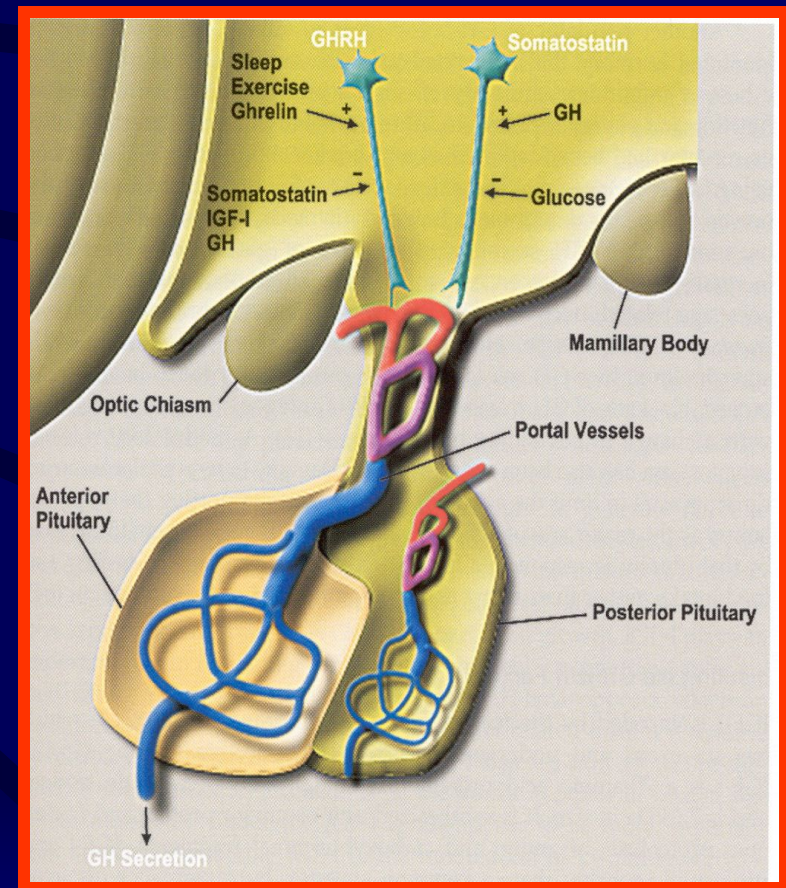
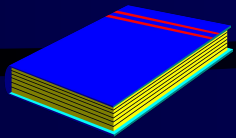


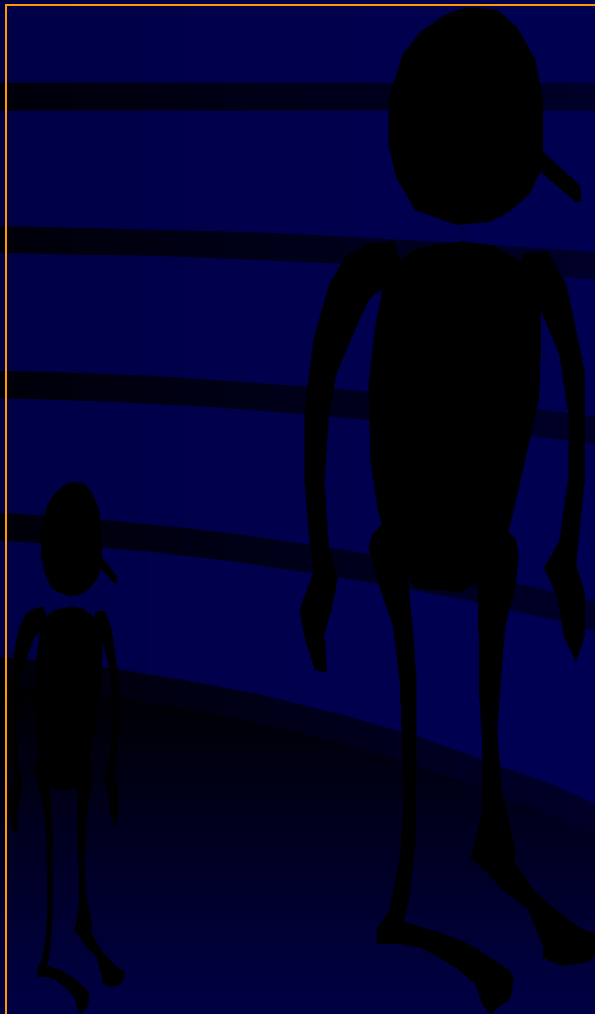
ГИГАНТИЗМ И АКРОМЕГАЛИЯ

Доцент кафедры
эндокринологии
ММА имени И.
М. Сеченова
В.С. ТРОНИН





Из Книги рекордов Гиннеса



Самым высоким мужчиной на планете был **Роберт Вэдлоу** /США/.

