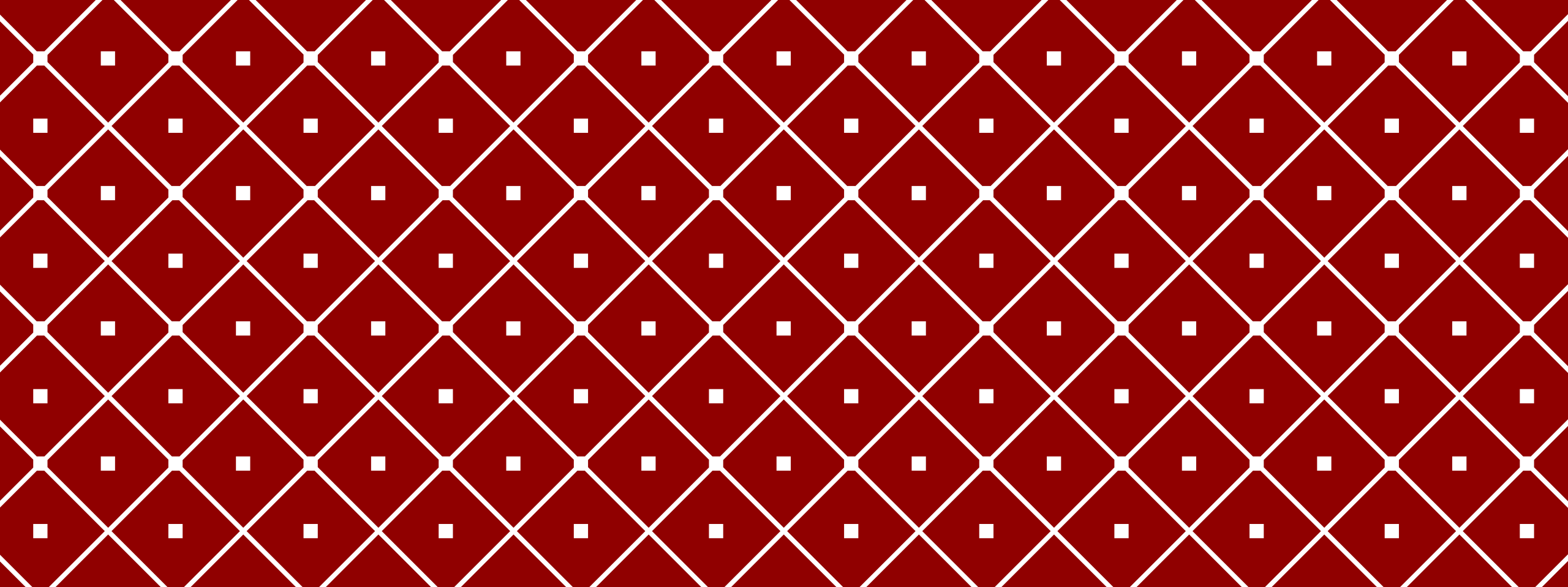




НАРУШЕНИЯ СЕКРЕЦИИ ГОРМОНА РОСТА

Мосикян Анна
601 группа
22.02.2017



АКРОМЕГАЛИЯ |



May 1998



June 1999



December 2001



June 2003



June 2005

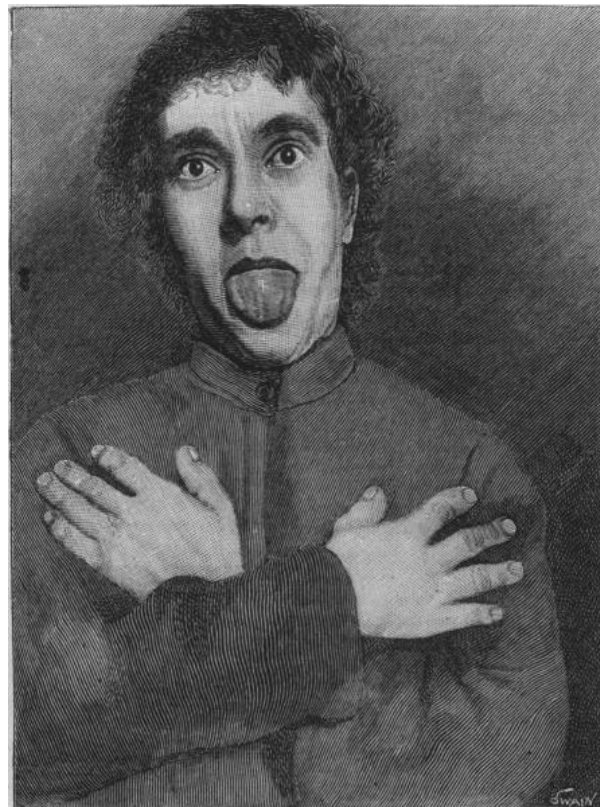


**June 2006
[15days before diagnosed]**

NOTES OF TWO CASES OF ACROMEGALY.

BY W. B. RANSOM, M.A., M.D., M.R.C.P.,
Physician to the General Hospital, Nottingham.

THE following are two typical cases of this interesting disease :



Пьер Мари ввел термин «акромегалия», объединив результаты клинических наблюдений коллег, в **1886** году.

Кушинг, Давыдов и Бэйли - классическая клиническая картина акромегалии, клиническая ремиссия заболевания после резекции аденомы.

Акромегалия — нейроэндокринное заболевание, вызванное хронической избыточной секрецией гормона роста (соматотропина, СТГ) **у лиц с законченным физиологическим ростом** и характеризующееся патологическим *диспропорциональным* периостальным ростом костей, хрящей, мягких тканей, внутренних органов, а также нарушением функционального состояния сердечно-сосудистой, легочной системы, периферических эндокринных желез, обмена веществ.

Гигантизм — нейроэндокринное заболевание, вызванное хронической избыточной секрецией СТГ **у лиц с незаконченным физиологическим ростом** (детей и подростков), характеризующееся *пропорциональным* ростом костей скелета в длину, приводящее к значительному увеличению линейного роста субъекта. Если такие больные не подвергаются своевременному лечению, то после завершения пубертатного периода у них развиваются все типичные симптомы акромегалии.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность 50-70 случаев на 1 млн населения

Время установления диагноза 5-15 лет

Пик заболеваемости – 20-40 лет, реже старше 50 лет.

- Более половины – на фоне полного здоровья;
- 20 % - в анамнезе хронические синуситы и отиты;
- 18 % - предшествующая ЧМТ;
- 5 % женщин – повторные аборты и роды



