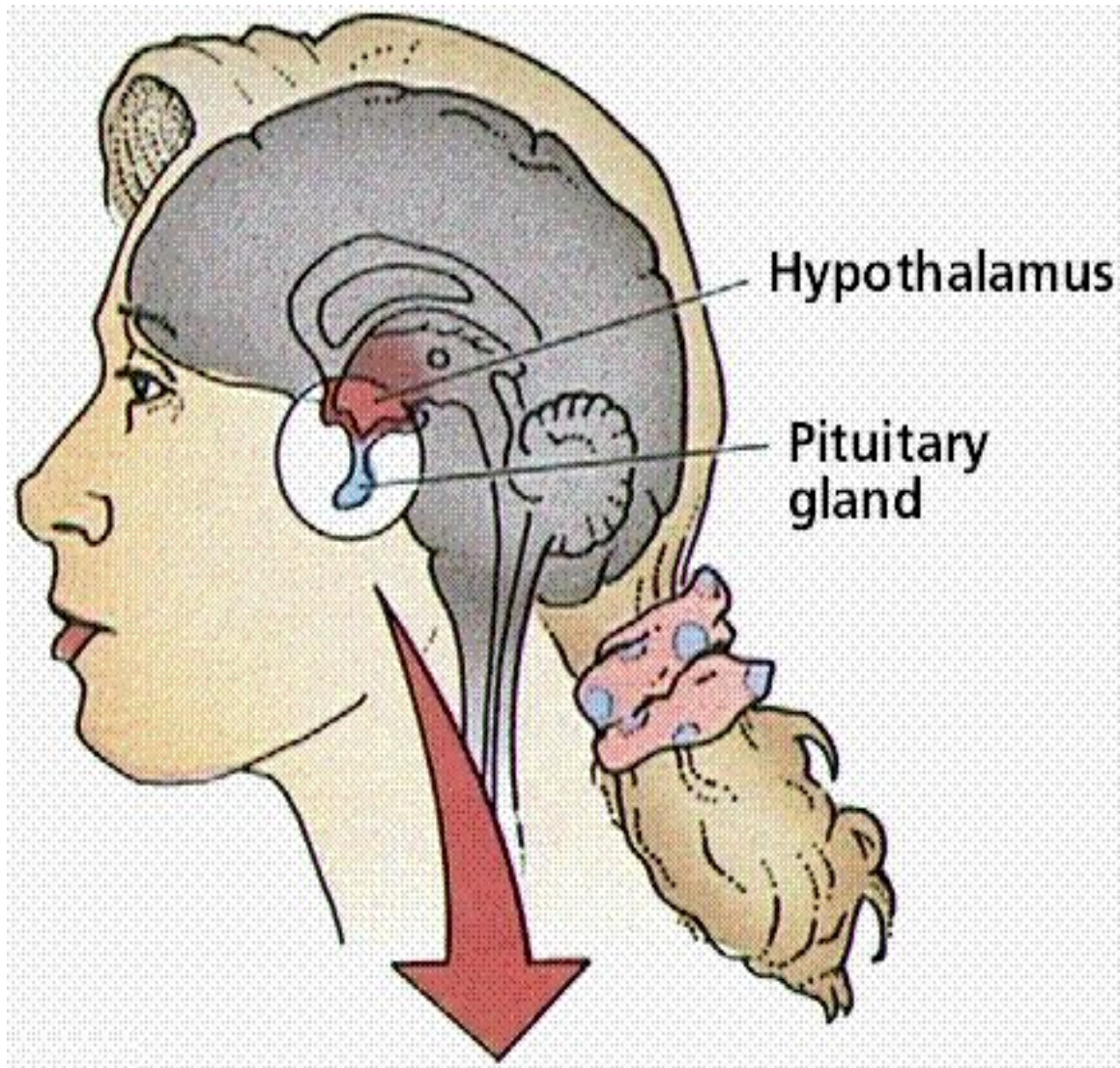
Расположены центры

- жажды, голода
- регулирующие эмоции и поведение человека; сон и бодрствование, температуру тела и т.д.

Из гипоталамуса выделены обладающие морфиноподобным действием энкефалины и эндорфины, влияющие на поведение (оборонительные, пищевые, половые реакции) и вегетативные процессы, обеспечивающие выживание человека

Гипоталамус -гипофиз

- единый функциональный комплекс
- *гипоталамус* выполняет регулирующую, *гипофиз* — подчиненную, воспринимающую функцию
- В отношении других желёз внутренней секреции гипофизу принадлежит управляющая роль



Гипоталамус

В гипоталамусе вырабатываются

- нейрогормоны
вазопрессиннейрогормоны
вазопрессин и ОКСИТОЦИН
- рилизинг- гормоны

Рилизинг-гормоны (гипоталамические гормоны)

- англ. *release* — освобождать
- стимулируют (**либерины**) или угнетают (**статины**) выделение гормонов гипофизом

Рилизинг-гормоны

(гипоталамические нейрогормоны)

- **Семь либеринов**: *кортиколиберин* → АКТГ; *тиролиберин (тиреолиберин)* → тиреотропин; *люлиберин* → лютеинизирующий гормон; *фоллиберин* → фолликулостимулирующий гормон; *соматолиберин* → соматотропин; *пролактолиберин* → пролактин; *меланолиберин* → меланоцитостимулирующий гормон
- **Три статина**: **пролактостатин** → пролактин; **меланостатин** → меланоцитостимулирующий гормон; **соматостатин** → соматотропин

Гипо́физ

- [лат.](#) *hypophysis* — отросток
- синонимы: glandula pituitaris-
питуита́рная железа́
- **ни́жний мозго́вой прида́ток,**
- расположен на нижней поверхности головного мозга в костном кармане, называемом турецким седлом
- Является ведущим органом [эндокринной системы](#) Является ведущим органом эндокринной системы; тесно взаимодействует с [гипоталамусом](#)

Гипофиз

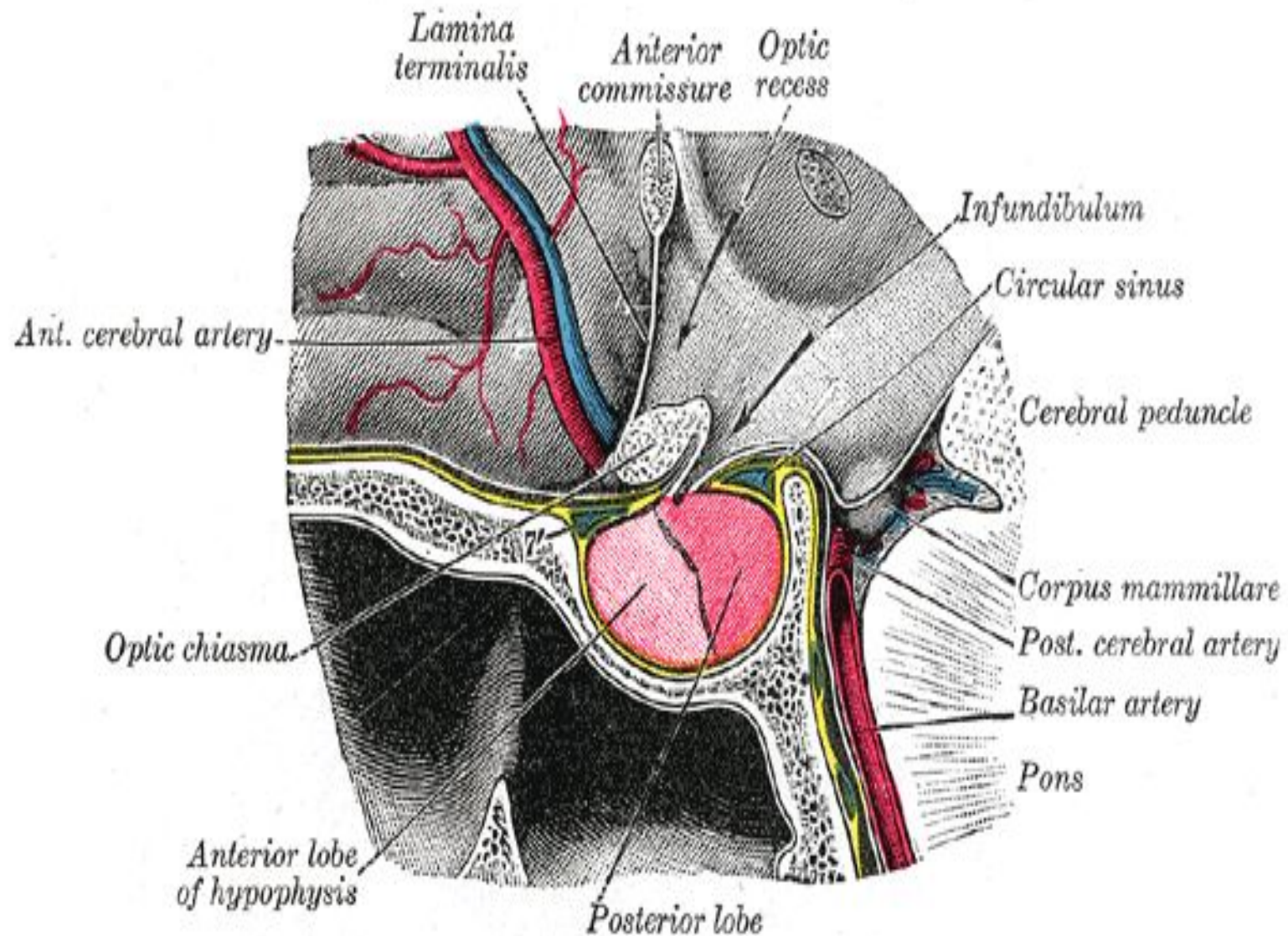
- шаровидная или овальная форма
- красноватой окраски
- связана с головным мозгом
посредством гипофизарной ножки