В возрасте 22 лет его рост составлял 2 м 72 см, вес 200 кг.

Самой высокой женщиной из живших на Земле была китаянка

Зенг Зин Ля. В 17 лет ее рост достиг 2 м 44 см.

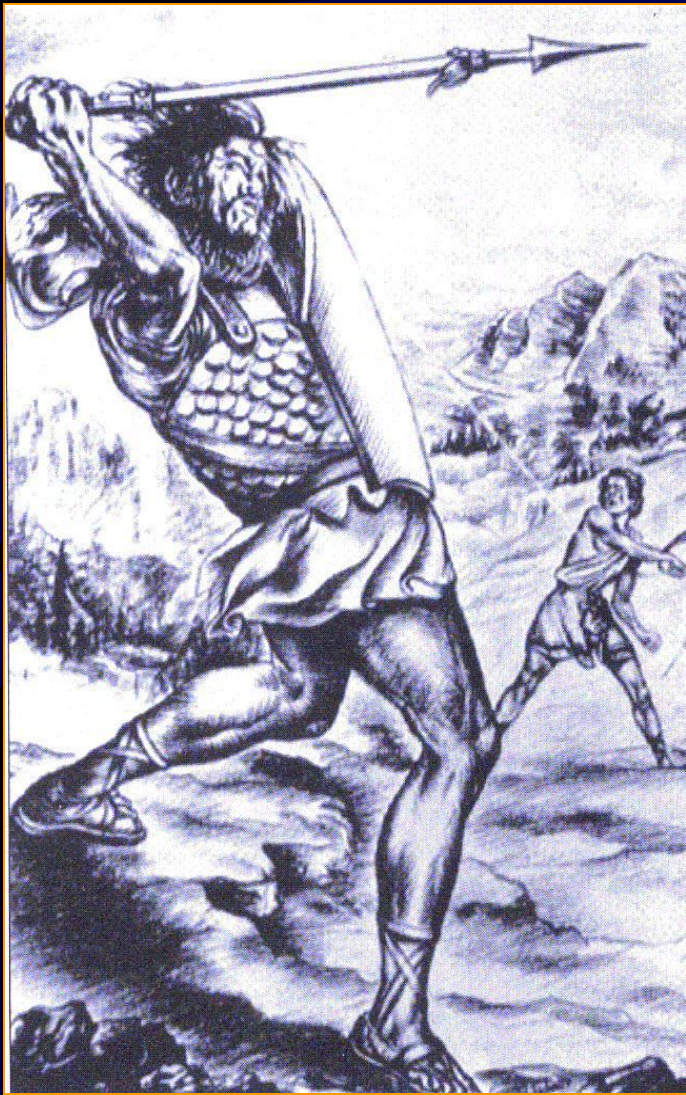
Самым маленьким мужчиной был **Кальвин Филлипс** /США/

В 19 лет его рост составлял 57 см, вес 6 кг

Самой маленькой женщиной была **Полин Мастерс** /Нидерланды/.

В 19 лет ее рост составлял 60 см, вес 5 кг.

Всемирная история Гигантизма (1)



Легендарные гиганты

Библейские персонажи

Голиаф –единоборец филистимлян (2,7 м)

Герои греческой мифологии:

Титан, Антей, Циклоп, Геракл

Были сыновьями богов и потому по своим физическим данным существенно отличались от обычных людей

Исторические гиганты

17 век – в свите английского короля **Чарльза I** состояли **Вильям Эванс (2,29 м)** и **Энтони Пайн (2,24 м)**

18 век – **Максимилиан Миллер (2,3 м)**, **Чарльз Берн (2,3 м)**, **Патрик О”Брайн (2,46 м)**

19 век – в 1880 г состоялось венчание **Анны Свэн (2,41 м)**, и капитана **Бейтса (2,36 м)**

20 век – **Роберт Вэдлоу (2,72 м)**

История всемирного Гигантизма (2)

«Первый» больной Акромегалией



Эхнатон (Akhenaten) - египетский фараон, 18-й династии, супруг царицы Нефертити 1372-1354 до н.э.