СМЕРТНОСТЬ



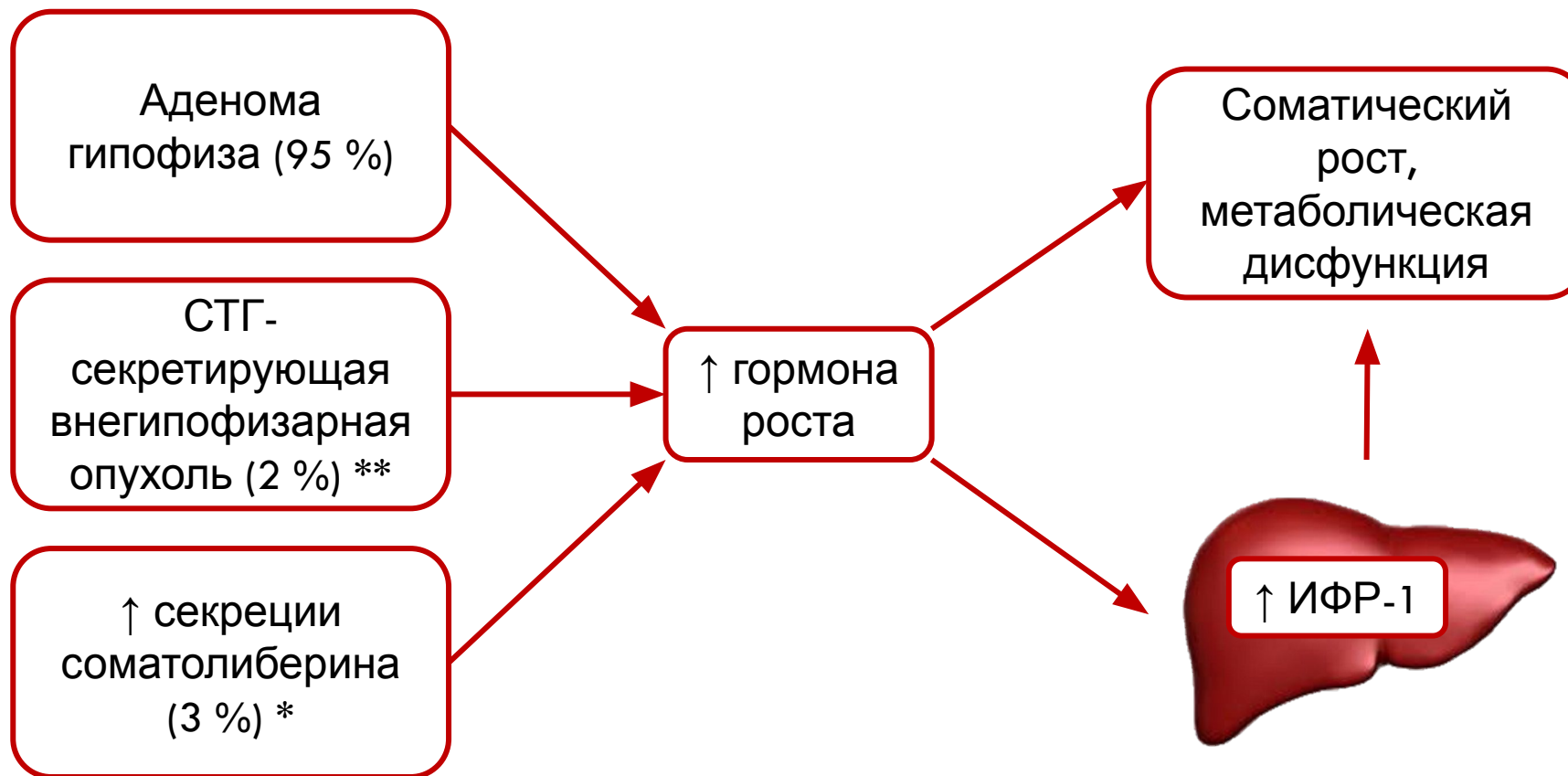
Смертность больных с акромегалией \approx **в 10 раз** \uparrow
по сравнению с популяционной;

Своевременная диагностика и адекватное лечение данного заболевания позволяют сократить частоту смертности в 2–5 раз.



ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

* опухоли гипоталамуса (гамартома, ганглионеврома), эктопические соматолиберин-продуцирующие опухоли (карциноид в бронхах, ЖКТ, поджелудочной железе; опухоль островков Лангерганса; мелкоклеточный рак легкого.

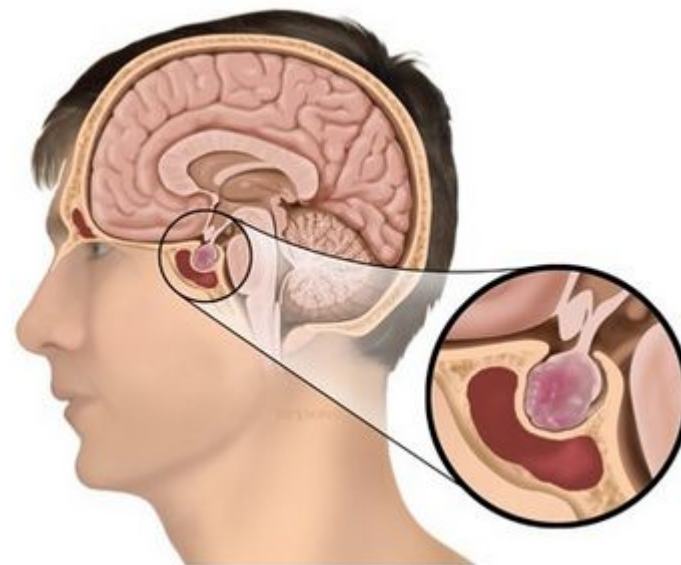


** в глотке, поджелудочной железе, легких, яичниках, средостении

ГИПОФИЗАРНА Я АКРОМЕГАЛИЯ

Молодые – быстро растущие опухоли с яркой клинической картиной;

Лица среднего возраста и пожилые – медленно растущие опухоли со стертой симптоматикой.



Мономорфные
сомато-
маммотрофные
клетки

Гормон роста

Пролактин

Плюригормональные
опухоли

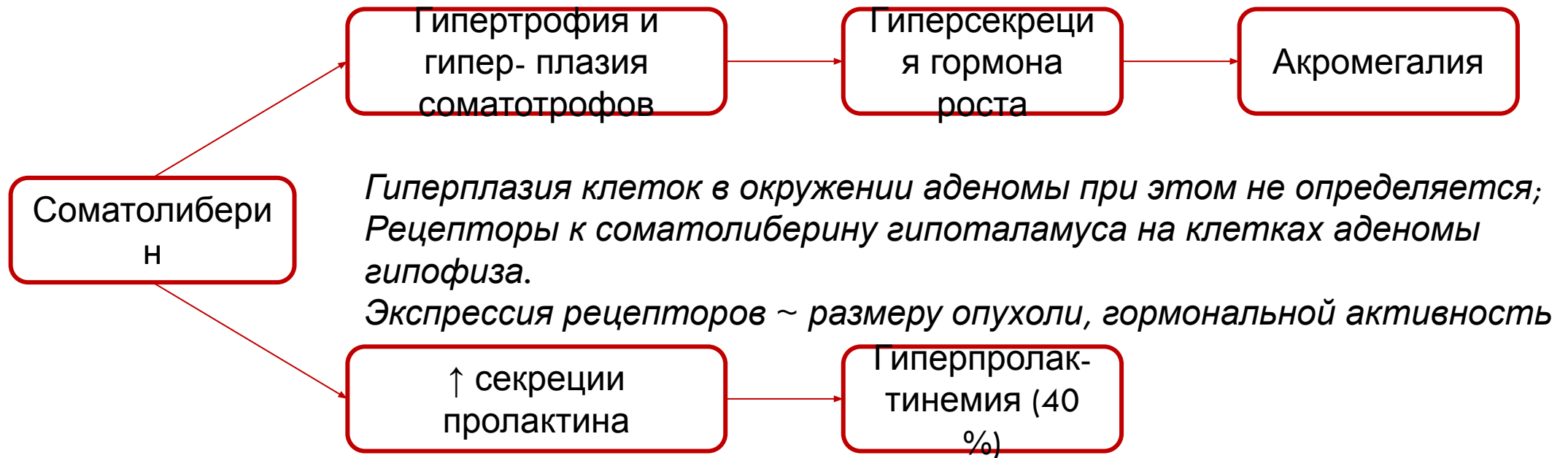
Гормон роста

Пролактин

ТТГ

АКТГ

ПАТОГЕНЕЗ СОМАТОТРОПИНОМ ГИПОФИЗА



Гиперплазия клеток в окружении аденомы при этом не определяется; Рецепторы к соматолиберину гипоталамуса на клетках аденомы гипофиза.

Экспрессия рецепторов ~ размеру опухоли, гормональной активности

Базальная концентрация гормона роста повышена, но ритм секреции интактен.

Ночной всплеск секреции гормона роста сохраняется.

