

Патофизиология эндокринной системы – II

НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ (НД) (diabetes insipidus – безвкусный диабет), мочеизнурение

Это синдром гипотонической полиурии и полидипсии, вызванный неспособностью удерживать воду и концентрировать мочу из-за недостаточной эффективности вазопрессивного механизма (АДГ). На его долю приходится 0,5% случаев от всех видов эндокринопатий, чаще отмечается у подростков и молодых людей.

Различают две главные этиологические разновидности НД:

- центральный (нейрогенный, гипоталамический, гипофизарный?);
- периферический (нефрогенный).

Центральный НД – результат нарушения синтеза и секреции АДГ, вызванный поражением гипоталамуса или гипофиза:

- 1) *наследственный – результат дефекта синтеза АДГ (может быть изолированная форма или в структуре синдрома Вольфрама, т.е. сахарный диабет, атрофия зрительного нерва, глухота, вестибулярные нарушения).*

2) приобретенный:

- *идиопатический* – отмечается **дегенерация ядер гипоталамуса** неясной этиологии. Ряд исследователей истинной причиной данных нарушений считают развитие **аутоиммунного гипоталамического энцефалита** (в неврологии - диэнцефалит) или **аутоиммунного гипофизита** частота $\approx 1/3$. Провоцирует их развитие – вирусные инфекции, энцефалит и др.;
- *деструктивные изменения гипоталамуса* при воздействии выше перечисленных этиологических факторов: $\approx 1/3$ **опухоли**, $\approx 1/3$ **гранулемы, травмы, сосудистые нарушения, воспалительные процессы.**

Периферический (нефрогенный) НД –
неотвечаемость почек на АДГ (концентрация АДГ в крови высокая):

- 1) *наследственный* – результат **генетического дефекта** рецепторного аппарата клеток дистальных канальцев нефрона и собирательных трубочек и/или нарушение передачи сигнала на вторичный посредник (аденилатциклаза);
- 2) *приобретенный*:
 - аутоиммунный – аутоантитела к АДГ, рецепторам;
 - *нарушение работы клеток-мишеней* различными химическими веществами, лекарственными препаратами: литий и фториды – блокируют рецепторы к АДГ (фторид натрия – ингредиент зубных паст), антибиотик демеклоциклин блокирует аденилатциклазу, $K^+ \downarrow \rightarrow$ Пр $E_2 \uparrow \rightarrow$ аденилатциклаза \downarrow , $Ca^{2+} \uparrow \rightarrow$ блокирует взаимодействие с аденилатциклазой.

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез любой формы НД *зависит от* конкретной *этиологии и тяжести поражения*. Например, различают *4 подтипа центрального НД* в зависимости от количества и «качества» клеток секретируемых АДГ:

- *1 подтип – нет клеток, секретирующих АДГ* (секреция отсутствует и на стимуляцию гипертоническими растворами и на гипогидратацию);
- *2 подтип – гипогидратация вызывает резкий прирост концентрации АДГ в крови, но нет реакции на гипертонический раствор (дефект осморецепторов);*

ПАТОГЕНЕЗ (продолжение)

- 3 подтип – *повышена* установочная точка *осмотического гомеостаза*, *снижена чувствительность* центральных *осморецепторов*. Т.е. имеется замедленная секреция АДГ на прирост осмолярности плазмы крови;
- 4 подтип – нормальный порог чувствительности центральных осморецепторов, но снижен объем секреции АДГ, приходящийся на единицу прироста осмолярности плазмы (*относительная недостаточность вазопрессиногенеза*).

- Для возникновения болезни необходимо поражение *более 80% клеток*, продуцирующих АДГ.
- Дефицит эффектов гормона влечет за собой *торможение факультативной реабсорбции H₂O* в дистальных канальцах нефрона и собирательных трубочек почек
(*в норме она достигает ≈ 20% от общего объема первичной мочи*).
- Общими чертами патогенеза НД являются изменения *водно-минерального обмена* и сопутствующие *неврологические нарушения*.
- Вследствие потери воды (без натрия !!!) развивается *гиперосмолярная гипогидратация, гипотоническая полиурия, гипостенурия, никтурия*.

КЛИНИКО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НД

- Нередко пациенты **способны указать день и час**, с которых они считают себя больными (**начало полиурии**). Выделение мочи возрастает **от 3-6, а то и до 18-20 л/сутки**.
- Выведение H_2O без ионов Na^+ (**факультативная реабсорбция воды**) способствует увеличению концентрации натрия → **гиперосмолярность плазмы крови** ↑ → **возбудимость центра жажды гипоталамуса** ↑ → возникает **жажда и полидипсия** (увеличение потребления воды).
- Большинство больных предпочитают **утолять жажду ледяной** водой (центр жажды и терморегуляции в гипоталамусе находится в тесной взаимосвязи).
- У детей НД может **начинаться энурезом**, иногда с проявлениями **гипертермии и потери веса**. Если больной имеет возможность пить воду - состояние компенсируется.
- У беспомощных больных, в бессознательном состоянии, **при недостаточности воды** течение синдрома отягощается **гиперосмолярностью межклеточной жидкости**. Нейроны обезвоживаются – **наблюдается нарушение сознания, летаргия и может развиться гиперосмолярная кома**.