Всемирная история гигантизма (3)



- Император Гай Юлий Верус Максиминус (Gaius Julius Verus Maximinus) из Тракии.
- Maximinus «Thrax» правил в Римской Империи после свержения императора Александра путем вооруженного восстания с 235 до 238 г н.э. пока сам не стал жертвой аналогичного заговора. Император отличался высоким ростом (2 м 60 см) и изумлявшей окружающих физической мощью.

Всемирная история Гигантизма (4)



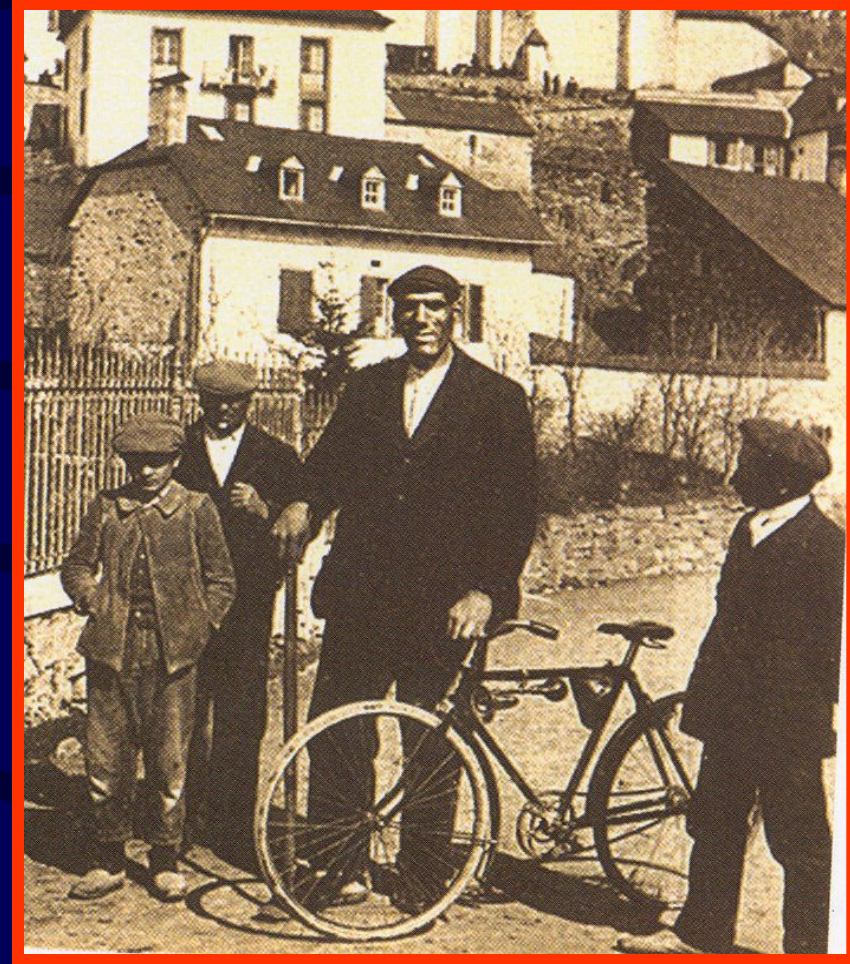
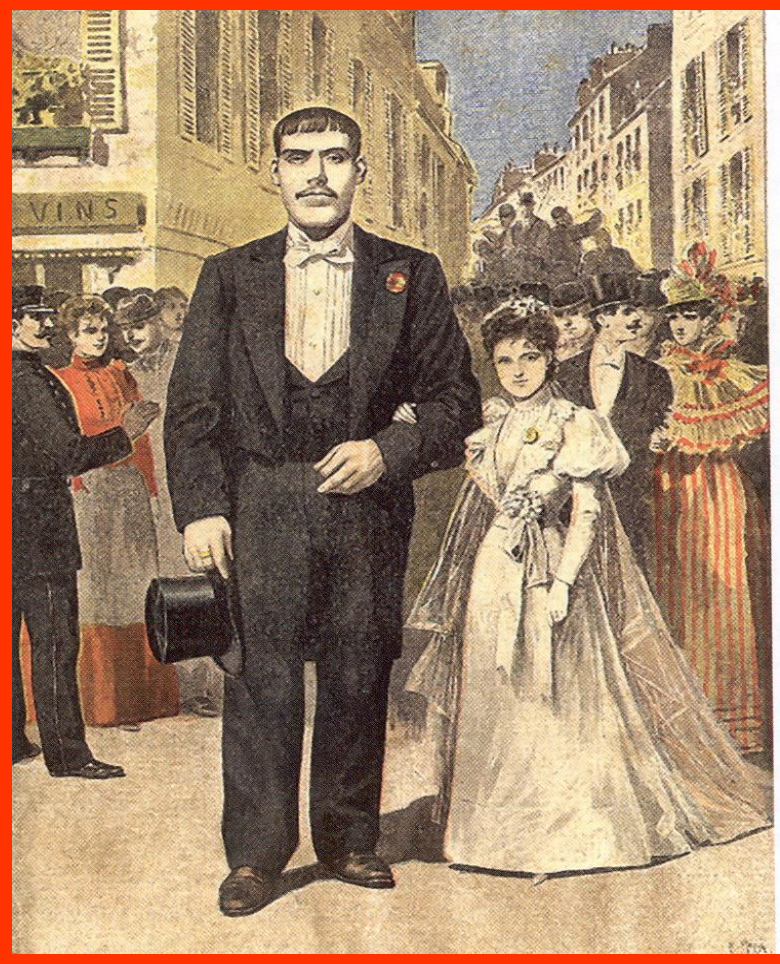
- Первое медицинское описание гигантизма было сделано голландцем **Иоганном Вейером** (Johann Weyer) в 1567 г.
- В своем труде «**Medicarum observationum rararum**» он описал женщину гиганта, которую показывали на ярмарках за деньги. Ее родители были нормального роста. В 14 лет у нее прекратились менструации и начался бурный рост тела. Спустя 25 лет (к моменту описания) она еле передвигалась и имела характерные грубые черты лица.