ВНЕГИПОФИЗАРНАЯ АКРОМЕГАЛИЯ

Лечение эктопической акромегалии отличается от лечения соматотропиномы!

Результаты лучевых и биохимических исследований не являются достаточными для подтверждения диагноза.

Характерные изменения:

- Высокая концентрация соматолиберина или гормона роста в крови при отсутствии первичного поражения гипофиза
- Значительный артериовенозный градиент гормона роста в сосудах, кровоснабжающий источник секреции
- Лабораторное и клиническое излечение от акромегалии после резекции опухоли
- Подтвержденная экспрессия соматолиберина или гормона роста в удаленной опухоли.

Синдром Мак-Кьюна-Олбрайта

МЭН

Акромегалоидизм

Эктопические остатки гипофиза в клиновидной пазухе, каменистой части височной кости, в носоглотке.
Меченый In-111 октреотид.

Эктопические аденомы гипофиза

Нео островков подж.жел.
Мелкоклеточные Са легкого
Аденома надпочечников
Феохромоцитома
Медуллярный Са ЩЖ
Са эндометрия, МолЖел

Гиперсекреция соматолиберина

Периферические опухоли, секретирующие ГР

Секретируют ГР, но не вызывают акромегалию:

- Аденокарцинома легких
- Рак молочной железы
- Рак яичников

Вызывают акромегалию:

- Внутрибрыжеечная опухоль из островковых клеток ПЖ
- Неходжкинская лимфома

ВНЕГИПОФИЗАРНАЯ АКРОМЕГАЛИЯ

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Периферическое действие
избытка гормона роста и ИФР-1



Сдавление опухолью
окружающих тканей и смещение
структур ГМ

Неспецифичны, при любых
объемных образованиях гипофиза.

Паралич черепных нервов,
дефекты полей зрения.

Сильная, истощающая головная
боль.

***Наиболее клинически значимые
симптомы.***

ХАРАКТЕРНЫЕ ПРИЗНАКИ

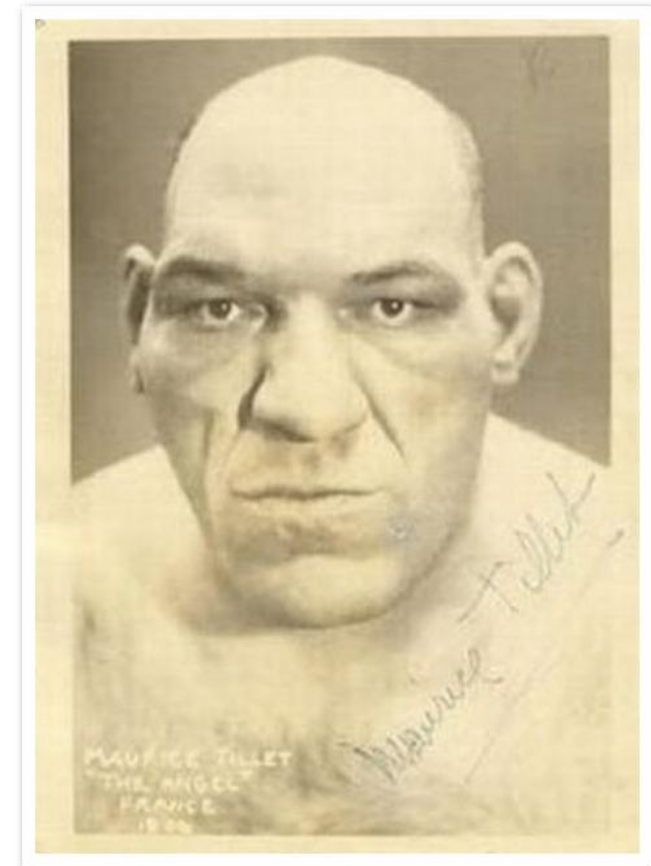
Крупные мясистые губы и нос

Ластообразные кисти рук

Выпуклость лобных бугров и черепных гребней

Генерализованная висцеромегалия:
увеличение языка, костей, слюнных желез,
ЩЖ, сердца, печени, почек, селезенки.

Понижение тембра голоса (гипертрофия гортани, увеличение околоносовых пазух)



УВЕЛИЧЕНИЕ ДИСТАЛЬНЫХ ОТДЕЛОВ КОНЕЧНОСТЕЙ

Утолщение мягких тканей кистей и стоп.



СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

Ассиметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки

Кардиомиопатия

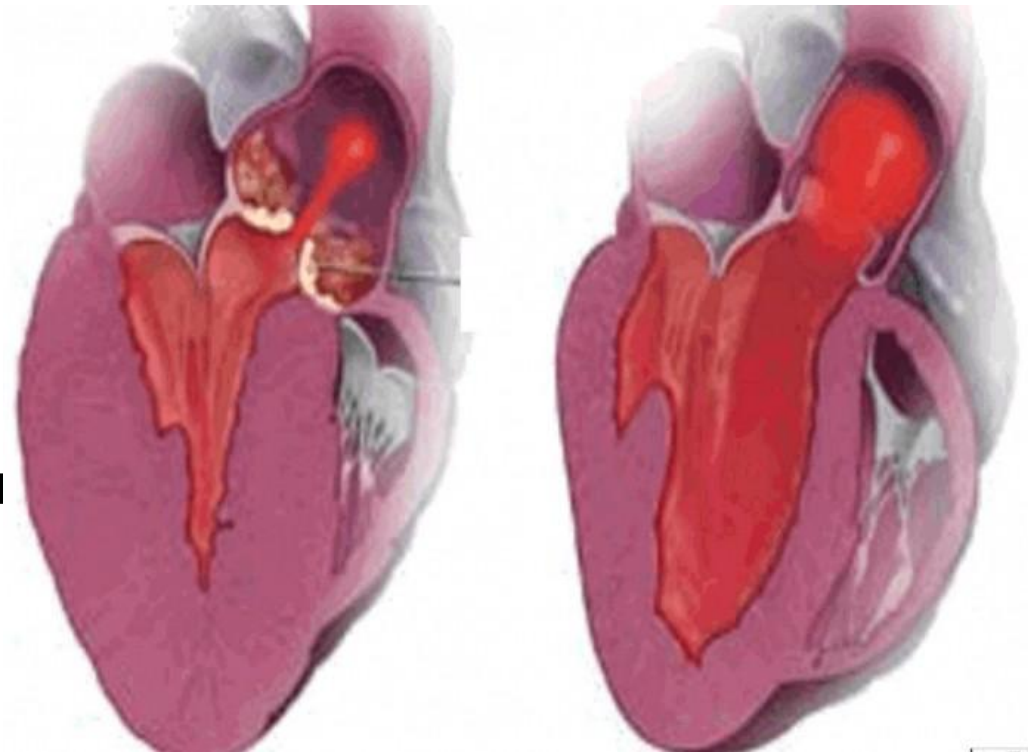
Застойная сердечная недостаточность

Артериальная гипертензия (50 %)

Гипертрофия ЛЖ (50 % людей с Н АД)

Дисфункция ЛЖ (50 %)

ЭКГ: депрессия ST, изменения T, аритмии



ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНЫЙ АППАРАТ

Акропарестезии

Артралгии и артриты (изъязвления суставных поверхностей, отломки), инвалидизирующие остеоартриты (сужение суст.щелей, растяжение связок)

Запястный туннельный синдром (50 %) (утолщение стенок каналов нервов)

