

Лекция 7.

Заболевания гипоталамо-
гипофизарной системы.

Акромегалия.

Синдром несахарного диабета.

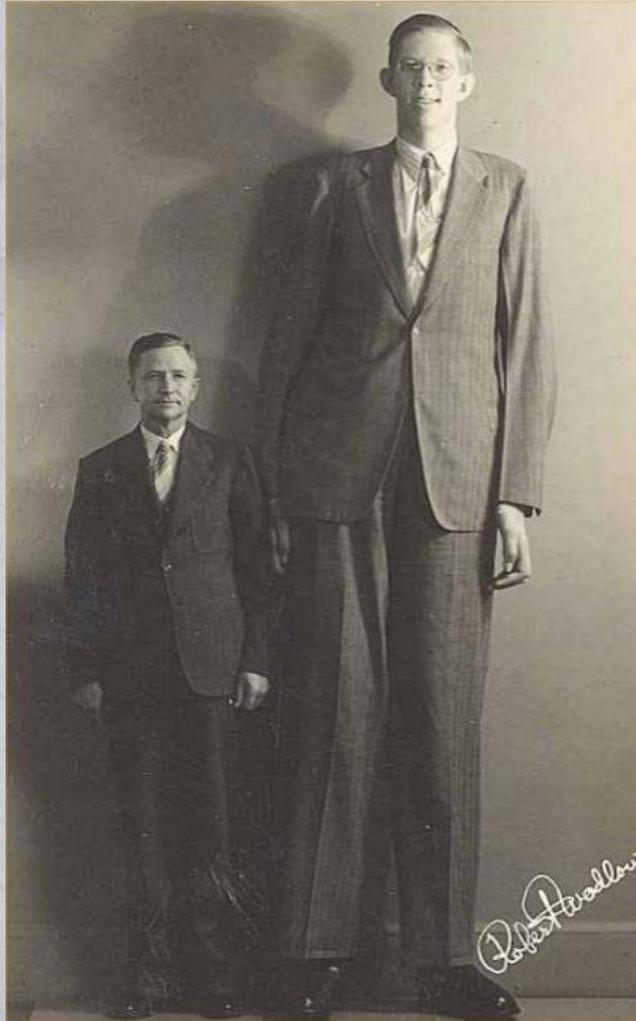
д.м.н.профессор Т.В.Моругова

АКРОМЕГАЛИЯ

- Тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией гормона роста у лиц с закончившимся физиологическим ростом