Размеры гипофиза

- длина 8 — 10 мм
- ширина 12—15 мм
- высота 5 — 6 мм
- масса — 0,35 — 0,65 г

Строение гипофиза

- **2 доли**
- имеют разное строение, функцию и развитие



Строение гипофиза

- **Передняя доля - lobus anterior (adenohypophysis)** - составляет около 75% массы гипофиза
- **Задняя доля - lobus posterior (neurohypophysis)**
- Часть передней доли, расположенная в виде каймы между ней и задней долей, рассматривается как **промежуточная часть, pars intermedia**

Гормоны передней доли гипофиза (аденогипофиза)

- адренокортикотропный (АКТГ), или кортикотропин
- тиреотропный (ТТГ), или тиреотропин
- фолликулостимулирующий (ФСГ), или фоллитропин
- лютеинизирующий (ЛГ), или лютропин
- соматотропный (СТГ) *или* гормон роста *или* соматотропин
- пролактин

Первые 4 гормона регулируют функции периферических желез внутренней секреции

Соматотропин и пролактин воздействуют на ткани-мишени

Гормоны аденогипофиза

Промежуточная доля у человека развита слабо (рудимент)

- Секретирует:
- **МСГ - меланоцитостимулирующий гормон** регулирует пигментный обмен, стимулирует меланиногенез у млекопитающих, увеличивает количество пигментных клеток (меланоцитов) в кожных покровах
- **ЛТГ - липотропный гормон** - активация фермента триацилглицерол-липазы, липолитическое действие на периферическую жировую ткань

Задняя доля - нейрогипофиз

Содержит гормоны

Окситоцин

Антидиуретический гормон (вазопрессин)

- синтезируются в гипоталамусе
- транспортируются по аксонам нейрогипофизарного тракта в заднюю долю гипофиза
- резервируются “про запас” в гипофизе

Гормоны нейрогипофиза (задней доли)

- **Окситоцин** оказывает влияние на гладкую мускулатуру матки, кишечника, желчного и мочевого пузыря, мочеточников, стенки кровеносных сосудов и пр.
- вызывает сокращение миоэпителиальных клеток в молочной железе, стимулируя выделение молока

Гормоны нейрогипофиза (задней доли)

АДГ (или вазопрессин)

2 основные функции:

- 1) антидиуретическое действие - стимуляция реабсорбции воды в дистальном отделе нефрона → увеличение объема циркулирующей жидкости;

при стрессах выброс АДГ резко усиливает обратное всасывание воды в почках, сохраняя тем самым воду в организме, поддерживая объем циркулирующей крови и кровяное давление

- 2) вазопрессорное действие (при кровопотере, болевом шоке) → увеличение выброса АДГ → сужение сосудов = адаптивное значение

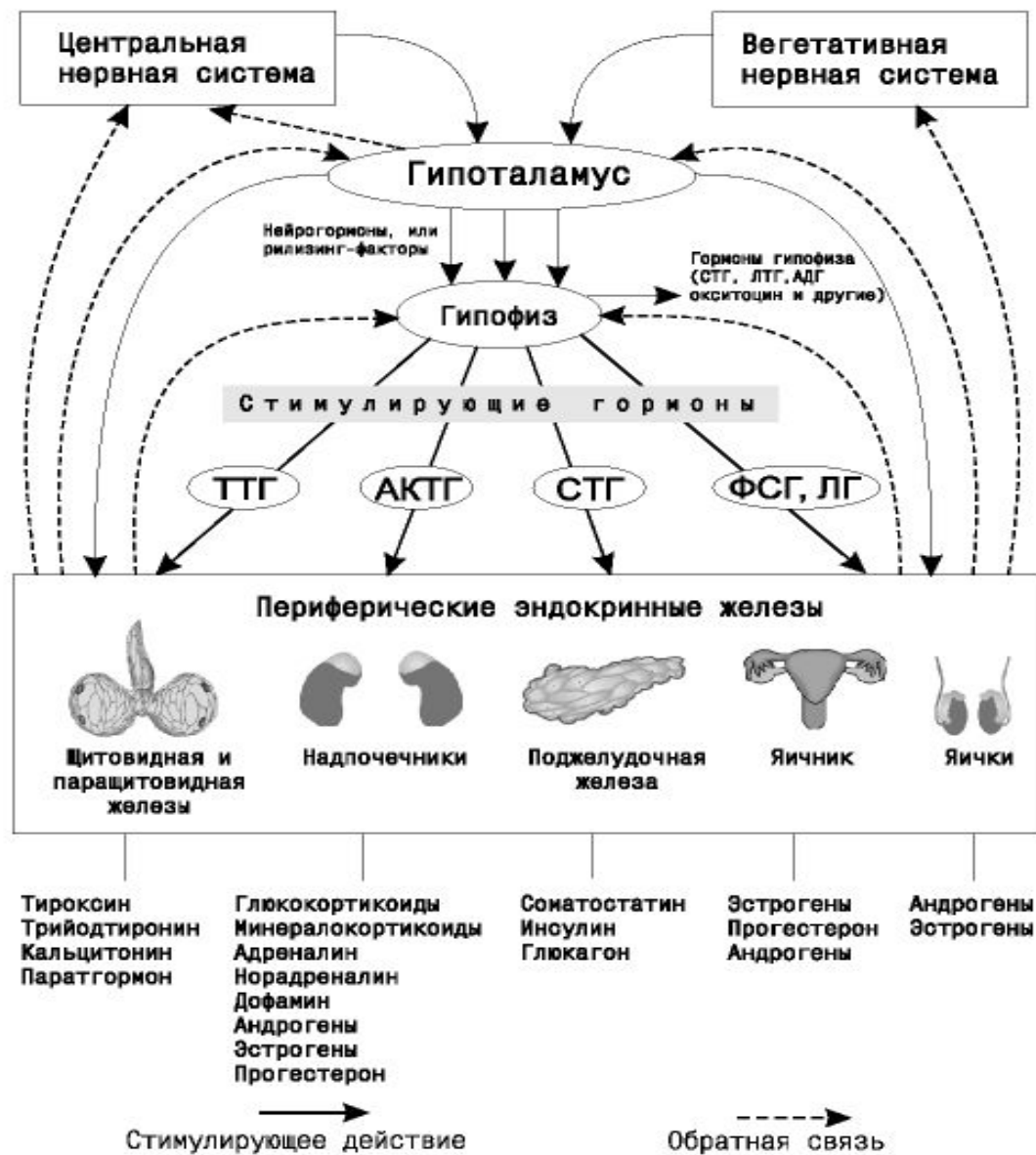
Контроль продукции гормонов в гипофизе

- ***Рилизинг-гормоны***
гипоталамической области
- ***«Обратная» связь***
- ***Взаиморегулирование
гормонального фона***