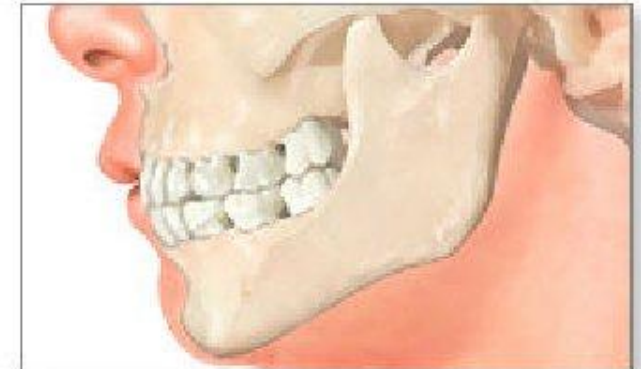
Гипертрофия лобных костей

Аномалия прикуса, прогнатизм

Проксимальная миопатия



Normal lower jaw



Prognathic lower jaw



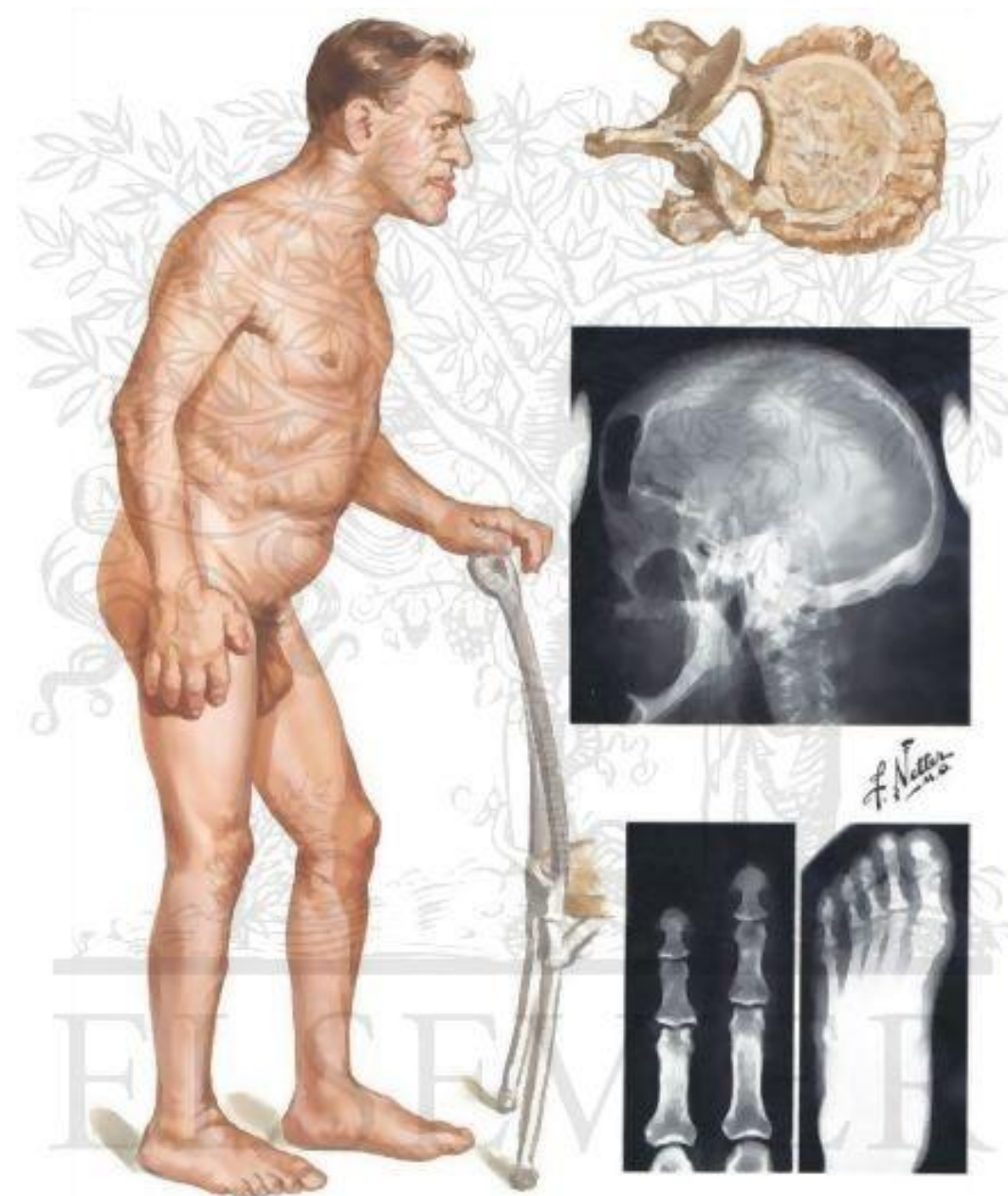
ПОРАЖЕНИЕ ПОЗВОНОЧНИК А

Рост остеофитов

Утолщение межпозвоночных
дисков

Увеличение передне-заднего
размера позвонков

Дорсальный кифоз



ЭНДОКРИННЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Углеводный обмен:

Вторичный СД (20 %), НТГ,
инсулинорезистентность,
гиперинсулинемия

Жировой обмен:

Гипертриглицеридемия

Водно-электролитный обмен:

Повышенная концентрация
альдостерона, низкая
концентрация ренина.

Минеральный обмен:

Гиперкальциурия, повышенная
концентрация кальцитриола

Репродуктивная система:

Снижение либидо, эректильная
дисфункция, галакторея,
дисменорея

Щитовидная железа:

Зоб, низкая концентрация
глобулина, связывающего
тиреоидные гормоны

ЭНДОКРИННЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

30 % пациентов с акромегалией – *гиперпролактинемия с галактореей или без нее*

- функциональная компрессия ножки гипофиза => отсутствие доступа дофамина к лактотрофам => снижение супрессорного влияния дофамина;
- секреция пролактина соматотропиномой.

Сдавление окружающей ткани гипофиза соматотропиномой

- Более 50 % - аменорея и эректильная дисфункция;
- 20 % - гипотиреоз или гипокортицизм.

Развитие зоба вследствие прямого действия ИФР-1 на тироциты (фактор роста).

ПРОЧИЕ

Нарколепсия - дневные приступы непреодолимой сонливости, приступы внезапного засыпания, приступы внезапной утраты мышечного тонуса при ясном сознании, нарушения ночного сна, появление гипнагогических (при засыпании) и гипнапомпических (при пробуждении) галлюцинаций.

Синдром ночного апноэ – центральный и обструктивный варианты.

Кожные проявления: гипергидроз (70 %), повышенная продукция кожного сала, мягкие бородавки