ГИГАНТИЗМ



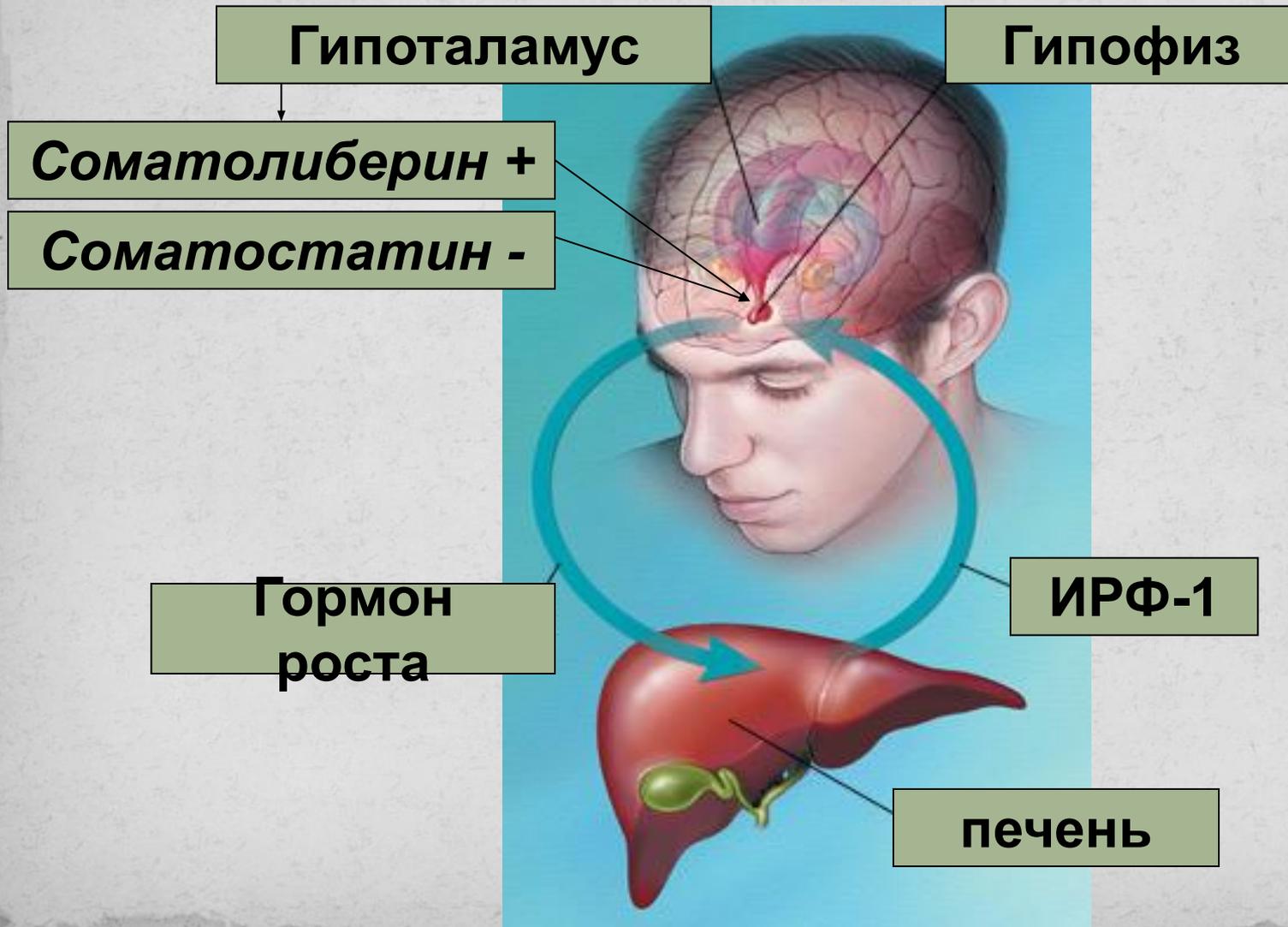
Акромегалия

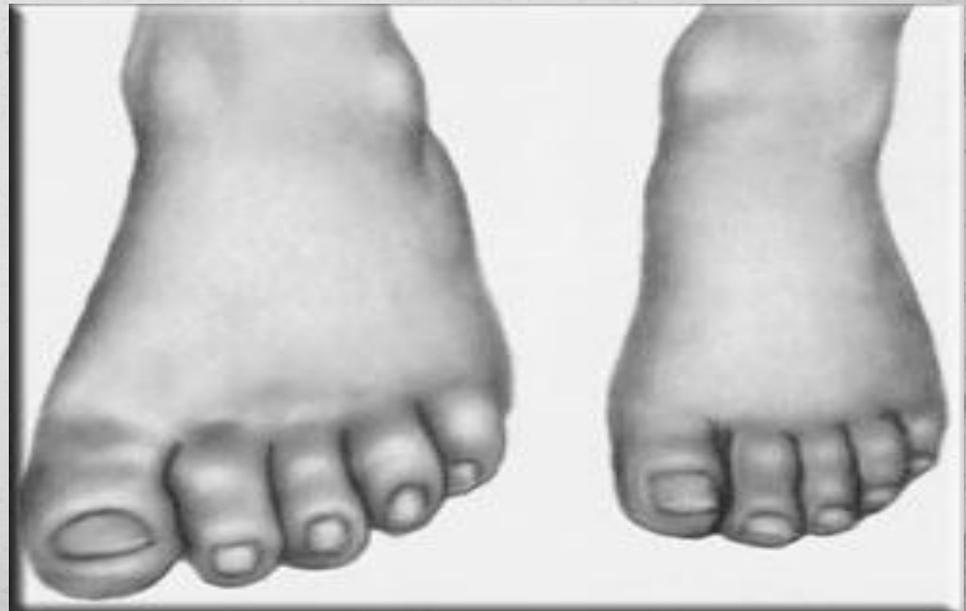
- На 1 млн. населения 50-70 случаев
- Ежегодно фиксируется 3-4 повторных случая
- Средняя длительность заболевания на момент заболевания составляет 8-10 лет
- Смертность среди больных акромегалией превышает в 10 раз таковую в общей популяции
50 % не леченных больных умирают в возрасте до 50 лет.