Всемирная история гигантизма (5)



- Корнелиус Маграт (Cornelius Magrath), ирландец, живший в 1736-1760 гг. В 15 лет его рост составлял 7 футов и 9 дюймов (236 см). Имел артистическое дарование и разъезжал с концертами по Европе. Умер в возрасте 23 года. Тело гиганта было завешано анатомическому музею в Дублине.

Всемирная история гигантизма (6)

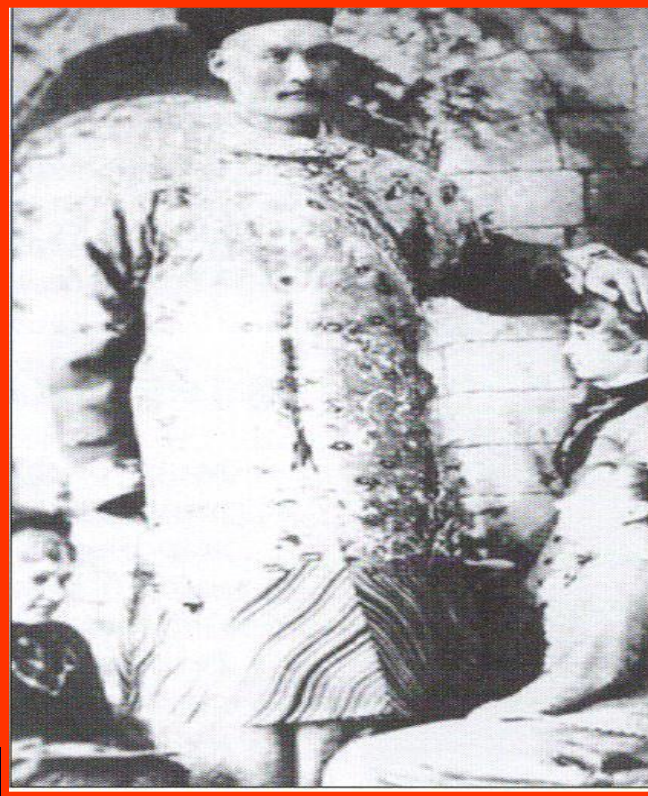


- Испанский гигант Фермин Арруди (Fermin Arrudi) (1870-1913 гг) рост 229 см. Его женитьба в 1897 г на Карле Дупуис получила широкую огласку в прессе. Регулярно приглашался в медицинские университеты Европы и Америки как субъект для демонстрации на тематических лекциях. Умер на 43 г жизни.