Контроль продукции гормонов в гипофизе

«Обратная» связь

- С железами-мишенями — щитовидной железой, корой надпочечников, гонадами
- синтез гормонов гипофиза подавляется при увеличении концентрации в крови соответствующих гормонов



Патология гипоталамуса

- Поражения гипоталамуса могут вызывать гипопитуитаризм с повышенной секрецией пролактина
- При повреждении гипоталамуса могут отмечаться нарушения чувства жажды, температурной регуляции, аппетита
- Крупные новообразования в гипоталамусе вызывают нарушения зрительных полей, закупорку III мозгового желудочка и могут проникать в соседнюю мозговую ткань

Патология гипофиза

- Опухоли гипофиза могут приводить как к повышению, так и к снижению продукции его гормонов или механически сдавливать соседние структуры
- Наиболее часто опухоли гипофиза продуцируют пролактин и ГР — два гормона, для которых не существует простых ингибирующих петель обратной связи с органами-мишенями
- Избыток пролактина ведет к галакторее и/или гипогонадизму, избыток ГР — к гигантизму и акромегалии

Патология гипофиза

Большие гипофизарные опухоли

- сдавливают нормальную железистую ткань или ножку гипофиза
- могут вызывать частичный или полный гипопитуитаризм

сопровождаются

- нарушениями зрительных полей вследствие сдавления перекреста зрительных нервов
- другими неврологическими нарушениями из-за инвазии опухоли в кавернозные синусы или мозговые структуры

Гормон	при избытке гормона	при недостаточности гормона
Гормон роста	Акромегалия	Карликовость
АКТГ	Болезнь Иценко - Кушинга	Вторичная гипофункция коры надпочечников
Тиротропин	Гипертиреоз	Вторичный гипотиреоз
Пролактин	Аменорея, бесплодие, галакторея	Отсутствие лактации
Фоллитропин	Преждевременное половое созревание	Вторичная гипофункция половых желез; бесплодие
Лютропин	То же	То же
Липотропин	Истощение	Ожирение
Вазопрессин	–	Несахарный диабет
Окситоцин	–	–

Гормоны аденогипофиза – гормон роста

**соматотропный гормон (соматотропин,
соматропин)**

- белок
- вырабатывается в течение всей жизни
- продукция возрастает в период роста организма
- уменьшается с возрастом

Гормоны аденогипофиза – гормон роста

- секретируется соматотрофами
- доля соматотрофов - примерно 50% всех клеток передней доли гипофиза

Гормоны аденогипофиза – гормон роста

- ГР является тропным фактором в отношении секреции инсулина, облегчая его выброс в ответ на различные секретогены
- у лиц с недостаточностью ГР нарушена секреция инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой

Гормоны аденогипофиза – гормон роста

- стимулирует рост: линейный и внутренних органов
- вызывает увеличение числа и размеров клеток мышц, печени, половых желез, надпочечников и щитовидной железы
- стимулирует синтез коллагена в костях, коже, других органах и тканях организма

Гормоны аденогипофиза – гормон роста

- мощное анаболическое и антикатаболическое действие: усиливает синтез белка и тормозит его распад
- угнетает активность ферментов, разрушающих аминокислоты → положительный азотный баланс → повышение уровня синтеза РНК и ДНК в отдельных тканях

Гормоны аденогипофиза – гормон роста

- усиливает глюконеогенез → увеличивает содержание в печени гликогена
- усиливает липолиз → повышение в крови концентрации свободных жирных кислот, снижение отложения подкожного жира

Гормоны аденогипофиза – гормон роста

- Секреция носит эпизодический и пульсирующий характер: в течение нескольких минут уровень ГР в плазме может измениться в 10 раз
- Один из самых больших пиков сразу после засыпания (поговорка: «Кто не спит, тот не растет»)
- Стимулы секреции (на гипоталамус): боль, холод, тревога, хирургическое вмешательство, физические упражнения, острая гипогликемия или голодание, белковая пища, эстрогены, дофамин, α -адренергические соединения, серотонин, опиатные полипептиды, гормоны кишечника, глюкагон
- положительный (стимулирующий) регулятор секреции – соматолиберин
- отрицательный (тормозящий) регулятор - соматостатин

Акромегалия

- обусловлено избыточной продукцией соматотропного гормона
- у людей с закончившимся физиологическим ростом

NB: темп роста замедляется: у девушек к 16–17 годам, у юношей к 18–19 годам

NB: замедленный рост продолжается до 22–25 лет

Акромегалия

- особая форма **усиленного патологического диспропорционального** роста костей, мягких тканей и внутренних органов
- Чаще всего заболевают между 20 и 40 годами,
но иногда в возрасте старше 50 лет

Гигантизм

- болезнь детского и юношеского возраста
- обусловлено избыточной продукцией соматотропного гормона
- при незавершенном окостенении и сохранении зон роста костей
- характеризуется **пропорциональным усиленным** ростом скелета (выше 200 см для мужчин и 190 см для женщин), мягких тканей и органов

Эндокринология: национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 1112 с. : ил

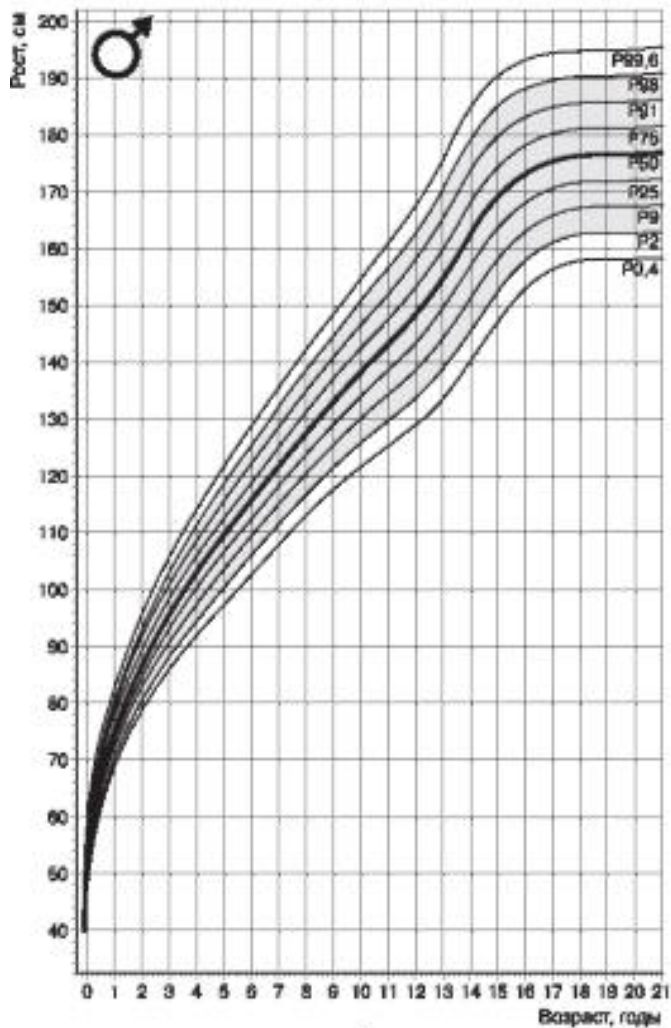
- Если больные *гигантизмом* не получают своевременное и адекватное лечение,
- то после завершения пубертатного периода у них помимо гигантизма развиваются все типичные симптомы акромегалии

Эндокринология: национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 1112 с. : ил