Аденоматозные полипы толстой кишки

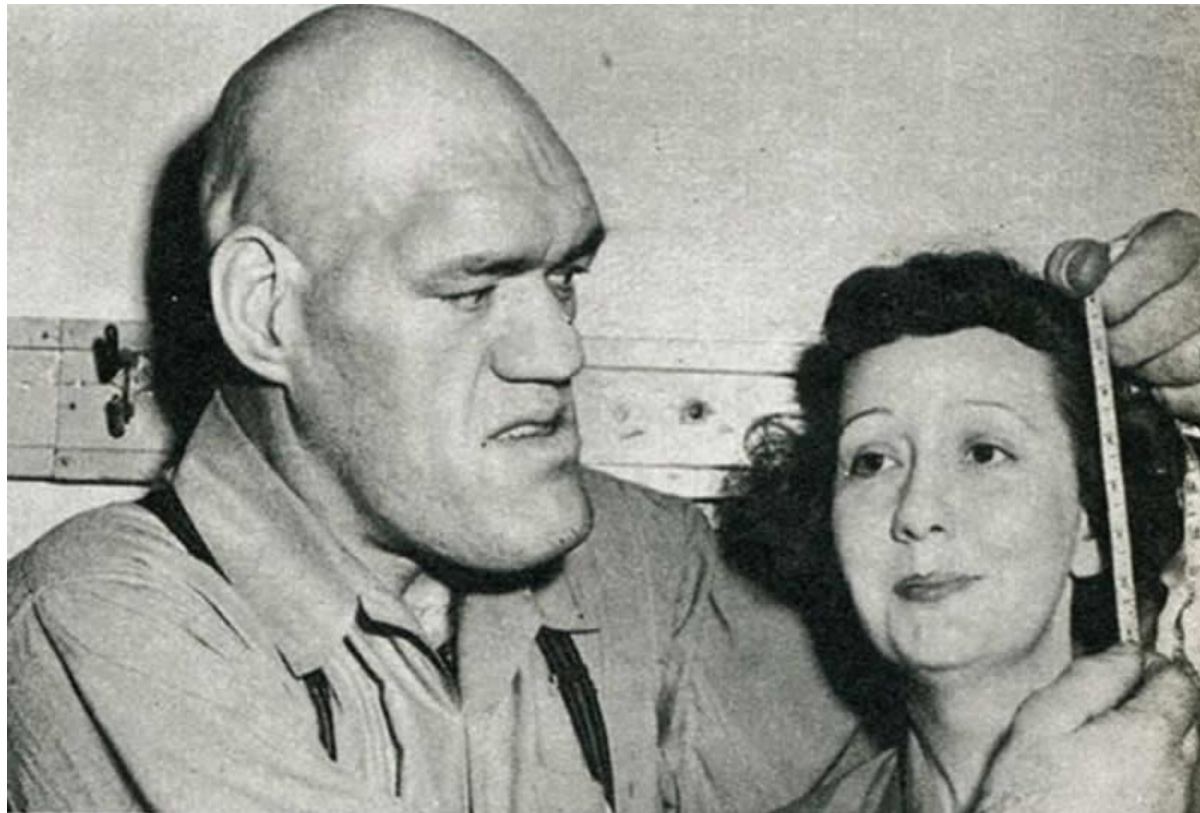
Синдром Рейно (33 %)

ОБРАТИМОСТЬ ИЗМЕНЕНИЙ

Большинство изменений обратимы при жестком гормональном за исключением:

- костных изменений
- артериального давления
- синдрома центрального ночного апноэ

ПАЦИЕНТЫ С АКРОМЕГАЛИ ЕЙ



Постановка диагноза в среднем через 9 лет (6,6-10,2 лет) с момента появления первых признаков!

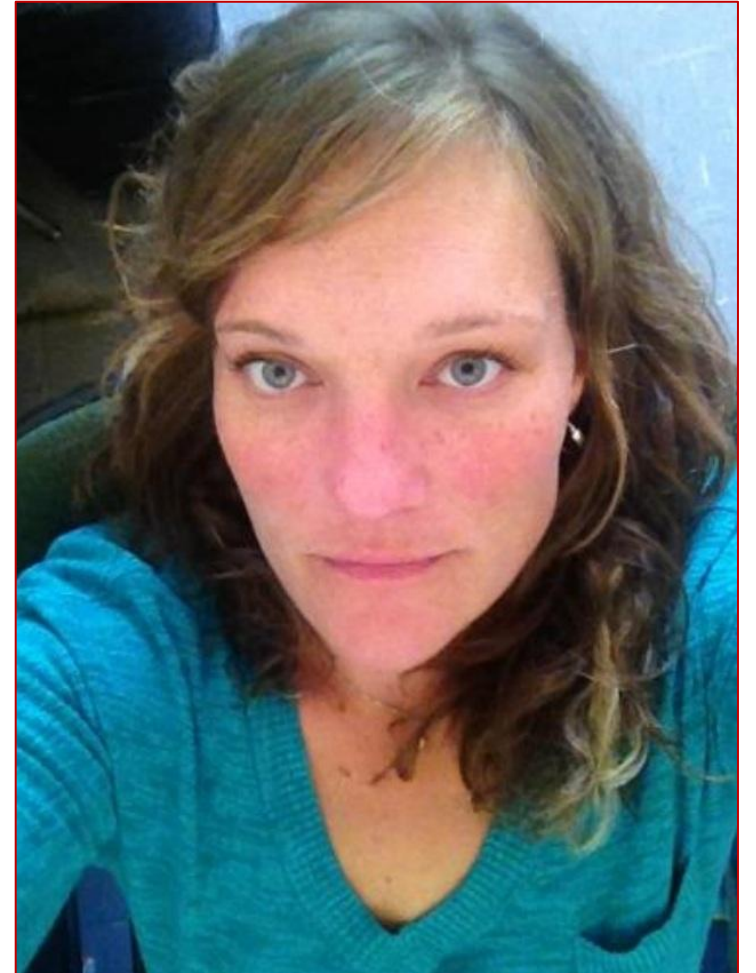
Только 13 % пациентов, диагноз которым был поставлен в течение 20 лет после появления первых симптомов, обращались с первичными жалобами на изменение черт лица и увеличение конечностей.

Изменения заметить проще, если посмотреть предыдущие фотографии.



FACES OF ACROMEGALY

(http://www.tanyaangus.com/faces_of_acromegaly.htm)



FACES OF ACROMEGALY



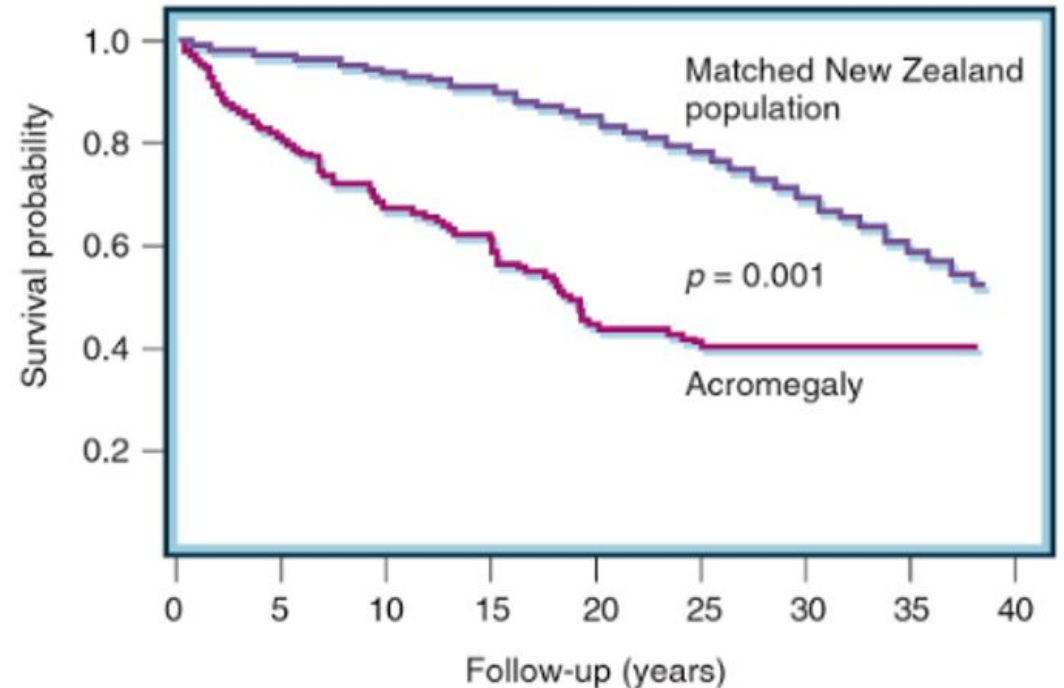
ПРИЧИНЫ СМЕРТИ ПАЦИЕНТОВ

60 % - сердечно-сосудистые заболевания

25 % - респираторные осложнения

15 % - онкологические заболевания

Около половины нелеченных больных умирают до 50 лет.