СИНДРОМ НЕАДЕКВАТНО-ИЗБЫТОЧНОЙ ПРОДУКЦИИ АДГ

В европейской медицинской литературе – синдром **Пархона (1933)**, в Американской – синдром **Щварца-Барттера (1967)**. Пархон описал его *как гипергидропексический синдром или несахарный антидиабет.*

Характеризуется **гипергидратацией организма** из-за автономной или нерегулируемой продукцией **избытка АДГ** (секреция АДГ не зависит от осмотических и волемических стимулов).

ЭТИОЛОГИЯ

Развитие синдрома может быть следствием:

1. Центральных (гипоталамических) нарушений:

- после повреждения мозга, нейрохирургических вмешательств, повышения внутричерепного давления;
- опухоли гипоталамуса (**вазопрессинома**);
- следствием побочного эффекта ряда лекарственных препаратов, **изменяющих баланс нейротрансмиттеров** на уровне гипоталамуса (нейролептики, антидепрессанты, противосудорожные и др. психотропные средства);
- токсическое действие химических веществ – отравление никотином, дихлофосом и др.;
- местные раздражения в ЦНС без деструкции нейронов, секретирующих АДГ (при энцефалитах, менингитах, абсцессах, гематомах).

ЭТИОЛОГИЯ (продолжение)

2. Периферических нарушений (структурно-функциональные характеристики гипоталамуса соответствуют норме):

- **эктопическая продукция АДГ** – синтез данного гормона клетками мелкоклеточного бронхогенного рака легких, карциномой ЖКТ, лимфомами и др. (функциональная апаплазия злокачественных клеток);
- **усиление рецепции к АДГ и передачи сигнала в клетках-мишенях** – это побочный эффект некоторых лекарств, усиливающих его действие на нефрон.

Имитировать клинику синдрома Пархона может длительная искусственная вентиляция легких под постоянным положительным давлением при декомпенсированной ДН.

Механизм: давление в грудной полости $\uparrow \rightarrow$ кровенаполнение правого предсердия $\downarrow \rightarrow$ давление в легочной артерии $\downarrow \rightarrow$ активация рецепторов растяжения правого предсердия и барорецепторов низкого давления (защита от гиповолемии) \rightarrow АДГ \uparrow .

КЛИНИКО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕСАХАРНОГО АНТИДЕАБЕТА

Гиперпродукция АДГ или повышенная к нему чувствительность клеток-мишеней вызывает **задержку воды в организм без задержки Na**. Развивается *гипергидратация гипоосмолярная* → *гиперволемия*, что *приводит к:*

- подавлению компенсаторной продукции альдостерона (осморецепторы не реагируют);
- стимуляции секреции предсердного натрийуретического пептида, натрийурез↑ (порочный круг).

Ввиду гипоосмолярности межклеточной жидкости вода перемещается в клетку (закон осмоса) – **гипергидратация клетки**. Больные могут иметь избыточный вес, но в отличие от истинного ожирения, масса тела весьма лабильна.

В ряде случаев может иметь место повышение АД (гиперволемия) – **вторичная артериальная гипертензия**. Моча концентрирована (осмолярность > 300мосмоль/л).

Гипервазопрессия (АДГ↑↑) может иметь и собственные, помимо гипонатриемии, эффекты внутри ЦНС – *пациенты тревожны, мнительны, раздражительны, подвержены стрессовым воздействиям.*

Картина собственно водного отравления развивается уже **при снижении концентрации Na** в плазме **менее 120 мЭкв/л** – *появляется головная боль, головокружение, анорексия, тошнота, характерный «вкус медной пуговицы» во рту.*

По мере нарастания гипонатриемии и гипергидратации клеток в ЦНС (**при концентрации Na менее 110 мЭкв/л**) *отмечаются признаки дезориентации, сонливость, слабость, сердечная аритмия, судороги, может все это закончиться гипоосмолярной комой.*

ГИПЕРПРОДУКЦИЯ АДЕНОГИПОФИЗА

Синдромы, обусловленные повышенной секрецией гормонов передней долей гипофиза (аденогипофиза), получили название **гиперпитуаризмические**.