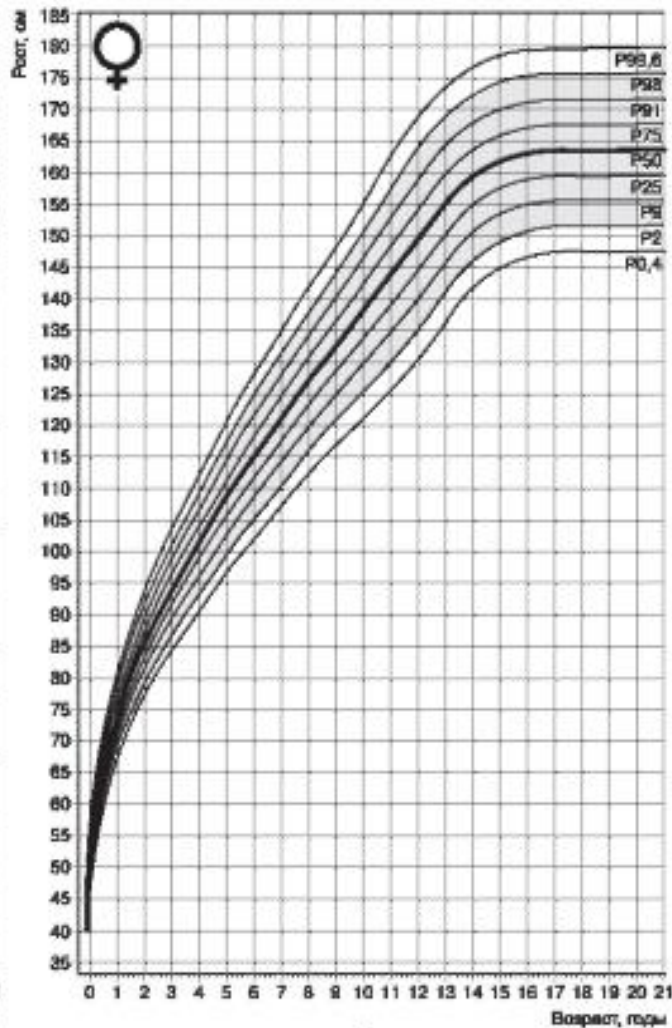
- **Высокорослость** - длина тела выше 97-го перцентиля для данного возраста и пола
- Дети с ростом между 90-м и 97-м перцентилями должны находиться под динамическим наблюдением врачей
- Исключить патологические причины **высокорослости**

Перцентильные ростовые кривые

А - мальчики; Б - девочки



А



Б

Эндокринология: национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 1112 с. : ил

Высокорослость конституциональная (идиопатическая)

- высокий рост родителей и сибсов
- высокий окончательный рост
- отсутствие стигм дисэмбриогенеза
- нормальное интеллектуальное развитие
- пропорциональное телосложение
- своевременное половое развитие
- нормальные показатели гормона роста и ИФР-1, уровень гормона роста на фоне перорального глюкозотолерантного теста менее 1 нг/мл

Эндокринология: национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 1112 с. : ил

Гипофизарный гигантизм

- вызван соматотропиномой гипофиза
- характерны грубые черты лица
- повышенная потливость
- повышение уровня гормона роста и ИФР-1, уровень гормона роста на фоне перорального глюкозотолерантного теста - более 1 нг/мл
- МРТ или КТ-признаки аденомы гипофиза



Акромегалия

- Термин впервые предложен французским невропатологом Р.Мариэ в 1886 году
- «акрос» — конечность и «мегас» — большой
- отражает наиболее яркое клиническое проявление — характерные изменения внешности

Акромегалия

- В 1887г. польский физиолог О. Minkowski – причинно-следственная связь между акромегалией и увеличением гипофиза
- В 1892 году R.Massalongo: акромегалия является следствием гиперфункции гипофиза, доказал единую природу акромегалии и гигантизма
- В 1944 году С.Li и Н.Evans выделили гормон роста (ГР, СТГ) из бычьего гипофиза

Акромегалия

- В 1964 году J.Hurdy разработал технику трансназального-транссфеноидального удаления аденом гипофиза.
- В 1973 году - выделен соматостатин
- В 1987 году соматостатин введен в клиническую практику для лечения акромегалии (через **100 лет** после описания болезни)

Эндокринология: национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 1112

с. : ил

Акромегалия

- истинную распространенность болезни установить сложно
- симптомы заболевания развиваются медленно и на начальных этапах не имеют яркой клинической окраски
- с момента возникновения болезни до формирования четких клинических признаков проходит от 5 до 15 лет
- встречается с частотой 30 случаев на 1 млн жителей России

Эндокринология: национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 1112 с. : ил

Причина акромегалии:

- 95% случаев - доброкачественная СТГ-секретирующая аденома гипофиза (соматотропинома)
- 25-45% случаев - смешанные аденомы гипофиза, продуцируют СТГ, пролактин, ТТГ, АКТГ, ЛГ, ФСГ, α -субъединицу

Эндокринология: национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 1112 с. : ил

Редкие случаи (менее 5%) - ***эктопическая*** опухоль, продуцирует либо СТГ, либо соматолиберин

- расположена *эндокраниально* (опухоль глоточного и сфеноидального синуса)
- или *экстракраниально* (легкие, средостение, поджелудочная железа, гонады, кишечник) расположение

Эндокринология: национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 1112 с. : ил

Очень редкие случаи (1%) СТГ-продуцирующих опухолей

- семейные формы и наследственно обусловленные эндокринные нарушения: синдром Вермера (МЭН-1), синдром Мак-Кьюна-Олбрайта, комплекс Карни, изолированную семейную акромегалию, X-сцепленный акрогигантизм

Эндокринология: национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 1112 с. : ил

- Симптомы акромегалии существуют у больных в среднем 5-15 лет
- Характерные изменения внешнего облика (сравнение фото разных периодов жизни)
- Независимый консультант скорее поставит правильный диагноз, чем семейный врач
- Посторонние люди быстрее заметят изменения во внешнем облике, чем члены семьи

Акромегалия - диагностика

- Обучение врачей разных специальностей для выявления болезни
- Проведение обследования высокорослых детей и подростков для исключения возможных эндокринных и генетических нарушений

Заподозрить акромегалию при наличии двух и более из следующих клинических проявлений (уровень доказательности 1, класс рекомендаций A):

- Впервые выявленный сахарный диабет
- Распространенные артралгии
- Повышенная утомляемость
- Головные боли
- Синдром запястного канала
- Синдром ночного апноэ

- Повышенное потоотделение
- Дневная сонливость
- Впервые выявленная или трудно поддающаяся лечению гипертония
- Бивентрикулярная гипертрофия, диастолическая или систолическая дисфункция желудочков сердца
- Сужение полей зрения
- Полипы толстого кишечника
- Прогрессирование неправильного прикуса

Эндокринология: национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 1112 с. : ил

Симптомы (наиболее частые)

- деформация лицевого скелета
- укрупнение конечностей
- увеличение мягких тканей
- повышенная потливость
- появление низкого, грубого голоса
- отечность лица и рук
- артрозы, артриты
- астения, слабость
- периферическая нейропатия

Эндокринология: национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 1112 с. : ил

Изменение внешности

- укрупнение черт лица за счет увеличения надбровных дуг, скуловых костей, нижней челюсти (прогнатизм), увеличение межзубных промежутков (диастема), гипертрофия мягких тканей (носа, губ, ушей), увеличение окружности головы

Поражение опорно-двигательного аппарата

- сигарообразные пальцы, ластообразные кисти и стопы, дорзальный кифоз, деформация осевого скелета, изменения минеральной плотности костной ткани