Этиология акромегалии

1. В 95% - аденома гипофиза (чаще - соматотропинома).
2. СТГ – секретирующая опухоль внегипофизарной локализации (глотка, яичниках, средостения (< 2%).
3. Повышенная секреция соматолиберина, приводящее к гиперплазии соматотрофов, с последующим формированием аденомы гипофиза (опухоли гипоталламуса, мелкоклеточный рак, опухоль ЖКТ) - < 3%.

Регуляция секреции ГР





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

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

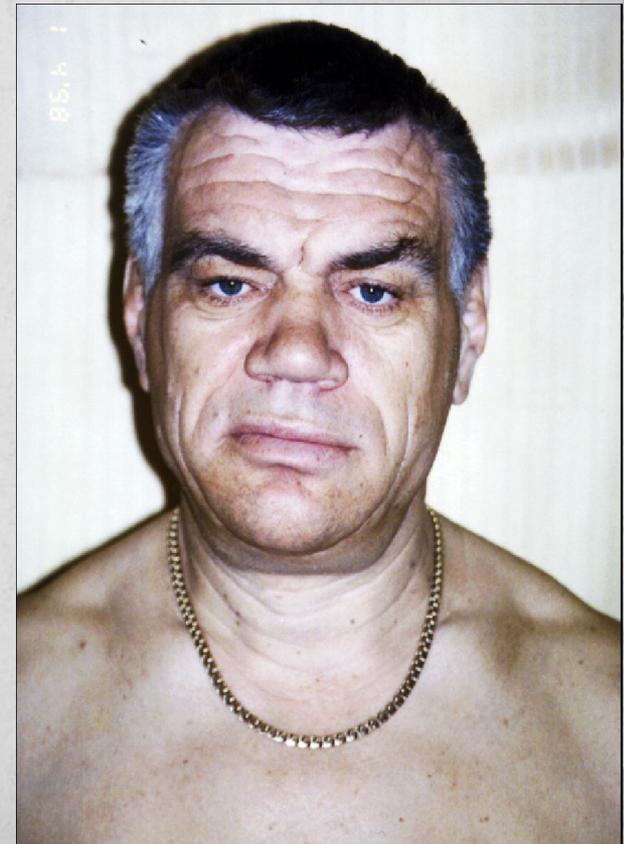
Клинические маски акромегалии

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*

Диагностика акромегалии

- 1-й уровень – первичное звено (поликлиника)

Жалобы: цефалгия, отечность лица, кистей, быструю утомляемость, потливость, боли в суставах, онемение, парастезии в пальцах рук, изменение внешности, увеличение размера кистей, стоп.

Объективно: укрупнение носа, губ, языка, утолщение пальцев рук, расширение стоп, межзубных промежутков, прогнатизм, грубая, толстая жирная кожа с повышенной потливостью, желтовато-сероватый оттенок кожи лица, низкий голос, невусы, бородавки, гирсутизм.

- ✓ R-гр. Череп в боковой проекции (увеличение турецкого седла)
- ✓ Глазное дно, поля зрения (хиазмальный синдром)
- ✓ Уровень гликемии

Диагностика акромегалии

- 2-й уровень – стационар
- Определение базального уровня СТГ и ИФР-1
- ОГТТ с 75 г глюкозы с определением СТГ исходно и через 30' – 60' – 90' – 120' после приема глюкозы
- Уровень пролактина, функции ЩЖ, гонад, надпочечников
- МРТ головного мозга (аденома гипофиза)

Диагностика акромегалии

- 3-й уровень – федеральный центр
- ОГТТ с 75 г глюкозы с определением СТГ (если не был проведен ранее), ИФР-1
- Точная визуализация аденомы гипофиза (МРТ с контрастированием)
- Консультация офтальмолога (подтверждение зрительных расстройств)
- Консультация кардиолога (подготовка к нейрохирургическому лечению)

Критерии исключения акромегалии

- Случайный уровень СТГ $< 0,4$ нг/мл (1,08 мЕД/л)
- Нормальный уровень ИРФ-1
- Минимальный уровень СТГ на фоне ОГТТ < 1 нг/мл (2,7 мЕд/л)

Лечение акромегалии

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).