Основные причины развития:

- **доброкачественные опухоли** (аденомы) одного типа клеток гипофиза, секретирующих повышенное количество определенного гормона (редко встречаются злокачественные новообразования);
- **гипоплазия клеток гипофиза** в ответ на увеличение влияния гипоталамических либеринов и/или снижения влияния гипоталамических статинов;
- **эктопические очаги синтеза** гормонов гипофиза.

При быстро **растущих** аденомах гипофиза может происходить **сдавление** рядом расположенных секреторных клеток → **гипофизарная дисфункция**, т.е. отмечается избыток продукции одного гипофизарного гормона и дефицит другого (остальных) его гормонов.



ОСНОВНЫЕ ФОРМЫ (виды) ГИПЕРПИТУИТАРИЗМА

КЛИНИКО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГИПЕРПИТУИТАРИЗМОВ

I. Гиперпродукция соматотропного гормона (СТГ, ГР).

Причинами повышенной секреции ГР являются:

- **≈ 99% наблюдений – соматотропинома** – опухоль из эозинофильных клеток гипофиза, синтезирующих данный гормон (аденогипофизарная локализация опухоли);
- **≈ 1% наблюдений** – гиперпродукция **соматолиберина** гипоталамусом и **вторичная (неопухолеватая) гиперплазия** эозинофильных клеток гипофиза;
- **очень редко – эктопические соматотропиномы**, локализованные в парафарингиальных областях, бронхах, ЖКТ, поджелудочной железе.

Одним из **основных эффектов ГР** является **увеличение скорости размножения всех, способных к этому, клеток организма, увеличение их в размерах. Он стимулирует линейный рост, общие размеры тела, его массу, размеры и массу отдельных органов.**

Данный морфологический эффект ГР наиболее эффективно используется *в растущем организме* и, в первую очередь, *за счет увеличения длины трубчатых костей* (их длина определяет рост организма).

Именно в детском организме наибольшей чувствительностью к действию ГР *обладают хрящи*, расположенные в *эпизарной области трубчатых костей (зоны роста)*. В зонах роста СТГ *стимулирует:*

- **процессы хондроплазии** – образование новых клеток в хрящевых пластинках (пролиферация хондроцитов);
- **синтез коллагена и мукополисахаридов** (хондриотин-сульфата) этими клетками.

После полового созревания, под влиянием половых гормонов (*андрогенов*), происходит постепенное *окостенение эпифизарных хрящей* и данный эффект действия исчезает.

ГР в этом случае способен *лишь усиливать* периостальный рост кости (*рост «вширь»*) за счет размножения клеток надкостницы и влиять на рост *не «костных» тканей и органов*.

Осуществление указанных изменений в организме происходит благодаря ряда метаболических эффектов, свойственных СТГ:

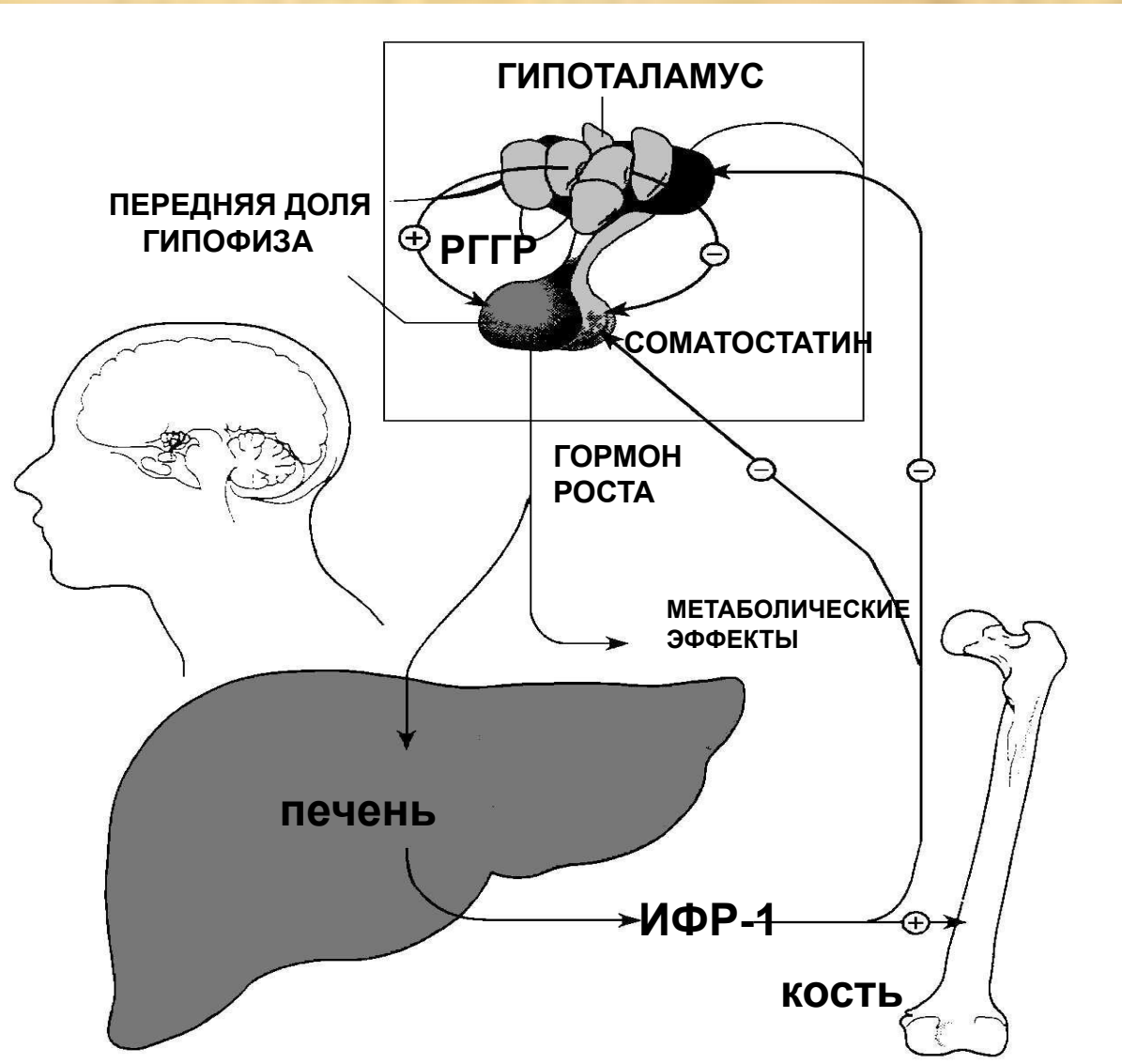
- **белковый обмен** – он задерживает азот в организме, увеличивает скорость поступления аминокислот в клетку, ускоряет синтез различных РНК и микросомальный синтез ДНК, замедляет разрушение белка;
- **углеводный обмен:** – I острый эффект: в мышцах и жировой ткани стимулирует поглощение глюкозы;
– II поздний эффект (**через 1 час после увеличения концентрации ГР в крови**): торможения как поглощения, так и утилизация глюкозы клетками, может развиться гипергликемия;
- **жировой обмен** – липолитическое действие: усиленный выход из жировых депо свободных жирных кислот и использования их клетками печени и мышц в виде энергетического субстрата с образованием кетоновых тел.

Гипергликемия и активация липолиза позволяет считать **СТГ контринсулярным гормоном**, т.е. его эффект противоположен эффектам инсулина – **диабетогенное действие СТГ**. Оно нередко проявляется при гиперпродукции ГР.

Непосредственные эффекты СТГ (большинство их них) реализуется не самим гормоном, а **соматомединами**. Их известно порядка семи, но наибольшее значение имеют следующие:

- **соматомедин С** (инсулиноподобный фактор роста I – ИФР-I). Он **посредник** всех основных ростовых и метаболических эффектов СТГ **в постнатальном периоде**, синтезируется под влиянием ГР в основном макрофагами печени, затем по убывающей почками, костями, мышцами, ЖКТ и в самом гипофизе;
- **самотомедин А** (инсулинопобный фактор II – ИФР-II). Действует как **основной ростовой фактор плода**. Для его синтеза требуется минимальное количество СТГ. **После рождения** ребенка эффект ИФР-II ослабевает на протяжении первого года жизни и является **актуальным лишь для зачатков зубов**;
- **соматомедин В** (ИФР-III) – о нем известно мало, возможно участвует в СТГ-зависимом **усилении роста глиальных клеток**.

регуляция секреции гормона роста



Клинически, в зависимости от онтогенетического периода развития организма, **гиперпродукция** ГР проявляется *гипофизарным гигантизмом и акромегалией*.

- **Гипофизарный гигантизм**. Врожденный и ранний избыток ГР ведет к ускоренному росту костей в длину, вызывает увеличение размеров мягких соединительно-тканых структур (фиброзных сумок, связок, кожи).

ГР оказывает сильное стимулирующее влияние **на синтез белка** в скелетных и гладких мышцах, **пролиферативные процессы** во внутренних органах.

Обычно, явления гигантизма **проявляется в пубертатном периоде (10-15 лет)** в виде быстрого, но равномерного роста. По имеющимся достоверным литературным источникам **самым высоким** человеком на земле считается Вальдоф (США), *13 лет: рост – 214 см, в 22 года – рост 286 см, вес 200 кг*, а у **женщин** – китаянка Зенг Зи Ля, *13 лет: рост 212 см, в 17 лет – 244 см*.