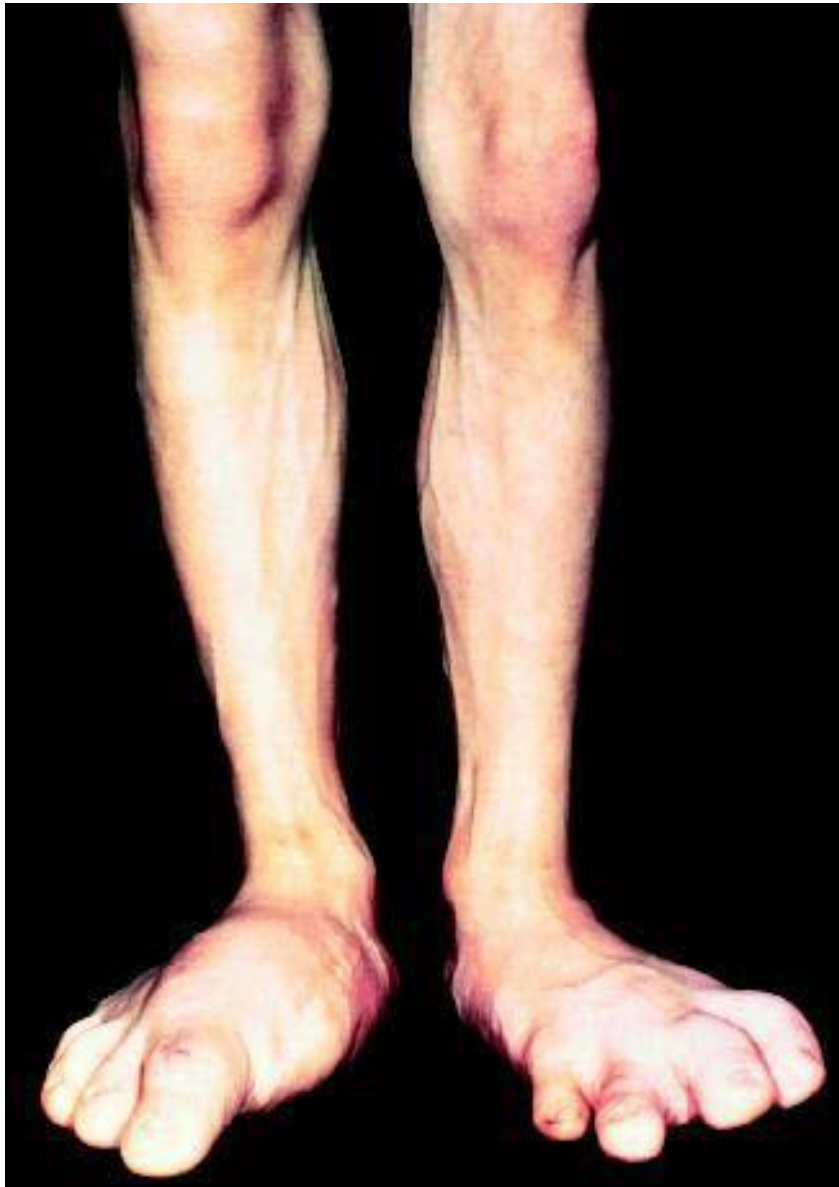
аденома гипофиза

признаки болезни:

- изменение лица
- увеличение носа
- появление надбровных дуг
- меняется прикус и расходятся зубы



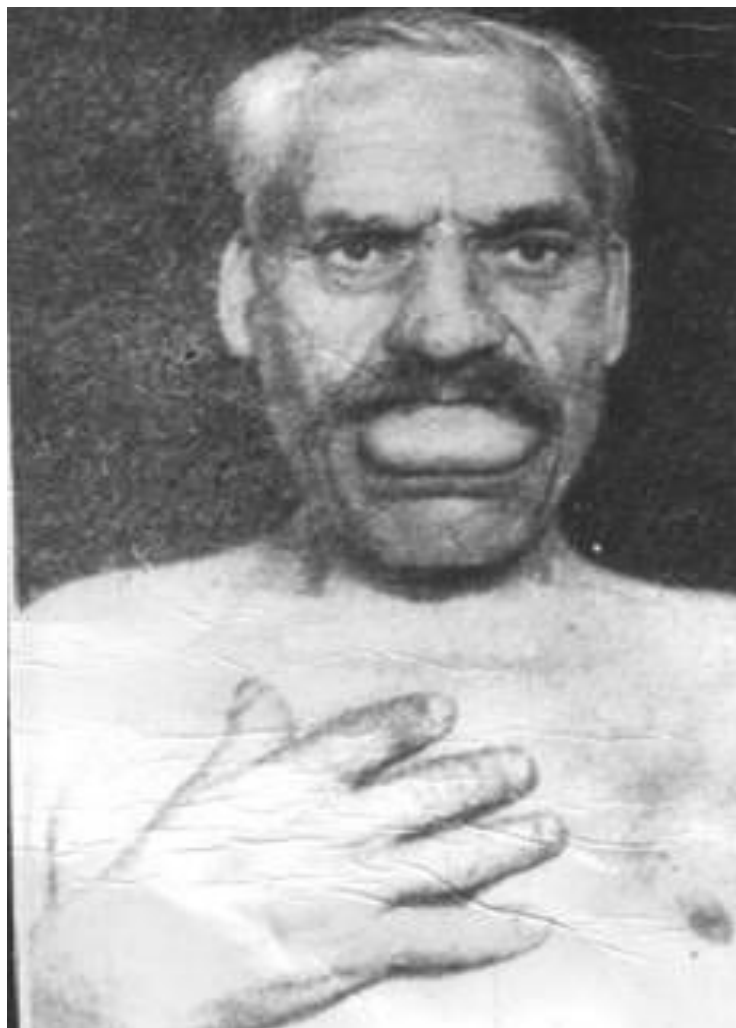




Диастема



Увеличение языка при акромегалии



Патология кожи и мягких тканей

- утолщение и складчатость кожи, гипергидроз, жирная себорея, папилломатоз, гипертрихоз, гирсутизм, *acne vulgaris*, *acanthosis nigricans* (папиллярно-пигментная дистрофия кожи), макроглоссия

Кардиоваскулярные нарушения

- акромегалическая кардиомиопатия, аритмии, клапанные нарушения, АГ, атеросклероз

Респираторные нарушения

- Синдром обструктивного ночного апноэ, эмфизема, пневмосклероз

Acanthosis nigricans



Эндокринология: национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 1112 с. :

ил

Сопутствующие эндокринные и обменные нарушения

- Парциальная гипофизарная недостаточность, нарушение менструального цикла, лакторея, эректильная дисфункция, нарушение углеводного обмена (НТГ, СД), синдром МЭН-1

Психические изменения

- Снижение качества жизни, депрессия, лабильное изменение настроения, социальная изоляция

Патология ЖКТ

- холелитиаз, долихоколон (увеличение сигмовидной кишки), мегаколон (увеличение толстой кишки), полипы кишечника, дивертикулез

Масс-эффект

- признаки интраселлярной и интракраниальной компрессии (краниалгия, хиазмальный синдром, нарушение функции глазодвигательных нервов, окклюзионная гидроцефалия)

Патология периферической нервной системы

- парестезии, синдром карпального канала, радикулопатия, проксимальная миопатия

Эндокринология: национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 1112 с. : ил

Классификация

• Активная стадия

- Спорадический уровень СТГ более 1 нг/мл
- Минимальная концентрация СТГ на фоне ОГТТ с 75 г глюкозы более 1 нг/мл (или более 0,4 нг/мл при использовании ВИМ)
- Содержание ИФР-1 в крови выше половых и возрастных референтных значений
- Клиническая активность заболевания

- Стадия контроля: стойкая нормализация секреции СТГ и ИРФ-1, обусловленная хирургическим, фармакологическим, лучевым или комбинированным лечебным пособием

ВИМ - высокочувствительный иммунометрический метод; ОГТТ - пероральный глюкозотолерантный тест.