Медикаментозная терапия

Показания:

- ✓ отсутствие зрительных нарушений,
- ✓ абсолютные противопоказания к хирургическому лечению,
- ✓ отказ от операции,
- ✓ необходимость сохранения всех функций гипофиза в ситуации планирования беременности
- ✓ неэффективность хирургии, лучевой терапии,
- ✓ предоперационная подготовка
- ✓ как дополнительная терапия к хирургической / лучевой терапии

- **Сандостатин-лар** 20-40 мг в/м 1 раз в 28 дней
 - либо

- **Октреотид - депо** 20-40 мг в/м 1 раз в 28 дней
 - либо

- **Ланреотид (Соматулин)** 30 мг в/м 1 раз в 10-14 дней
 - либо

- **Каберголин (достинекс)** 0,5 мг 1 раз в день (при СТР-ПРЛ-секретирующей аденоме)

Критерии полной ремиссии акромегалии

- Отсутствие признаков активности
- СТГ базальный $< 2,5$ нг/мл
- Минимальный уровень СТГ на фоне ОГТТ < 1 нг/мл
- Нормальный уровень ИРФ-1

**СИНДРОМ
НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА**

НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ (НС) – заболевание ,
при котором частично или полностью
отсутствует секреция АДГ либо к нему нарушена
чувствительность почек.

- **Центральный** (гипоталамический) обусловлен полным или частичным отсутствием секреции АДГ.

- **Нефрогенный** (вазопрессин – резистентный) обусловлен нарушением чувствительности к АДГ.
- **Дипсогенный** (психогенная полидипсия) в результате патологии центра жажды.

НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ

1:15000-17000 больных терапевтических стационаров.



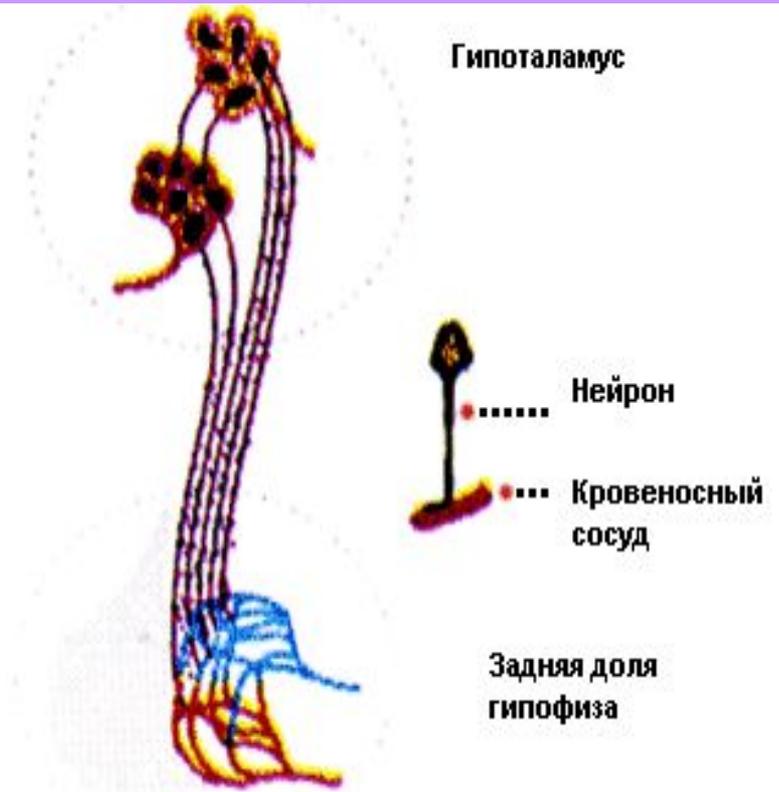
Чаще в возрасте 20-40 лет.