Гигантским считается рост **более 200 см у мужчин и 190 см – у женщин**.

Продолжительность жизни гипофизарных гигантов, в основном, ниже таковой, чем у нормального человека.

Объясняется это следующим:

- несоответствием величины и массы внутренних органов **размерам тела** (несмотря на спленомегалию все же наблюдается относительное уменьшение органов в сравнении с возросшим ростом). Поэтому **возможно** проявление недостаточности **в работе** ряда органов – **сердца, печени, почек и т.д.** Нередко развивается *кардиомегалия*, осложняемая *миокардиодистрофией* и застойной сердечной недостаточностью по левожелудочковому типу;
- несоответствием развития мышц **размерам тела**. Отмечается мышечная слабость, повышенная утомляемость, гипотрофия (результат дегенеративных изменений миофибрилл, разрастание соединительной ткани из-за повышенной нагрузки на них);
- **гипергликемией и кетониемией** – результат повышенного влияния ГР на углеводный и липидный обмены – ***контринсулярный эффект***. Длительное наличие гипергликемии может вызвать истощение инсулинового аппарата поджелудочной железы и развитие ***вторичного СД (у 25% развивается СД с кетоацидозом)***;

- **гипогонадизмом** – до 30% пациентов имеют нарушение половой функции: *снижение либидо, потенции, раннее прекращение менструаций, недоразвитие внешних и внутренних половых признаков (органов). Часто отмечается бесплодие.* **Механизм** – сдавление аденомой клеток гипофиза, секретирующих гонадотропины;
- **гипертериодизмом** - ИФР I вызывает гиперплазию щитовидной железы, выражением этого служит – повышение основного обмена, потливость, непереносимость жары;
- **психоневрологическими нарушениями.** Они характеризуются - нарушением сна, раздражительностью, эмоциональной неустойчивостью и др. При большом размере и инвазивном росте соматотропином гипофиза клиника проявляется головной болью, дефектом полей зрения и др.

В дифференциально-диагностическом плане, следует помнить, что высокий рост – не всегда есть следствие гипофизарной гиперфункции. Он может быть проявлением:

- *унаследованной повышенной энергией роста* – описаны случаи из медицинской практики – от родителей гигантов рождались дети по массе и росту соответствовавшие годовалому ребенку. Например у одной такой пары родился мальчик – *вес 10 кг 700гр при длине 76 см;*
- *удлиненного ростового периода*, вследствие снижения функции (концентрации) половых гормонов. Поэтому удлиняется рост конечностей за счет задержки окостенение их ростовых зон.

Отсюда, при нормальных концентрациях СТГ, у пациентов *с ранним или врожденным гипогонадизмом* отмечается высокий рост;

- *гипотрофии у подростков* – в данном случае выпадает ингибирующее влияние ИФР-I на центральные ростовые регуляторы (*не работает обратная отрицательная связь*).

Если гиперсекреция ГР носит выраженный характер, то уже при незначительном росте тела появляются признаки увеличения мягких тканей и внутренних органов – *акромегалия*.

Гипофизарный гигантизм может переходить в акромегалию, если аденома передней доли гипофиза продолжает секрецию после пубертата – *синдром гигантоакромегалии*.

При гиперсекреции ГР **после закрытия зон роста, акромегалия** может быть **единственным проявлением** данного процесса, а рост акромегаликов совсем не обязательно является гигантским.

Проявления акромегалии – непропорциональное увеличение в размерах рук, ног и нижней челюсти (**акральные или дистальные части тела**). Ладони становятся несоизмеримо широкими, а пальцы сильно утолщаются. Кости увеличиваются в ширину путем периостального роста. Характерными являются грубые черты лица за счет разрастания мягких тканей носа, губ, подбородка, отмечается спланхомегалия. Часто кожа гиперпигментирована. Все это делает внешний вид больных столь характерным, что они – **«Похожи друг на друга больше, чем на членов собственных семей»** (Дж. Дениелс и Дж. Мартин, 1904).

Описаны *парциональные формы акромегалии и одностороннего гемигигантизма*. Это когда ускоренный рост касается половины тела или только отдельных органов (частей тела) – *головы, сердца и т.д.*

Есть внешне *напоминающие акромегалию* заболевания *не гипофизарной природы*, при которых имеется гиперплазия мягких тканей конечностей и лица.

Например, синдром Турена-Соланта-Голе – массивное утолщение кожи лица, кожи и кистей дистальных отделов конечностей, гипергидроз и себорея. Отмечаются симптомы барабанных палочек, «часовых стекол» и себорея. Этиология и патогенез данного синдрома неизвестны.

Клинико-патофизиологические *проявления акромегалии и гигантизма идентичны*, так как они являются формами (а часто и стадиями) одного заболевания.