Диагностика

Гормональные анализы следует начинать с измерения показателя ИРФ-1

(инсулиноподобный ростовой фактор-1)

Надежный маркер для диагностики,
мониторинга и **скрининга** акромегалии

(уровень доказательности 1, класс
рекомендаций A)

Инсулиноподобный ростовой фактор-1

- Важнейший эндокринный посредник действия СТГ, второе название - *соматомедин С*
- СТГ стимулирует рецепторы, находящиеся в печени → гепатоциты выделяют ИРФ 1
- из печени ИРФ 1 поступает в кровь, с помощью белков-переносчиков транспортируется в органы и ткани
- стимулирует рост костей, соединительной ткани и мышц

Концентрация соматотропного гормона (СТГ) колеблется в течение суток, выброс его в кровь происходит неравномерно, несколько раз в сутки, максимальная концентрация обычно определяется в ночное время

Уровень ИРФ 1 в течение суток остается относительно постоянным, может измеряться в любое время дня

Эндокринология: национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 1112 с. : ил

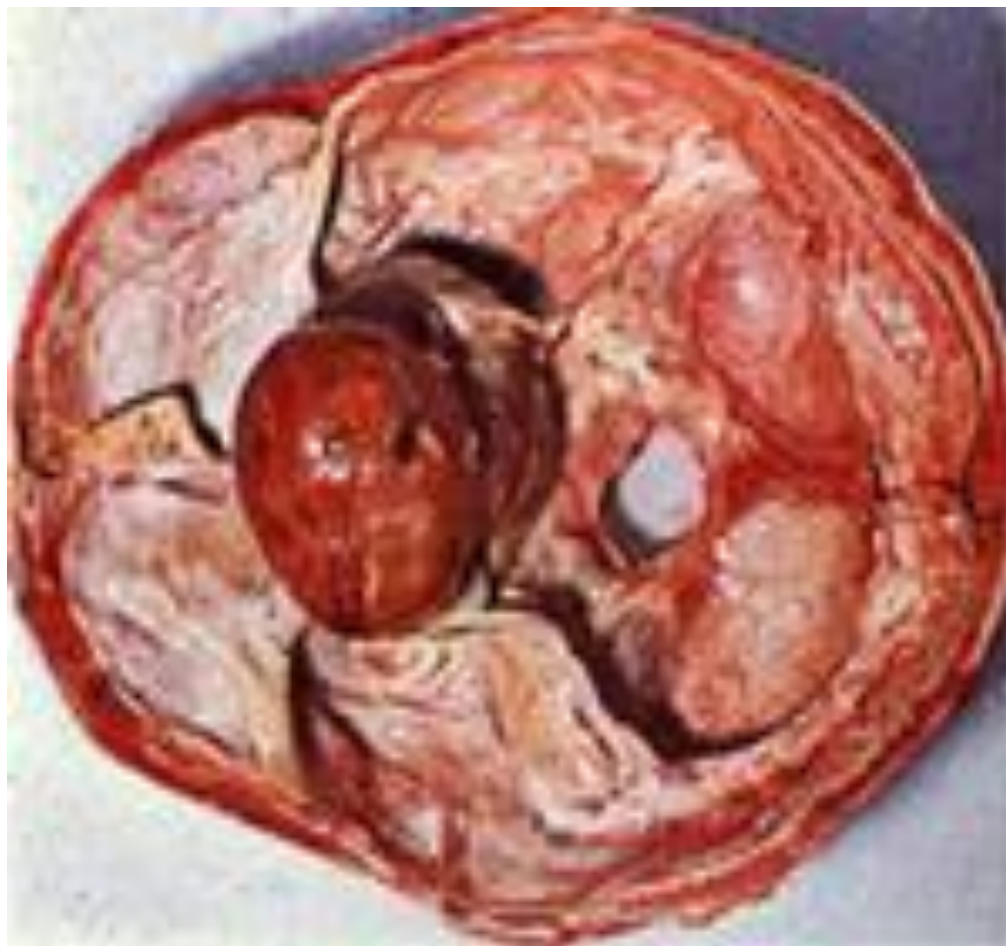
- Рекомендуется использование одной и той же лабораторной методики для повторных определений содержания ИРФ-1 у каждого конкретного пациента ввиду расхождения показателей между различными лабораториями

- При высоком уровне ИРФ-1 необходимо провести **анализ уровня гормона роста с применением ПГТТ (75 г глюкозы per os с исследованием уровня СТГ каждые 30 минут в течение 2-х часов)**
- Нормальные показатели СТГ/ПГТТ – менее 1 нг/мл после нагрузки глюкозой в любой из 5 точек, кроме базальной

Диагностика акромегалии

- ***MPT головного мозга***, области гипофиза с контрастированием или без него
- При невозможности (пейсмэйкер, металлические имплантаты, клаустрофобия и др.) – ***КТ***
- ***Уровень доказательности 1, класс рекомендаций B***

Аденома гипофиза



Эндокринология: национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 1112 с. :

ил

Выделяют

- микроаденомы (с максимальным диаметром менее 10 мм)
- макроаденомы (10-40 мм)
- гигантские аденомы (более 40 мм)

Эндокринология: национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 1112 с. : ил

- **Дополнительное обследование**
 - Обследование полей зрения при компрессии хиазмы (по данным МРТ) или соответствующих жалобах (уровень доказательности 1, класс рекомендаций A)

Эндокринология: национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 1112 с. : ил

- **Дополнительные гормональные анализы**
 - пролактин с целью выявления смешанной (СТГ/ПРЛ-секретирующей) аденомы гипофиза
 - АКТГ, кортизол, ТТГ, св.Т₄, ЛГ, ФСГ, тестостерон, Э2, осмолярность плазмы и мочи для исключения гипопитуитаризма, особенно в случае макроаденомы (уровень доказательности 1, класс рекомендаций A)

Дифференциальная диагностика акромегалии

«Акромегалоидизм»

- Внешность “акромегалоидных” больных сходна с внешностью больных акромегалией
- Отсутствует утолщение кожи и увеличение турецкого седла, уровень ИРФ 1 сыворотке крови нормальный
- Функция других эндокринных желез (половые железы, поджелудочная железа, надпочечники) не нарушена
- Сравнение фотографий, сделанных в разные возрастные периоды - акромегалоидные черты отмечались у больного на протяжении многих лет

Дифференциальная диагностика акромегалии

Эктопированная секреция СТГ или соматолиберина

- Клиническая картина схожа с акромегалией
- нет повышения содержания ИФР-1 в сыворотке крови
- отсутствует увеличение размеров турецкого седла на обзорных (боковых) рентгенограммах, при МРТ или КТ

Дифференциальная диагностика

МЭН-1-синдром (синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа) или ***синдром Вермера***

характерно поражение паращитовидных желез, поджелудочной железы, опухоли легких

Гипотиреоз

- возможны сходные с акромегалией изменения в виде утолщения кожи, отечности лица, макроглоссии, повышенной дневной сонливости, огрубения голоса
- Акромегалия исключается: снижение функции щитовидной железы и повышенный уровень ТТГ в сочетании с нормальными базальными уровнями СТГ и в ходе ПГТТ; нормальный уровень ИРФ-1

Цели лечения акромегалии должны быть обсуждены с пациентом (уровень доказательности 3, класс рекомендаций B):

- **Нормализация гормональных показателей.**
- **СТГ 42,5 нг/мл (41 мкг/л при высокочувствительном методе определения) - при лечении длительно действующими аналогами соматостатина;**
- **минимальный уровень СТГ/ОГТТ <1 нг/мл (<0,4 мкг/л при высокочувствительном методе определения) - после аденомэктомии;**
- **нормализация уровня ИРФ-1.**

- Уменьшение объема опухоли, устранение «масс-эффекта»
- Контроль системных осложнений и устранение обратимых симптомов заболевания
- Минимизация риска преждевременной смерти: контроль осложнений акромегалии – СД и изменения сердечно-сосудистой системы

Методы лечения.

Трансфеноидальная аденомэктомия – метод выбора в качестве первичного лечения при:

- Интраселлярных микроаденомах (в пределах турецкого седла)
- Неинвазивных макроаденомах
- Симптомах компрессии зрительных нервов, хиазмы
- Апоплексии гипофиза (внезапное увеличение размера опухоли гипофиза из-за кровоизлияния)

Медикаментозная терапия

- *3 класса препаратов:*
 - аналоги соматостатина
 - агонисты рецепторов дофамина
 - антагонисты рецепторов СТГ
- (уровень доказательности 1, класс рекомендации A)

- В России зарегистрированы препараты из группы аналогов соматостатина:

Октреотид:

Короткого действия: [Октреотид](#): Октреотид (Сандостатин, оригинальный препарат, Novartis, Швейцария), Октреотид (Фарм-Синтез, Россия); [Октреотид](#) ФСинтез (Ф-Синтез, Россия); Октреотид (Компания Деко, Россия)

Пролонгированного действия: [октреотид](#) (Сандостатин ЛАР, оригинальный препарат, Novartis, Швейцария); Октреотид-депо (Фарм-синтез, Россия); Октреотид-лонг ФС (Ф-Синтез, Россия).