Дефицит вазопрессина является
причиной снижения
концентрационной функции мочи,
что проявляется полиурией и
полидипсией.

Особенности синтеза и секреции вазопрессина

- Синтезируется в телах нейронов гипоталамуса;
- Связывается с белком носителем нейрофизинном;
- Комплекс вазопрессин-нейрофизин транспортируется к терминальным расширениям аксонов нейрогипофиза и срединного возвышения, где и накапливается;
- Для манифестации несахарного диабета необходимо снижение секреторной способности нейрогипофиза на 85%

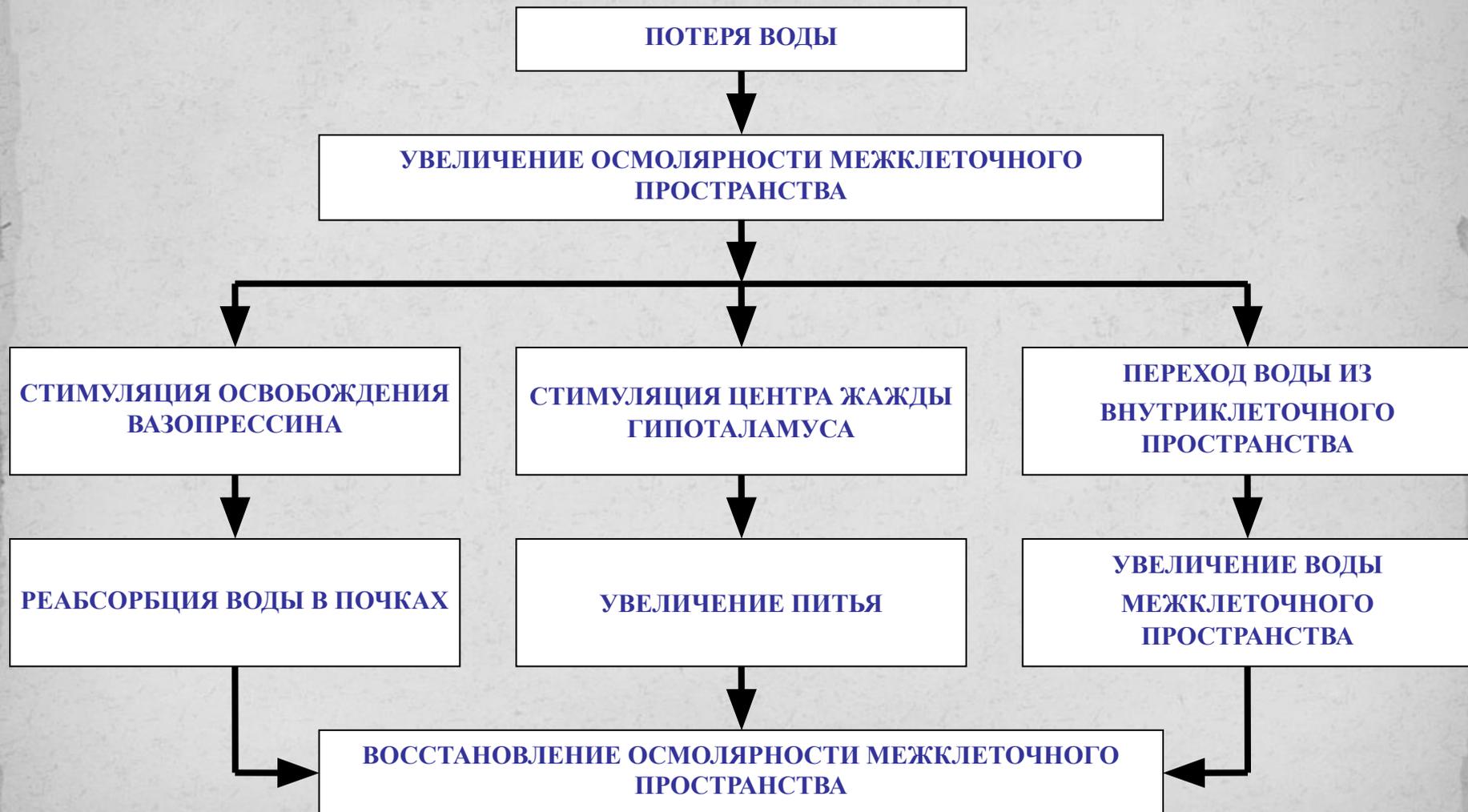
Вазопрессин синтезируется в гипоталамусе и накапливается в задней доле гипофиза