II. ГИПЕРПРОДУКЦИЯ ПРОЛАКТИНА. Отмечается при пролактин-продуцирующих опухолях гипофиза (пролактиномах), $\approx 25\%$ от всех аденом гипофиза. Возможны и центральные (гипоталамические) нарушения – увеличение в гипоталамусе опиоидных нейротрансмиттеров \rightarrow синтез пролактина \uparrow .

Клинико-патофизиологическая характеристика.

Высокие концентрации пролактина угнетают способность гипоталамуса резко усиливать продукцию гонадолиберина (ФСТ и ЛГ) в середине овариально-менструального цикла, что необходимо для овуляции. Ее не происходит, следовательно, нарушается репродуктивная функция у женщин. Имеет место аменорея и галакторея.

III. Гиперпродукция АКТГ – это следствие:

- базофильной аденомы гипофиза;
- снижение в гипоталамусе концентрации дофамина-нейротрансмиттера, тормозящего секрецию кортиколиберина.

Результат – активируется вся система кортикотропин-АКТГ-кортизол. Оба надпочечника диффузно гиперплазируются - болезнь Иценко-Кушенга.

ГИПОПРОДУКЦИЯ АДЕНОГИПОФИЗА

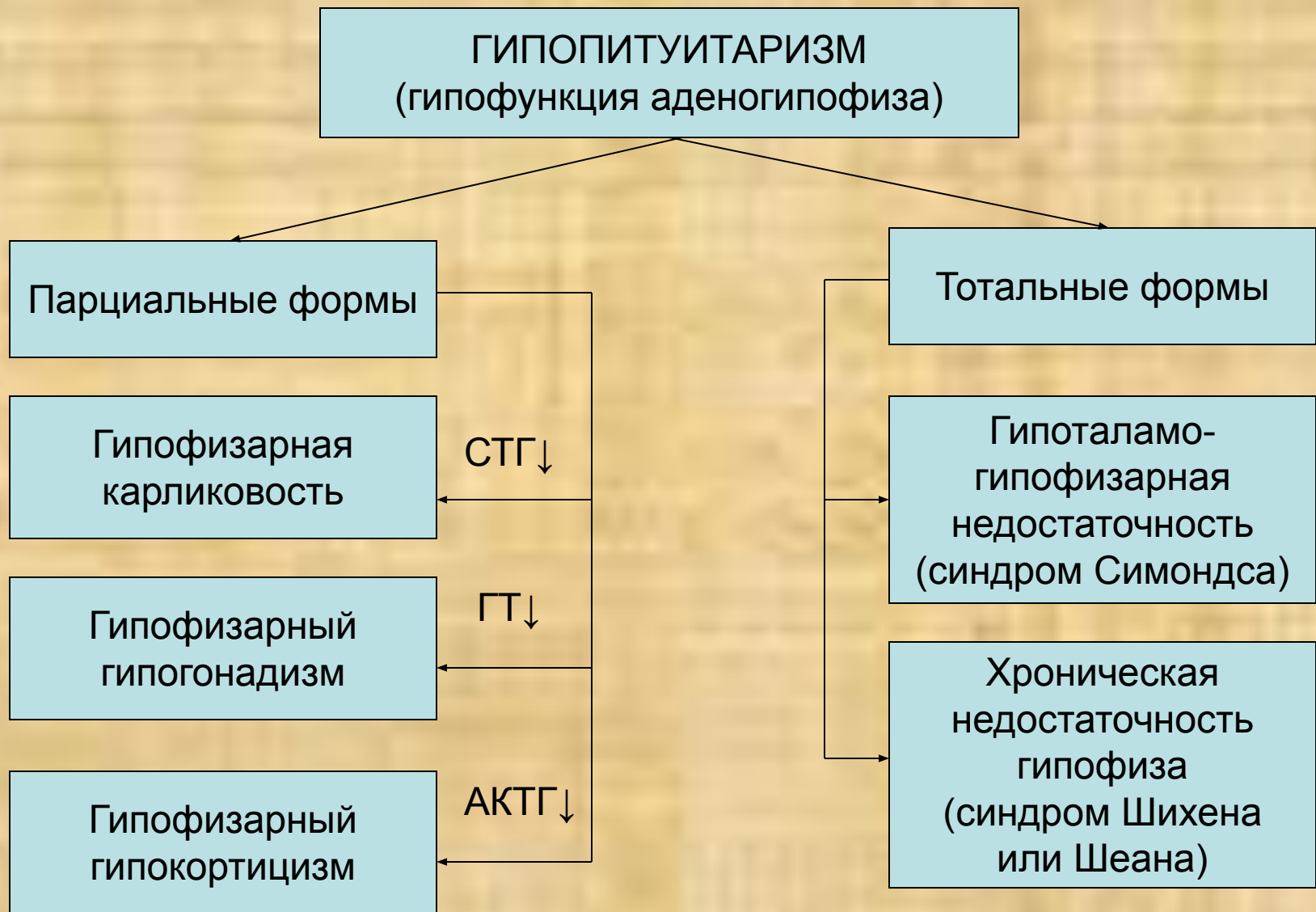
Синдромы, обусловленные дефицитом гормонов передней доли гипофиза (аденогипофиза), получили название **гипопитуитаризмических**. Основные причины развития:

- сдавление (разрушение) аденогипофиза опухолями (доброкачественными, злокачественными, метастазами);
- разрушение аденогипофиза при хирургических операциях, облучении, иммунной аутоагрессии;
- тромбоз, кровоизлияние в ткань гипофиза (артериальная гипертензия, травма);
- ишемия гипофиза – послеродовый ишемически-геморрагический некроз (обычно на фоне гипертрофированного во время беременности гипофиза) при большой кровопотере во время родов;
- генетические дефекты – нарушение образования (активности) СТГ, ГГ, ТТГ;

- врожденные пороки развития – аплазия гипофиза, энцефалоцеле основания мозга;
- воспалительные процессы – туберкулез, сифилис;
- гипотрофия и/или гипоплазия аденогипофиза (синдром «пустого турецкого седла»).

Если затронута секреция только одного аденогипофизарного гормона, говорят о *парциальном (частичном) гипопитуитаризме* (АКТГ-гипопитуитаризм, ТТГ-гипопитуитаризм и т. д.).

При нарушении секреции всех аденогипофизарных гормонов, говорят о *пангипопитуитаризме*, или тотальной гипофизарной недостаточности.



ОСНОВНЫЕ ФОРМЫ (ВИДЫ) ГИПОПИТУИТАРИЗМА

КЛИНИКО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГИПОФИЗАРНОЙ КАРЛИКОВОСТИ (ГИПОФИЗАРНЫЙ НАНИЗМ, МИКРОСОМИЯ, НАНОСОМИЯ)

Гипофизарный нанизм – первичная форма торможения роста, обусловленная *недостаток секреции ГР* в аденогипофизе и отмечается в детском возрасте. Нередко может проявляться *в сочетании с дефицитом ГТГ, ТТГ*.

Кроме перечисленных общих причинных факторов, имеются определенные этиологические моменты в развитии гипофизарной карликовости:

- 1) развитие заболевания может отмечаться как следствие *осложнения родов при ягодичном предлежании*. Очень часто наблюдающаяся при этом предлежании сильная компрессия и внезапная декомпрессия черепа может повредить ножку гипофиза и венозное сплетение его портальной системы;
- 2) существует наследственный гипофизарный нанизм:
 - аутосомно-рецессивный (*дефект гена СТГ*), сцепленный с X-хромосомой.

- Основным клиническим **проявлением** данного синдрома является **маленький рост**. Однако, нужно учитывать не только абсолютный рост, но и отставание в росте по отношению к возрастной группе. **Темпы роста начинают снижаться на 2-4 году жизни**, но в зависимости от причины, это может произойти и позже.
- Если гипофизарный нанизм вызван **только дефицитом СТГ**, то это **практически здоровые люди**. Грубых нарушений пропорции тела нет, но часто сохраняются пропорции тела, свойственные детям (**преобладание длины туловища, над длиной конечностей**).
- Голова может иметь слегка большой относительный размер, а лоб выступать. Удлиненные ресницы – тоже характерный признак.
- У гипофизарных карликов ускоренно старение кожи (**геродерма**) – замедление ее обновления, но достоверных данных об увеличении скорости старения нет.
- Конечный рост таких больных может быть **в пределах 90-120 см**. Самая низкорослая жительница земли – голландская цирковая артистка Полин Мастерс – **59 см, вес – 4 кг**. Самый миниатюрный мужчина – Кальвин Филиппс – **67 см**, американец.

- Психическое развитие нормальное, какой-либо формы умственной или социальной неполноценности не отмечается. Они имеют хороший **интеллект**, отличаются **деловитостью** и нередко обладают **целеустремленностью**.
- Высокий **пронзительный голос** у многих лилипутов **не должен** восприниматься как **следствие** какой-либо **патологии** (например гипогонадизма). Он связан с **особенностями** миниатюрной гортани (**микроспланхния**), как резонатора.
- Когда же **снижается** и **продукция других тропных** гормонов (что бывает часто), то симптоматика зависит от степени **дефицита ТТГ, ГТГ**. Особая форма гипофизарного нанизма, сочетанного с гипогонадотропным гипогонадизмом, называется «**питуитарный инфантилизм**».
- Вызывается **краниофариенгеомами** или **аутоиммунным** процессом, разрушающим соответствующие клетки-регуляторы.
- У $\frac{1}{3}$ гипофизарных карликов отмечается отложение жира на туловище (**недостаток липолитического действия СТГ**), при этом конечности кажутся тонкими. Обычно при гипофизарном нанизме отмечается **бесплодие** (ГТГ↓)

Не всегда причиной наносомии является снижение секреции ГР. Это может быть обусловлено и:

- снижением выработки соматомединов (ИФР) в тканях;
- снижением чувствительности клеточных рецепторов к ИФР.