Ланреотид:

Короткого действия: [ланреотид](#)

(Соматулин, оригинальный препарат, Ipsen, Франция)

Пролонгированного действия:

[ланреотид](#) (Соматулин аутожель, оригинальный препарат, Ipsen, Франция)

Эндокринология: национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 1112 с. : ил

Агонисты дофамина (уровень доказательности 1, класс рекомендаций A)

Доступны два представителя:

каберголин (Достинекс, Агалатес,
Берголак)

бромокриптин

Антагонисты рецепторов СТГ

- В случае резистентности к терапии длительно действующими аналогами соматостатина показано лечение: пегвисомант*⁹⁴ (сомаверт*, Пфайзер, США), пасиреотид ЛАР*⁹⁵ (Новартис Фарма)
- и/или лучевая терапия

Пегвисомант - генно-инженерный аналог гормона роста, антагонист рецепторов гормона роста, блокирует синтез и секрецию ИРФ-1, не зарегистрирован в России

Лучевая терапия

- Два основных типа: традиционная фракционная радиотерапия и стереотаксическая радиохирургия
- **Фракционная радиотерапия** назначается в дозе 160-180 рад 4-5 раз в неделю в течение 5-6 недель
- Сроки наступления ремиссии после данного вида лучевой терапии - от 5 до 20 лет

Стереотаксическая радиохирurgia

- Стереотаксическая радиохирurgia включает: γ -нож, кибер-нож и линейный ускоритель с применением высокоэнергетических фотонов
- Главное отличие от фракционной радиотерапии - возможность направить однократно очень большую дозу узким фокусирующим пучком на четко ограниченную зону (участок)
- Облучение с помощью γ -ножа - концентрация γ -лучей, исходящих из 201 источника, содержащих радиоактивный кобальт-60, на узком поле
- Сроки наступления ремиссии при проведении стереотаксической радиохирurgia - от 2 до 7 лет

Эндокринология: национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 1112 с. :

ил

Лучевая терапия - *как первичный метод лечения применяется*

- наличие абсолютных противопоказаний к хирургическому лечению;
- категорический отказ больного от оперативного вмешательства;
- отсутствие эффекта либо непереносимость медикаментозной терапии

Эндокринология: национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 1112 с. : ил

Лучевая терапия - как дополнительный метод лечения применяется

- При агрессивных опухолях гипофиза с инвазией в окружающие структуры
- В случае неполного удаления аденомы, особенно в сочетании с неблагоприятной гистологической картиной
- При резистентности к терапии аналогами соматостатина, либо когда есть серьезные противопоказания к проведению данного вида лечения
- С целью сокращения длительности медикаментозной терапии (уменьшить стоимость лечения, плохая переносимость терапии)

Приказ Минтруда России от 27.08.2019 N 585н

Приложение

Пункт 4.

- Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (класс IV) и патология органов эндокринной системы, представленная в других классах болезней

Примечание к пункту 11.

- Количественная оценка степени выраженности стойких нарушений функций организма граждан в возрасте 18 лет и старше при болезнях эндокринной системы, расстройствах питания и нарушениях обмена веществ зависит от характера и степени выраженности клинической симптоматики заболевания, результатов клинических и инструментальных методов исследования, а также возможности компенсации нарушенных функций с применением современных методов лечения и реабилитации.

Приказ Минтруда России от 27.08.2019 N 585н
Приложение

- **Пп 4.3.3** Гиперфункция гипофиза
- **Пп 4.3.3.1** Акромегалия и гипофизарный гигантизм
- **Пп 4.3.3.1.1** *Нарушения психических, сенсорных, нейромышечных, скелетных и связанных с движением (статодинамических) функций, функций эндокринной системы и метаболизма, функций сердечно-сосудистой системы;* МКФ: В 110 - 139, В 140 - 189, В 210 - 229, В 710 - 789, В 540 - 559, В 410 – 429
- Акромегалия (и гипофизарный гигантизм) легкого течения с незначительными нарушениями функций организма

10-30%

Приказ Минтруда России от 27.08.2019 N 585н

Приложение

- ***Пп 4.3.3.1.2*** *Нарушения психических, сенсорных, нейромышечных, скелетных и связанных с движением (статодинамических) функций, функций эндокринной системы и метаболизма, функций сердечно-сосудистой системы; МКФ: В 110 - 139, В 140 - 189, В 210 - 229, В 710 - 789, В 540 - 559, В 410 – 429*
- **Акромегалия (и гипофизарный гигантизм) среднетяжелого течения с умеренными нарушениями функций организма**

40-50%

Приказ Минтруда России от 27.08.2019 N 585н
Приложение

- *Пп 4.3.3.1.3* *Нарушения психических, сенсорных, нейромышечных, скелетных и связанных с движением (статодинамических) функций, функций эндокринной системы и метаболизма, функций сердечно-сосудистой системы, мочевыделительной функции; МКФ: В 110 - 139, В 140 - 189, В 210 - 229, В 710 - 789, В 540 - 559, В 410 - 429, В 610 – 639*
- Акромегалия (и гипофизарный гигантизм) среднетяжелого течения с выраженными нарушениями функций организма

70-80%

Гипопитуитаризм

Синонимы гипофизарная недостаточность, гипоталамо-гипофизарная недостаточность

- «гипо» – снижение
- питуитарная железа (glandula pituitaria) - гипофиз

заболевание, обусловленное частичным или полным нарушением секреции тропных гормонов в аденогипофизе и проявляющееся недостаточностью функции соответствующих органов периферической эндокринной системы

Этиология гипопитуитаризма

- Опухоли области турецкого седла и зрительного перекреста, гипоталамической области
- Ишемический или геморрагический некроз гипофиза
- Последствия облучения области гипофиза, гипоталамуса
- Последствия нейрохирургического вмешательства
- Лимфоцитарный гипофизит
- Синдром пустого турецкого седла
- Тромбоз пещеристого синуса.
- Гемосидероз, инфекционные и инфильтративные заболевания и др.
- Травмы головного мозга
- Поражение гипоталамуса токсического, инфильтративного, инфекционного и иного генеза

Эндокринология: национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 1112 с. : ил

По клиническим проявлениям:

- ❖ Изолированный - нарушение только одной тропной функции гипофиза
- ❖ Частичный (парциальный) - выпадение двух и более тропных функций гипофиза (не всех)
- ❖ Пангипопитуитаризм - поражение всех тропных функций гипофиза

Эндокринология: национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 1112 с. : ил

Клиническая картина

- Парциальный гипопитуитаризм проявляется при повреждении не менее 70-75% клеток аденогипофиза
- Признаки пангипопитуитаризма развиваются при разрушении не менее 90% клеток

Эндокринология: национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 1112 с. : ил

- Симптоматика обусловлена дефицитом определенного гормона

Эндокринология: национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 1112 с. :

ил

Дефицит гормона роста

- Увеличение количества висцерального жира и снижения относительного содержания мышечной массы
- Снижение минеральной плотности костной ткани и повышение риска переломов
- Уменьшение мышечной силы и выносливости к физическим нагрузкам.
- Снижение сократительной способности миокарда
- Увеличение содержания холестерина с повышением риска развития атеросклероза
- Снижение интенсивности основного обмена
- Истончение и сухость кожного покрова, уменьшение потоотделения
- Нарушения сна
- Психологические нарушения: апатия, депрессия, неадекватно заниженная самооценка, снижение способности к социальной адаптации

Эндокринология: национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 1112 с. : ил

Гонадотропная недостаточность (вторичный гипогонадизм)

Длительный (>12 мес) дефицит половых гормонов приводит у женщин и мужчин к развитию остеопороза, нарушению липидного обмена и раннему развитию атеросклероза.

❖ У женщин

- Аменорея или нарушение регулярности менструального цикла по типу олиго-/опсоменореи (длительность цикла более 35 дней), бесплодие.
- Атрофические изменения слизистой оболочки влагалища.
- Нарушения мочеиспускания вплоть до недержания мочи.
- Уменьшение или исчезновение полового оволосения.
- Атрофия молочных желез.
- Снижение или отсутствие полового влечения.
- Нарушение памяти и интеллектуальной активности.