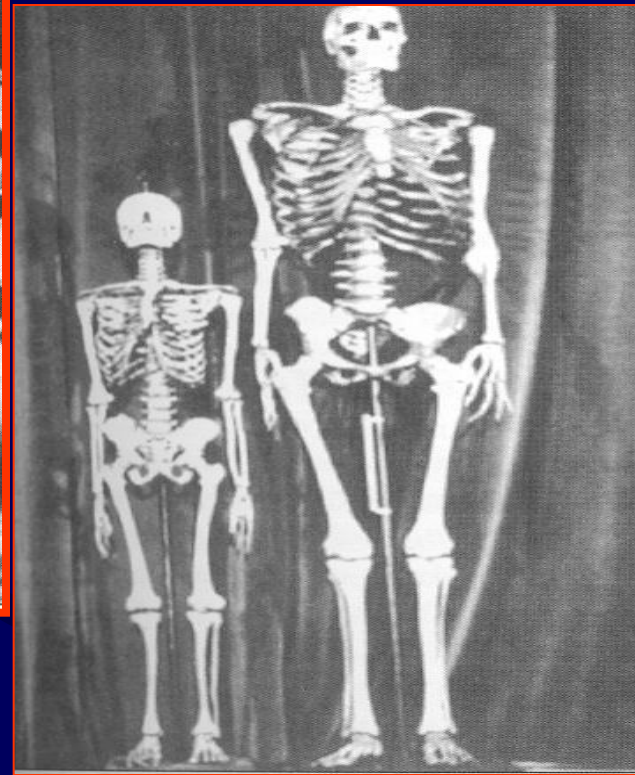
Всемирная история Гигантизма (7)