Описаны две клинические формы такого генеза:

- **у африканских пигмеев.** Для них характерна низкорослость – средний рост **мужчин – 145 см, женщин – 139 см.** пропорции тела обычные, нормальное половое развитие. **Содержание СТГ** в плазме крови соответствует **обычным константам.**

У этой категории людей **снижена секреция соматомедина С** (мутация гена ИФР I), при **сохранившейся** обычной продукции **соматомедина А.**

Отсюда – у пигмеев **относительный размер зубов больше, чем у обычных людей.** Вместе с тем у акромегаликов и гипофизарных гигантов, когда повышена концентрация соматомедина С, характерным симптомом является наличие **больших межзубных промежутков – диастем,** а относительный размер зубов снижен;

- **синдром Ларона** – аутосомно-рецессивная карликовость при высоком уровне СТГ, дефекте рецепторов СТГ, делающим невозможным адекватный синтез ИФР-I и II.

Задержки роста нередко имеет причины и *не связанные с дефицитом* его гипоталамических и гипофизарных регуляторов. Некоторые медицинские руководства *насчитывают до 28 разновидностей карликовости.*

КЛИНИКО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТОТАЛЬНОГО ГИПОПИТУИТАРИЗМА (СИНДРОМ СИМОНДСА И ШИХЕНА)

- **Синдром (болезнь) Симондса** – представляет собой гипоталамо-гипофизарную недостаточность, обусловленную **деструкцией части надбугорья (гипоталамуса) и аденогипофиза.**

Симондс описал у пациентки 46 лет заболевание, спровоцированное **родовым сепсисом и тромбозом эмбриональным некрозом гипофиза.** Наблюдал ее в гипопитуитарной коме, после десятилетнего пангипопитуитаризма.

Возможно его возникновение и вследствие **гнойных инфекций, гранулематоза и др.**

В клинике доминируют явления вторичного гипокортицизма, дефицита ТТГ и СТГ, с анорексией, обезвоживанием, обессоливанием, гипотермией, анемией и исхуданием.

Характерна картина **прогерии** – преждевременного развития внешних признаков старения (результат сочетанного воздействия **обезвоживания, гипотериоза и гипогонадной недостаточности**).

Анорексия, кахексия и истощение – это **не признак поражения гипофиза**, а **признак поражения гипоталамуса** (его вентролатеральных ядер, синтезирующих вещества, стимулирующих аппетит - нейропептид Y и др.)

- **Синдром Шихена** – хронический послеродовой пангипопитуитаризм – **самая частая форма тотальной гипофизарной недостаточности**.

Наблюдающееся у беременных **гиперплазия гипофиза** (стресс беременных) не **обеспечивается** адекватным **кровоснабжением** в его портальной системе.

Различные осложнения, возникающие в период родов, в послеродовом периоде (ДВС-синдром, острая кровопотеря, шок, коллапс) **могут спровоцировать** нарушение **кровоснабжение** в этом органе.

Развитие данного синдрома может отмечаться и у не беременных женщин, **а так же у мужчин**, причины – **шок, при гемагглютинации у больных с серповидноклеточной анемией и др.**

Циркуляторные расстройства, как правило, не вызывают острого некроза гипофиза. **Они инициируют запуск аутоиммунного процесса.** Развившийся аутоиммунный гипофизит довершает деструкцию гипофиза в подостром или даже хроническом режиме.

Аутоантитела к гипофизу регулярно выделяют при синдроме Шихена и, чаще всего, при классическом послеродовом поражении. Они направлены **против пролактотрофов.**

Клиническая картина отмечается доминированием симптомов **дефицита пролактотропинов и гонадотропинов.** Признаки гипотериоза, недостаточности гормонов коры надпочечника менее выражены, чем при синдроме Симондса.

Кахексия не характерна (может быть следствием недостаточности периферических желез).

Для развития явной клинической картины пангипопитуитаризма необходима **потеря около 90% ткани аденогипофиза.**

Недостаточность различных гипофизарных гормонов вносит определенный вклад в патогенез и клинику, и нередко, это проявляется в определенной последовательности – **вначале выявляется недостаточность СТГ, а затем ГТГ → АКТГ → ТТГ.**