Эндокринология: национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 1112 с. : ил

Гонадотропная недостаточность (вторичный гипогонадизм)

У мужчин:

- Снижение или отсутствие полового влечения, урежение и ослабление адекватных и спонтанных эрекций.
- Ослабление или утрата оргазма, отсутствие семяизвержения.
- Уменьшение оволосения на теле и лице.
- Истончение волос на голове, бледность кожных покровов, уменьшение пигментации и складчатости мошонки.
- Снижение эластичности и плотности яичек.

Тиреотропная недостаточность (вторичный гипотиреоз)

- Сонливость, вялость, снижение умственной и физической активности
- Сухость и бледность кожных покровов, выпадение волос на голове
- Брадикардия, снижение АД
- Умеренное увеличение массы тела
- Атония ЖКТ, запоры

Недостаточность АКТГ (вторичный гипокортицизм)

- Общая слабость, утомляемость.
- Снижение массы тела.
- Склонность к гипогликемии.
- Ортостатическая артериальная гипотензия, снижение АД.
- Тошнота, рвота, особенно по утрам.
- Снижение аппетита.
- *Вторичный гипокортицизм характеризуется дефицитом кортизола (в результате недостатка АКТГ) и сохранением продукции альдостерона, поэтому вторичная надпочечниковая недостаточность, по сравнению с первичной, протекает относительно легко.*

Диагностика

- **1-й этап** - предположение о наличии дефицита одного или нескольких гормонов аденогипофиза на основании данных анамнеза и клинических симптомов
- **2-й этап** - соответствующие лабораторные исследования (в зависимости от предполагаемого вида гипофизарной недостаточности)
- **3-й этап** - уточнение состояния органов и систем (биохимический анализ крови, остеоденситометрия и др.), выяснение причины гипопитуитаризма (например, визуализация гипоталамо-гипофизарной области с помощью МРТ)

Эндокринология: национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 1112 с. :

ил

Анамнез

- травмы головного мозга
- воздействие ионизирующего излучения на область головы или весь организм
- нейрохирургические вмешательства в гипоталамо-гипофизарной области
- случаи гемосидероза в семье
- роды с массивной кровопотерей
- эпизод сильной резкой головной боли с выраженным нарушением самочувствия (перенесенная апоплексия гипофиза)
- прогрессирующее снижение остроты зрения и/или сужение полей зрения (новообразование гипофиза)

Эндокринология: национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 1112 с. : ил.

Физикальное обследование

- сухость и бледность кожного покрова
- выпадение волос на голове
- уменьшение полового оволосения, гипоплазия молочных желез у женщин, гинекомастия и атрофия яичек у мужчин
- уменьшение мышечной массы и избыточное развитие подкожно-жировой клетчатки
- брадикардия
- ортостатическая артериальная гипотензия

Лабораторные исследования

Недостаточность уровня гормона роста

- Исследование концентрации гормона роста при стимуляционных пробах (тест с инсулиновой гипогликемией, соматолиберином-аргинином, клонидином, глюкагоном)
- По степени повышения концентрации СТГ в ходе тестов можно судить о секреции гормона роста:
выше 10 нг/мл - сохранная соматотропная функция;
в пределах 3-10 нг/мл - частичная недостаточность СТГ;
менее 3 нг/мл - тотальная недостаточность СТГ.

Лабораторные исследования

- **Гонадотропная недостаточность**

низкие базальные концентрации ЛГ и ФСГ в сочетании с низкими концентрациями эстрадиола (у женщин) или тестостерона (у мужчин).

- **Тиреотропная недостаточность**

Сниженное содержание свободного T_4 в крови на фоне сниженного, нормального или незначительно повышенного уровня ТТГ

Инструментальные исследования

- МРТ головного мозга (для исключения органического повреждения головного мозга)
- Остеоденситометрия (при длительности заболевания >12 мес)

Эндокринология: национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 1112 с. :

ил

Примеры формулировки диагноза

1) Пангипопитуитаризм (вторичный гипокортицизм, вторичный гипотиреоз, вторичный гипогонадизм, недостаточность СТГ). Синдром пустого турецкого седла после трансназального удаления гормонально-неактивной опухоли в 2008 г.

2) Частичный гипопитуитаризм (вторичный гипотиреоз, вторичный гипогонадизм). Посттравматическая энцефалопатия после черепно-мозговой травмы в 2004 г.

Лечение гипопитуитаризма

- Восполнение недостатка гормонов эндокринных желез (надпочечников, ЩЖ и половых желез)
- Компенсация недостаточности СТГ
- Устранение причин гипопитуитаризма

Эндокринология: национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 1112 с. : ил

- **Терапия гормоном роста** показана некоторым пациентам. Данное лечение назначают после компенсации всех других видов гипофизарной недостаточности. Применяют аналоги человеческого гормона роста.

Лечение гипопитуитаризма

- Хирургическое лечение - для устранения объемного образования в области зрительного перекреста и турецкого седла
- При опухолях - оперативное или лучевое

Прогноз

- *Факторы неблагоприятного прогноза:* пол (среди женщин смертность выше), молодой возраст в дебюте заболевания, отсутствие адекватного лечения, краниофарингиома, радиолучевая терапия в анамнезе

Нанизм

- От лат. nanos – карлик
- *Синонимы* – карликовость, наносомия, микросомия
- **В абсолютном смысле** – заболевание, основным проявлением которого является резкое отставание в росте, **связанное с нарушением** секреции гормона роста передней долей гипофиза
- Пангипопитуитарная карликовость, при этом нарушается секреция гонадотропинов и тиреотропного гормона, АКТГ – редко

Эндокринология: национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 1112 с. : ил

Синдром низкорослости

- ***Патологически низкий рост***: рассчитанный конечный рост ребенка находится ниже пределов рассчитанного интервала конечного роста
- анализ кривой роста ребенка с учетом границ его конечного роста, рассчитанного на основании среднего роста родителей
- прогнозируемый конечный рост для мальчика = $[(\text{рост отца} + \text{рост матери} + 13 \text{ см}) / 2] \pm 10 \text{ см}$
- прогнозируемый конечный рост для девочки = $[(\text{рост отца} + \text{рост матери} - 13 \text{ см}) / 2] \pm 10 \text{ см}$





Клиническая эндокринология:Руководство/Под ред. Н.Т.Старковой.-М.:Медицина,1991 г.-512 с.

- Стр. 28 **«До появления средств активной терапии нанизма карликовым считали рост женщин менее 120 см, мужчин 130 см»**

Нанизм





Nanismus (греч. nanos карлик)

- синоним: карликовость, наносомия, микросомия
- патологическое состояние, характеризующееся аномальной низкорослостью:
- ниже 130 см у мужчин и ниже 120 см у женщин

Приказ Минтруда России от 27.08.2019 N 585н
Приложение

Пп 4.3.4 Гипофункция и другие нарушения
гипофиза

Пп 4.3.4.1 Гипопитуитаризм

Пп 4.3.4.1.1 *Нарушения психических функций, сенсорных функций, нарушения нейромышечных, скелетных и связанных с движением*

(статодинамических) функций; функций пищеварительной, сердечно-сосудистой системы, эндокринной системы и метаболизма, мочевыделительной функции; МКФ: В 117 - 139, В 140 - 189, В 210 - 279, В 710 - 789, В 510 - 539, В 410 - 429, В 540-559, В 610 – 639

Гипогонадотропный гипогонадизм, СТГ-недостаточность без карликовости; пангипопитуитаризм, состояние медикаментозной

компенсации или субкомпенсации

10-30%

Приказ Минтруда России от 27.08.2019 N 585н

Приложение

- **Пп 4.3.4.1.2** *Нарушения психических функций, сенсорных функций, нарушения нейромышечных, скелетных и связанных с движением (статодинамических) функций; функций пищеварительной, сердечно-сосудистой системы, эндокринной системы и метаболизма, мочевыделительной функции; МКФ: В 117 - 139, В 140 - 189, В 210 - 279, В 710 - 789, В 510 - 539, В 410 - 429, В 540- 559, В 610 – 639*
- **СТГ-недостаточность с карликовостью; пангипопитуитаризм с умеренно выраженными нарушениями функций организма**

40-60%