ДИАГНОСТИКА

Однократное определение базального уровня гормона роста не представляет диагностической ценности, поскольку многие стрессовые, физические и метаболические факторы, а также особенность ритмической секреции СТГ могут приводить к получению ложных результатов.

Критерии диагноза активной акромегалии:

- Базальная однократная концентрация СТГ более 0,4 нг/мл утром натощак путем трехкратного взятия порции крови с помощью катетера каждые 20 мин с последующим перемешиванием
- Минимальная концентрация СТГ на фоне перорального глюкозотолерантного теста более 1 нг/мл (2,7 мЕд/л)
- Содержание ИФР в крови выше возрастных референсных значений с большой достоверностью отражает факт гиперсекреции СТГ; повышается во время беременности, снижается при плохо контролируемом СД, заболеваниях почек и печени, плохом питании.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Боковая краниография: увеличение размеров турецкого седла, локальный или тотальный остеопороз стенок турецкого седла, двухконтурность, истончение передних и задних клиновидных отростков, утолщение костей свода черепа, гиперостоз внутренней пластинки лобной кости (эндокраниоз), гиперпневматизацию придаточных пазух носа.

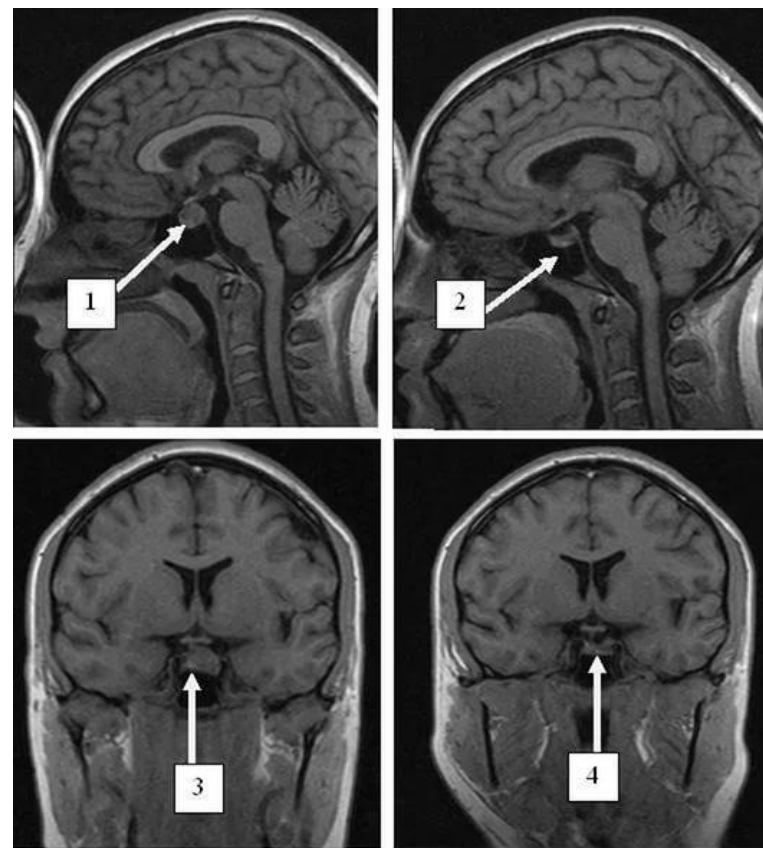
МРТ головного мозга с гипофизом с введением парамагнитных контрастирующих веществ (гадопентетовой кислоты, гадодиамида) в трех взаимно перпендикулярных проекциях.

Офтальмологическое исследование включает осмотр глазного дна и периметрию, что позволяет выявить хиазмальный синдром и патологию дисков зрительного нерва.

ЭхоКГ – выявление кардиомегалии.

Колоноскопия – выявление колоректального рака.

МРТ ГОЛОВНОГО МОЗГА В НОРМЕ И ПРИ СОМАТОТРОПИНОМЕ



ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ

- Ликвидация (или блокирование) источника избыточной продукции СТГ (СТГ – независимый фактор риска развития осложнений и повышения смертности)
- Снижение секреции СТГ и ИФР-1 до безопасного уровня
- Максимально возможное устранение клинических симптомов и признаков заболевания
- Повышение качества жизни пациентов
- Профилактика рецидивов заболевания

КРИТЕРИИ ПОЛНОЙ РЕМИССИИ АКРОМЕГАЛИИ

- ✓ Отсутствие клинических признаков активности;
- ✓ Суммарная 24-часовая секреция СТГ не превышает 2,5 мкг/л **или** концентрация СТГ при разовом определении не превышает 2,5 нг/мл;
- ✓ Минимальный уровень СТГ на фоне ОГТТ менее 1 нг/мл (2,7 мЕД/л);
- ✓ Содержание ИФР-1 соответствует половой и возрастной норме.

ПОКАЗАНИЯ К ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

1. Больные с активной стадией акромегалии для системного обследования и выработки наиболее адекватной лечебной тактики.
2. Пациенты, прошедшие или находящиеся на лечении, в целях оценки адекватности терапии и динамического обследования.
3. Больные с тяжелой формой акромегалии для лечения соматических осложнений.

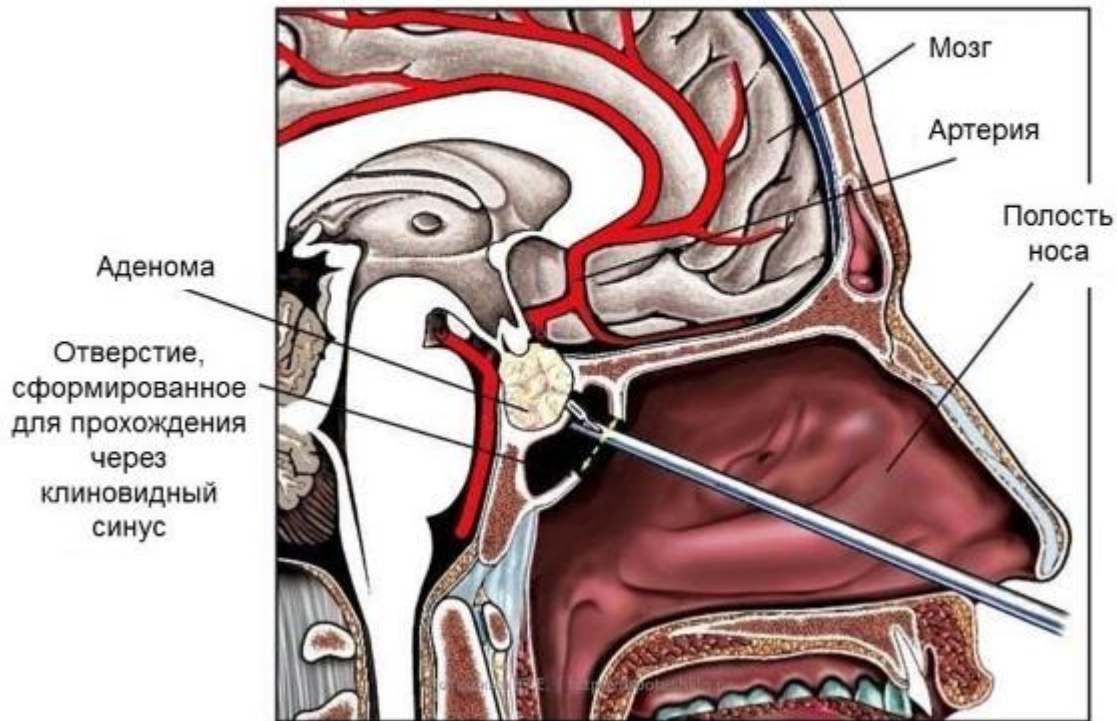
ЛЕЧЕНИЕ

Выбор метода лечения:

- размер и характер роста аденомы,
- состояние зрительных функций,
- уровни СТГ и ИРФ-1,
- возраст больного,
- степень тяжести осложнений.