Robert Wadlow
(1918-1940) 2,72 м

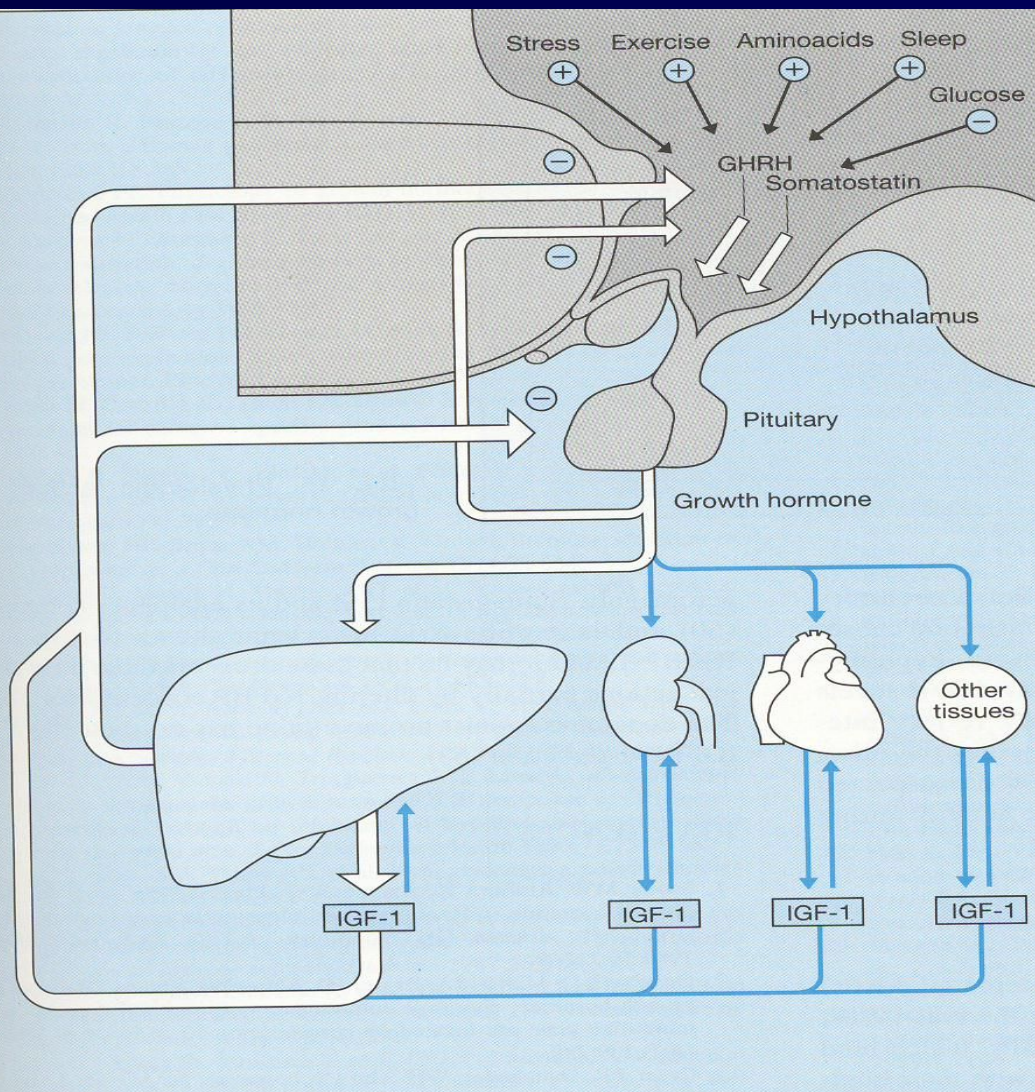


Chang Nu Sing
(1841-1893) 2,49 м



Charles Byrne
(1761-1783) 2,3 м

Регуляция соматотропной функции



ДЕЙСТВИЕ ГОРМОНА РОСТА

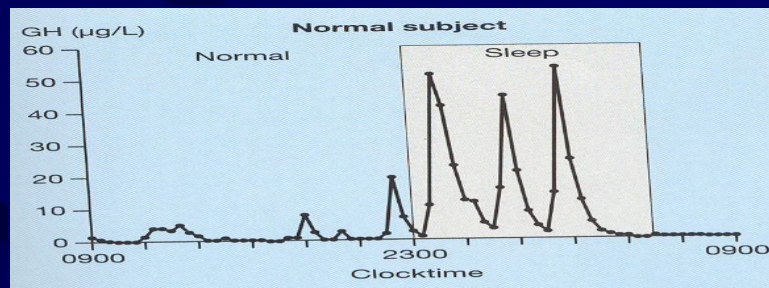


ПРЯМОЕ

контринсулярное
инсулинорезистент
ность
гиперинсулинизм
липолиз
кетогенез
гипергликемия
задержка воды и
Na

ОТЦЕНТРОВАННОЕ

Ускорение:
белкового синтеза
транспорта АК
роста мышечной,
хрящевой и костной
массы
синтеза ДНК и РНК
клеточной
пролиферации



Клинические варианты патологии



- Синдром избыточной продукция гормона роста клинически проявляется гигантизмом или акромегалией в зависимости от того, когда: до или после завершения пубертатного развития, она произошла

ГИГАНТИЗМ

(gigantos – гигант (греч))

Нейроэндокринное заболевание, характеризующееся чрезмерным, превышающим физиологические границы, сравнительно пропорциональным эпифизарным и периостальным ростом костей, увеличением размеров мягких тканей и органов, возникающее у детей и подростков с незаконченным физиологическим ростом.

- Среднеарифметический рост всех людей Земли равен для мужчин - 165 см, для женщин - 154 см.
- В России нормальным ростом считается: у мужчин - 175 ± 7 см, у женщин - 162 ± 6 см
- Патологическим считается рост, превышающий 97 перцентиль (выше 200 см у мужчин и выше 190 см у женщин).



АКРОМЕГАЛИЯ

(akros – оконечность, megas – большой (греч.))

Нейроэндокринное заболевание, проявляющееся диспропорциональным периостальным ростом костей скелета, увеличением размеров внутренних органов и нарушением обмена веществ

Впервые описано в 1864 г Andrea Verga под названием «**prosopectasia**» (prosopon – лицо, ectasis – увеличение) - увеличение лицевого скелета)

В 1886 г Pierre Marie – ввел термин «акромегалия» и отдифференцировал эту нозологию от микседемы и болезни Педжета.

В 1887 г Оскар Минковский установил причинную связь между опухолью гипофиза и акромегалией.

В 1892 г Massalongo доказал единую природу акромегалии и гигантизма.

В 1900 г Бенда доказал, что опухоль происходит из эозинофильных клеток аденогипофиза.