Физиология АДГ

↑ Осмоляльность плазмы на 1%	↑ Секрецию АДГ
↓ АД на 5-10%	
↓ ОЦК на 10%	
↑ t тела, никотин	
↓ Осмоляльность плазмы	↓ Секрецию АДГ
↑ АД	
↑ ОЦК	

МЕХАНИЗМЫ ПОДДЕРЖАНИЯ ВОДНОГО БАЛАНСА ОРГАНИЗМА



Нейрогенный несахарный диабет – дефицит АДГ

А. Приобретенный

- **Опухоли головного мозга**
- **Травма, хирургическое вмешательство**
- **Гранулема (саркоидоз, гистиоцитоз)**
- **Инфекции (менингоэнцефалит)**
- **Сосудистые повреждения (синдром Шиена, аневризмы)**
- **Аутоиммунный**
- **Идиопатический**

В. Семейный (генетические формы)

Нефрогенный несахарный диабет – нечувствительность к АДГ

А. Приобретенный

- Инфекции (пиелонефрит)
- Постобструктивный (гипертрофия простаты, обструкция мочеточника)
- Инфильтративные процессы (амилоидоз)
- Поликистоз почек
- Нарушения метаболизма (гипокалиемия, гиперкальциемия)
- Токсический (отравление литием, метоксифлураном)
- Гранулема (саркоидоз)

В. Семейный (генетические формы)

Клиника

Начало – внезапное, реже постепенное

- Полидипсия (до 10 л/сут.)
- Жажда, сухость во рту
- Полиурия (больше 2 л/сут.), никтурия
- Неврологические симптомы: головная боль, раздражительность
- При отсутствии доступа к воде развиваются гиперосмолярность мочи, дегидратация в виде заторможенности, гипертермия
- Аппетит часто снижен, что ведет к снижению веса

Диагностика

- Полидипсия от 3 до 20 литров в сутки
- Суточный диурез более 3-х л/сутки
- Гиперосмоляльность плазмы (более 290 мОсм/кг)

Нормальная осмоляльность плазмы = 2

(K+Na)+глюкоза+мочевина = 290 мОсм/кг

- Гипоосмоляльность мочи (100-200 мОсм/кг)
- Гипоизостенурия (удельный вес мочи < 1005)
- Гипернатриемия (более 155 мэкв/л)
- Определение уровня вазопрессина в сыворотке крови

Обязательные методы исследования:

- 1) ОАМ
- 2) Моча по Зимницкому
- 3) Биохимия (калий, натрий, кальций мочевины, креатинин)
- 4) Осмолярность плазмы, мочи
- 5) Обзорная рентгенография черепа
- 6) МРТ, КТ головного мозга (гипоталамо-гипофизарной области).

Терминология

- Осмолярность плазмы –это осмотическое давление плазмы, зависящее от количества электролитов, глюкозы, мочевины, белка, липидов ($N=290-320$ мосм/л).
- Осмоляльность плазмы –это осмотическое давление плазмы, зависящее от количества электролитов, глюкозы и мочевины ($N=290-320$ мосм/л).
- **Нормальная осмоляльность плазмы = 2 (К+Na) +глюкоза+мочевина = 290 мОсм/кг**
- **Осмоляльность мочи=осмолярность мочи = 300-600 мОсм/кг (к=33,3)**

Диагностика

Нейрогенный несахарный диабет

- **МРТ, КТ головного мозга – выявление опухоли**
- **Офтальмологическое обследование**