- Хирурги-ческое
- Лучевое
 - Медикамен-тозное

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ



- ❖ Основной метод;
- ❖ Эндоскопически;
- ❖ Трансназально-транссфеноидальным доступом;
- ❖ Микроаденома – 90 % ремиссии; макроаденома с инвазивным экстраселлярным ростом – 55 % ремиссии;
- ❖ Гигантские опухоли – двухэтапно: транскраниально, через 2-3 месяца – трансназально.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

- Первичная терапия при бесперспективности или противопоказания к хирургическому лечению.
- Вторичная терапия при нерадикальной аденомэктомии.
- Необходимость предоперационной подготовки для улучшения соматического статуса и снижения риска внутри- и послеоперационных осложнений.
- Обеспечение полного (или частичного) контроля на период после проведенной лучевой терапии и до проявления максимального терапевтического эффекта.

ПРЕПАРАТЫ

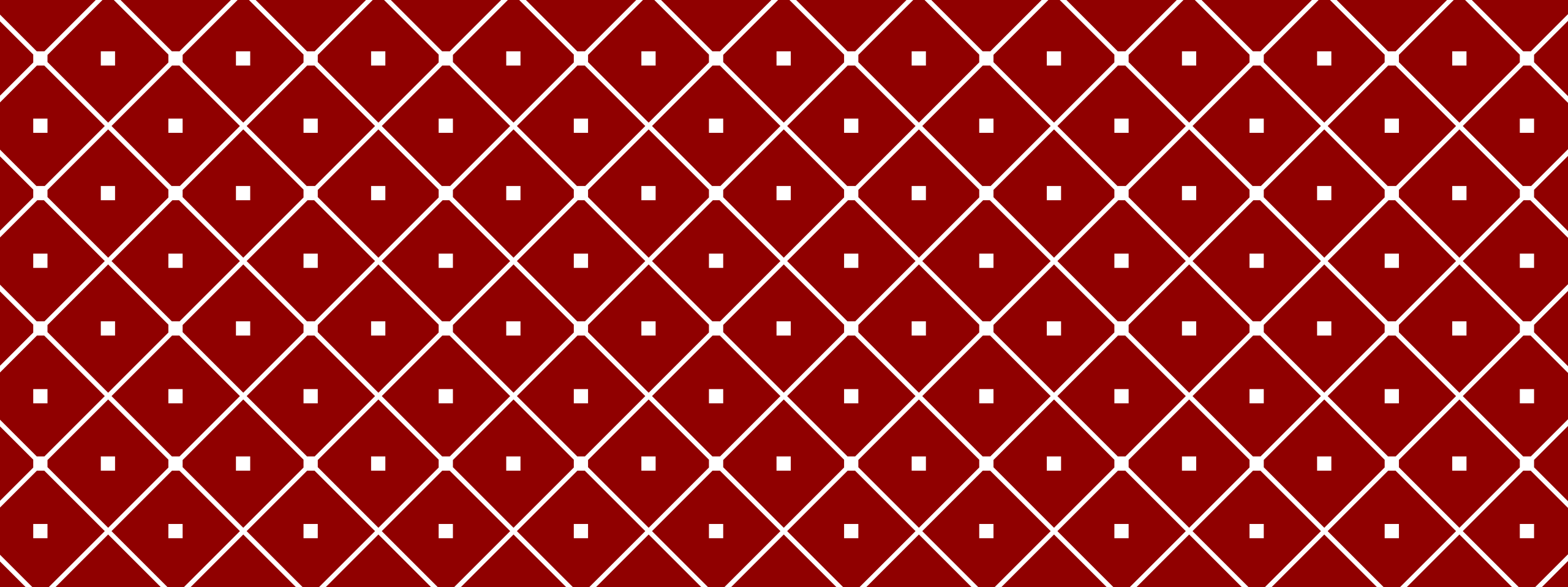
Группа	Препарат	Есть в перечне ЖНВЛП
Аналоги соматостатина	Октреотид	Да
	Лантреотид	Нет; гель для подкожного введения 120 мг – 91 000 руб (60-120 мг каждые 28 дней)
Агонисты дофамина*	Бромокриптин	Да
	Хинаголид	Нет
	Каберголин	Нет
Ингибиторы рецепторов СТГ	Пегвисомант	Нет; не зарегистрирован в РФ как лек.препарат

Каждые 3 мес необходимо контролировать содержание СТГ и ИФР для оценки эффективности лечения, при необходимости — корректировать дозы ЛС.

* У пациентов со смешанными аденомами, также продуцирующими пролактин.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

- ❖ Применяют протонное облучение или стереотаксическую радиохирургию.
- ❖ После облучения нормализация уровней СТГ и ИФР-1 наступает **через 5–10 лет** и более.
- ❖ Согласно международным рекомендациям, в связи с отсроченным эффектом наступления ремиссии и высоким риском развития осложнений лучевую терапию используют **только при неэффективности оперативного и/или медикаментозного лечения.**

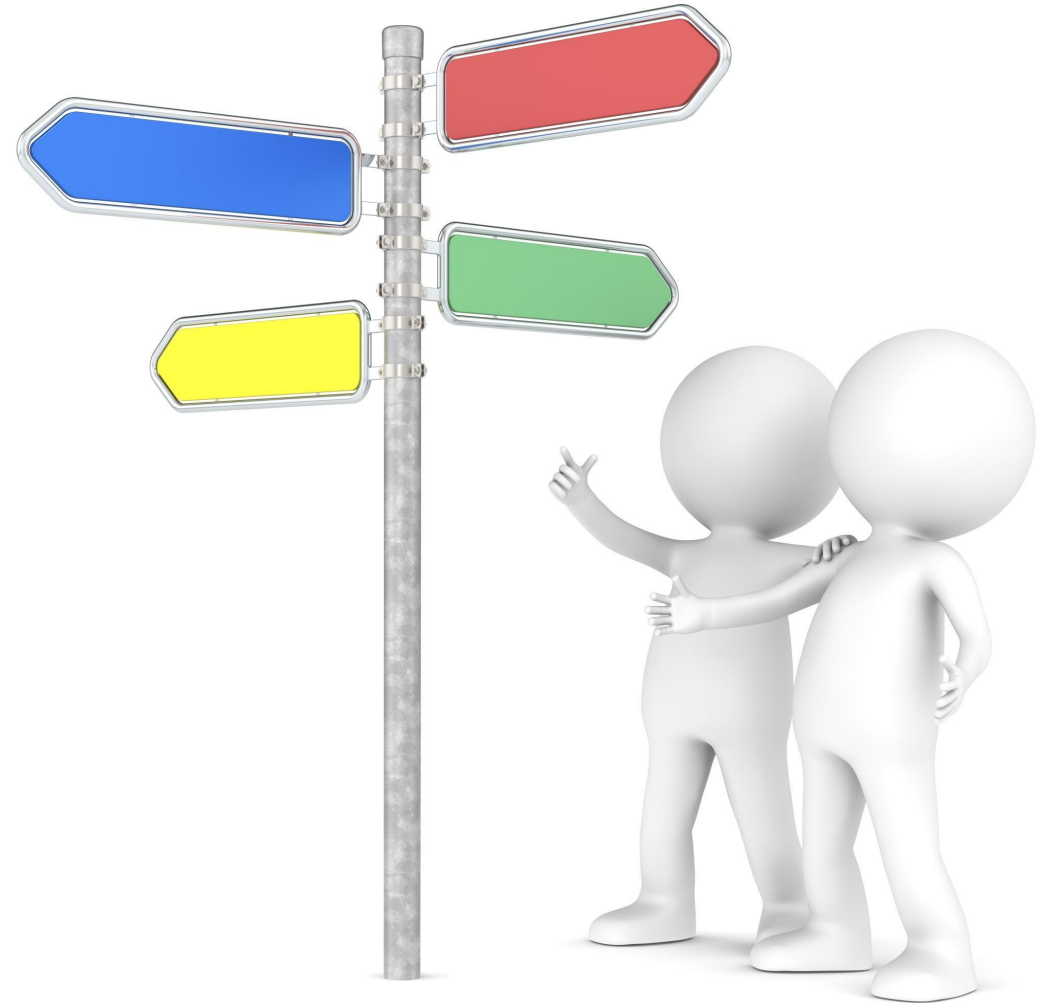


НЕДОСТАТОЧНАЯ СЕКРЕЦИЯ ГОРМОНА РОСТА



КЛАССИФИКАЦИЯ

- Врожденная и приобретенная
- У детей, у подростков, у взрослых
- Частичная и полная
- Перманентная или преходящая
- Изолированная или сочетанная