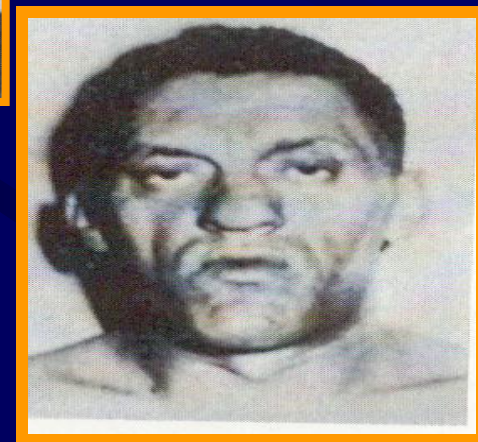
В России это заболевание впервые описал в 1889 г Б.М. Шапошников



Этиопатогенез Акромегалии

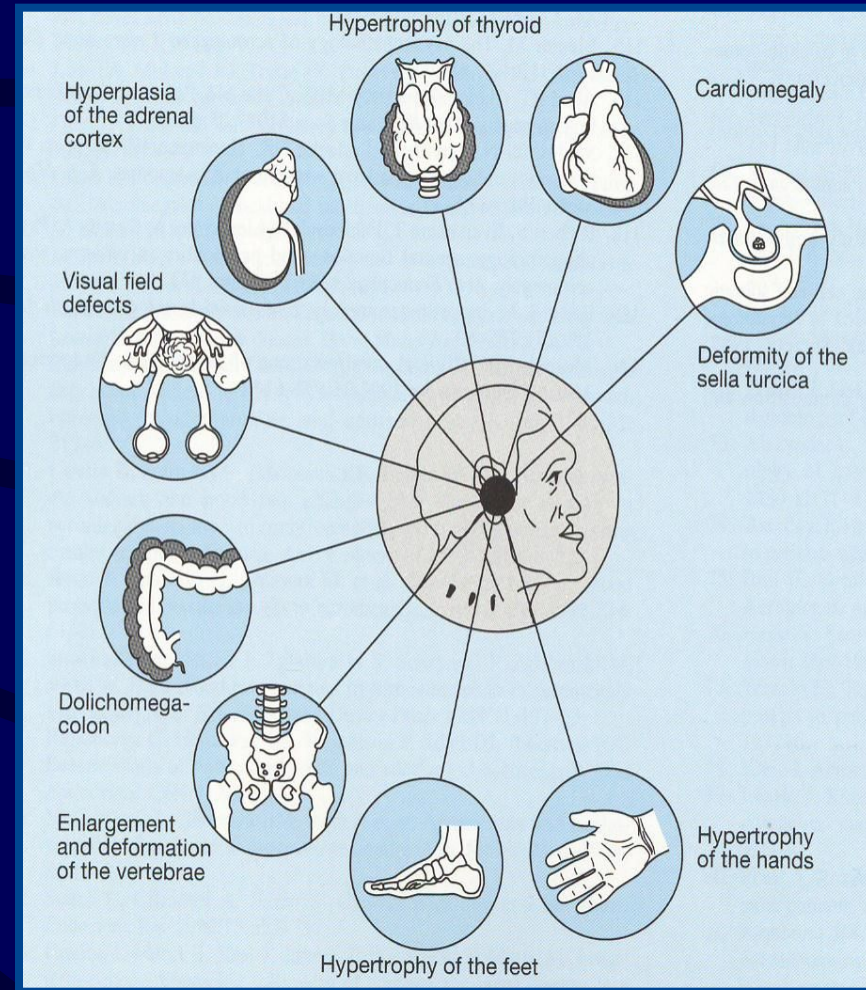
- СТГ-секретирующая аденома гипофиза (99%) /в 40% случаев причиной является мутация α -субъединицы Gs-протеина/
- Гипоталамическая дисфункция (избыточная продукция соматолиберина или недостаток секреции соматостатина)
- Эутопическая или эктопическая повышенная секреция СТГ-РФ (СТГ) (опухолевыми клетками гипоталамуса (при ганглиоцитоме) поджелудочной железы, бронхов, кишечника).
- Повышенная чувствительность тканей к СТГ или к ИРФ-I

Клиника Акромегалии (1)