Дифференциальная диагностика

- Психогенная полидипсия
- Сахарный диабет
- Компенсаторная полиурия при ХПН
- Нефрогенный/центральный СНД

Дегидратационный тест

I ЭТАП **проводят только в стационаре:**

- начало теста 8:00 – 8:30 утра; возможен легкий завтрак без кофеина и никотина
- длительность лишения жидкости - до 18ч (допускается только твердая пища)
- исходно и затем **ежечасно:**
 - а) определение осмолярности плазмы крови
*Нормальная осмолярность плазмы = $2(K+Na) + \text{глюкоза} + \text{мочевина}$
= 290 мОсм/кг*
 - б) определение осмолярности мочи (уд.вес)
 - в) измерение массы тела
- Тест прекращается, когда масса тела **уменьшается $\geq 3\%$** по сравнению с исходной

Дегидратационный тест

интерпретация – подтверждение отсутствия эндогенной стимуляции АДГ:

- **Если нет динамики относительной плотности мочи в двух последовательных пробах**
- **Если осмоляльность мочи в трех последовательных пробах различается менее, чем на 30 мОсм/кг**
- **Если больной теряет 5% и более веса (проба немедленно прекращается)**

Проба с десмопрессинном

II этап

- Спустя 8 часов либо после полного опорожнения мочевого пузыря вводится 2 мкг десмопрессина в/м, в/в, п/к или 5 мкг интраназально или 0,2 мг per os),
- разрешено есть и пить (объем выпиваемой жидкости не должен превышать выделенной),
- через 2-4 часа определение объема и осмолярности мочи,
- на следующее утро определение натрия и осмолярности крови, объема и осмолярности мочи.
- В норме - макс. увеличение осм. мочи на 35%.
- СНД – не более 6%
- Нефрогенный НД – 0%

Схема диагностики СНД

полиурия, полидипсия, гипостенурия

СНД: центральный, нефрогенный, психогенная полидипсия?

проба с дегидратацией

+

**психогенная полидипсия
нефрогенный)**

-

НД (центральный,

проба с десмопрессинном

+

центральный

-

нефрогенный

ЛЕЧЕНИЕ

Нейрогенный (центральный) несахарный диабет

- **Устранение основного заболевания – оперативное удаление опухоли головного мозга**
- **Препараты выбора для консервативного лечения – аналоги вазопрессина**

ЛЕЧЕНИЕ

Нефрогенный несахарный диабет

- *Тиазидные диуретики*
- *Препараты лития*
- *Диметилхлортетрациклин*

ЛЕЧЕНИЕ

Психогенная полидипсия

- *Ограничение приема жидкости*
- *Лечение у психиатра (психоневролога)*

ЛЕЧЕНИЕ

Компенсаторная полиурия при ХПН

- *Патогенетическая терапия*

ПРЕПАРАТЫ ДЕСМОПРЕССИНА

	Адиуретин	Минирин	Пресайнекс
			
форма выпуска	капли назальные	таблетки	спрей назальный
дозировка	0,1 мг в 1 мл объем 5 мл	0,1 и 0,2 мг 30 таб.	0,01 мг (10 мкг)/доза 60 доз во флаконе
начало действия	30 -60 мин	15-30 мин	15-30 мин
длительность действия	8-12 часов	8-12 часов	12-24
ограничения в применении	раздражение и атрофия слизистой носовых путей	Биодоступность снижается при приеме с пищей, патологии ЖКТ	заболевания, сопровождающиеся отеком слизистой носа

Лечение НД

Минирин

Таблетированный десмопрессин

- Эффективность выше при приеме за 30 мин или через 2 ч после еды
- Стартовая доза 0,1 мг 3 раза в день под контролем жалоб (полидипсии), массы тела, диуреза и уд. веса мочи
- Поддерживающая доза – 0,8-1,6 мг/сутки
- Средняя доза **при центральной форме** – 0,1- 0,2 мг 3 раза в день

В ряде случаев делают перерыв на 1-2 недели для исключения транзиторного НД

***Благодарю за
внимание!***