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЭТИОЛОГИЯ

Чаще у детей, чем у взрослых

Примерно 1 на 7000 новорожденных

Нередко ассоциирована с генетическими заболеваниями (синдром Шерешевского-Тернера, синдром Прадера-Вилли)

Часто у детей с «волчьей пастью» или с «заячьей губой»

Опухоль гипофиза или объемное образование параселлярной области (50 и 20 %)

Черепно-мозговые травмы, инфекция (5 %), радиация

Идиопатические (15 %)

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Позднее половое созревание

Снижение минеральной плотности кости

Миастения, слабость, плохая переносимость температур

Висцеральное ожирение

Нарушения липидного спектра и атеросклероз

Нарушение фибринолиза

Эндотелиальная дисфункция

Повышение риска сердечно-сосудистых осложнений

Психологические аспекты: депрессия, невозможность сконцентрироваться, ухудшение памяти, повышение тревожности



ДИАГНОСТИКА

Определение плазменного уровня ИФР-1.

При его снижении – стимулирующие пробы с инсулином, клофелином, аргинином, соматолиберином.

ЛЕЧЕНИЕ

Заместительная терапия генно-инженерным человеческим гормоном роста

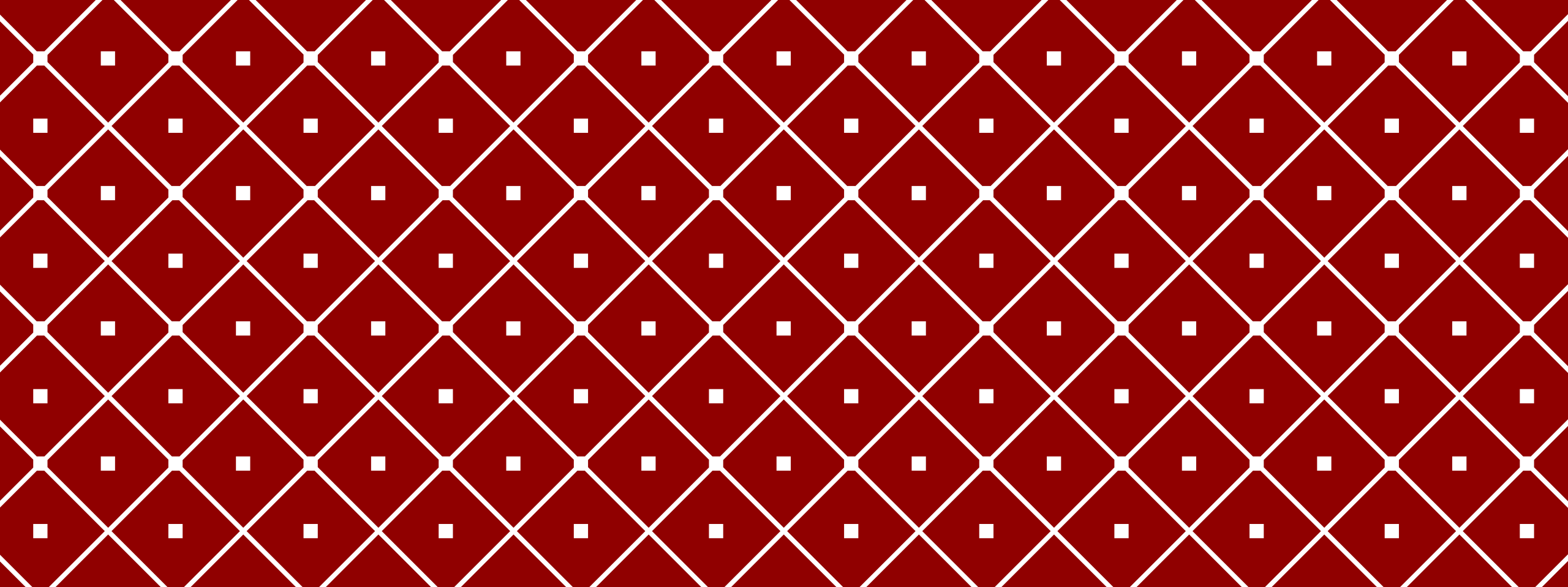
0,125 Ед/кг – 0,25 Ед/кг соматропина

В ЖНВЛП по показаниям «карликовость» и «синдром Тернера»

«Растан»

При дефиците гормона роста у взрослых начальная доза составляет 0,15–0,3 мг/сут (что соответствует 0,45–0,9 МЕ/сут) с последующим увеличением в зависимости от эффекта. Поддерживающая доза подбирается индивидуально, но не превышает, как правило, 1 мг/сут, что соответствует 3 МЕ/сут. Пожилым доза меньше.

45 МЕ (3 флакона по 3 мл) – 11 000 руб. (на 15-30 дней)



ЧТО-ТО ЕЩЁ? |

ГОРМОН РОСТА И ОНКОГЕНЕЗ

ГР и ИФР могут оказывать прямые или опосредованные митогенные эффекты.

Очевидной причинно-следственной связи акромегалии и онкологических заболеваний выявлено не было.

У больных акромегалией концентрация ГР коррелирует с уровнем смертности от рака толстой кишки, но не с частотой его развития.

СИНДРОМ МАТЕРИНСКОЙ ДЕПРИВАЦИИ И ПСИХОСОЦИАЛЬНАЯ КАРЛИКОВОСТЬ

Пренебрежение или жестокое обращение с младенцем могут нарушать рост и обуславливать задержку роста (NB: совместно с фактором недостаточного питания).

У детей более старшего возраста в ответ на жестокое обращение или тяжелые эмоциональные переживания можно выявить патологические циркадные ритмы и снижение общей секреции гормона роста.

Эти нарушения могут быть обратимы при помещении детей в среду поддержки, где рост и нейроэндокринные механизмы регуляции секреции ГР быстро возвращаются к норме.

Патогенез неизвестен; у взрослых физический и эмоциональный стресс вызывает усиление секреции ГР.

ГИПЕРСЕКРЕЦИЯ ГР, СВЯЗАННАЯ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

Декомпенсация сахарного диабета (купируется холинолитиками – ингибируют гипоталамическую секрецию соматостатина)

Печеночная недостаточность

Уремия

Нервная анорексия

Белково-энергетическая недостаточность

ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА ГОРМОНОМ РОСТА

Дефицит гормона роста связан с развитием остеопороза

На фоне приема ГР увеличивается индекс образования костной ткани и снижается скорость резорбции (при идиопатическом остеопорозе), однако эстрогены и бисфосфонаты значительно эффективнее.

ПРИМЕНЕНИЕ ГОРМОНА РОСТА ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

ГР одобрен FDA как препарат для лечения кахексии при ВИЧ

Способствует достижению положительного азотистого баланса, увеличению мышечной массы и повышает работоспособность.

Недостаточная доказательная база.