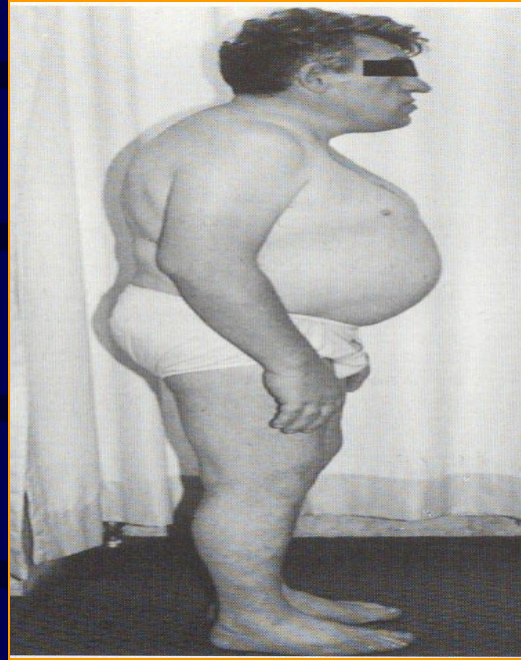
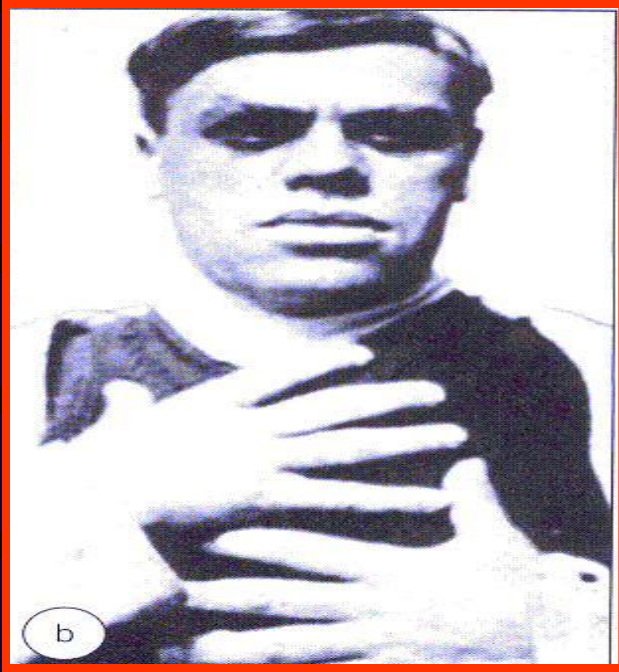


Клиника Акромегалии (2)

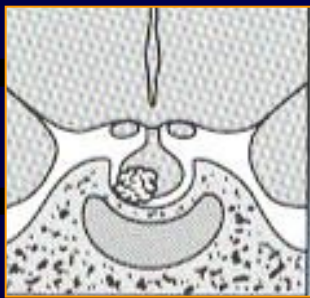
- Изменение внешности, увеличение размеров мягких тканей лица, кистей и стоп
- Утолщение кожи, избыточная потливость
- Головная боль
- Остеоартрит, проксимальная миопатия
- Карпальный туннельный синдром
- Прогнатизм, диастема
- Спланхномегалия, макроглоссия
- Кардиомиопатия, артериальная гипертензия
- Обструктивное апное во сне
- Аменорея, бесплодие, гирсутизм
- Снижение либидо, эректильная дисфункция
- Микро- макроаденома гипофиза
- Зрительные нарушения: битемпоральная гемианопсия, атрофия зрительного нерва
- Склонность к неопластическим процессам
- НТГ, симптоматический сахарный диабет



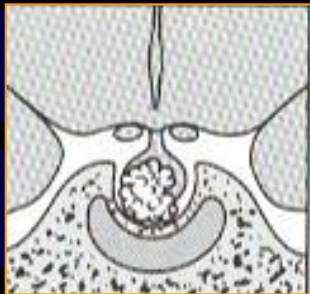
Клиника Акромегалии (3)



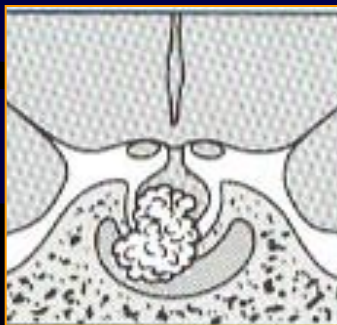
Аденомы гипофиза



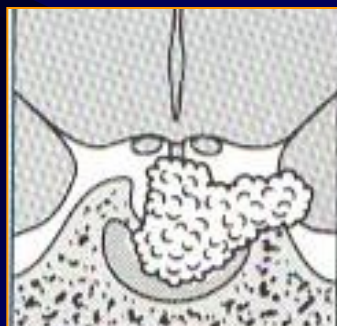
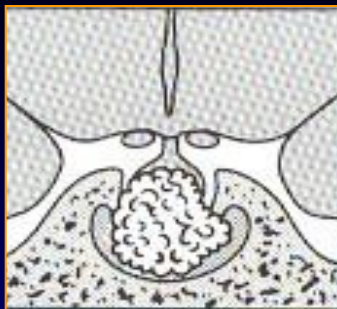
Микроаденома
(диаметр <10
мм)



Макроаденома
(10-20 мм)

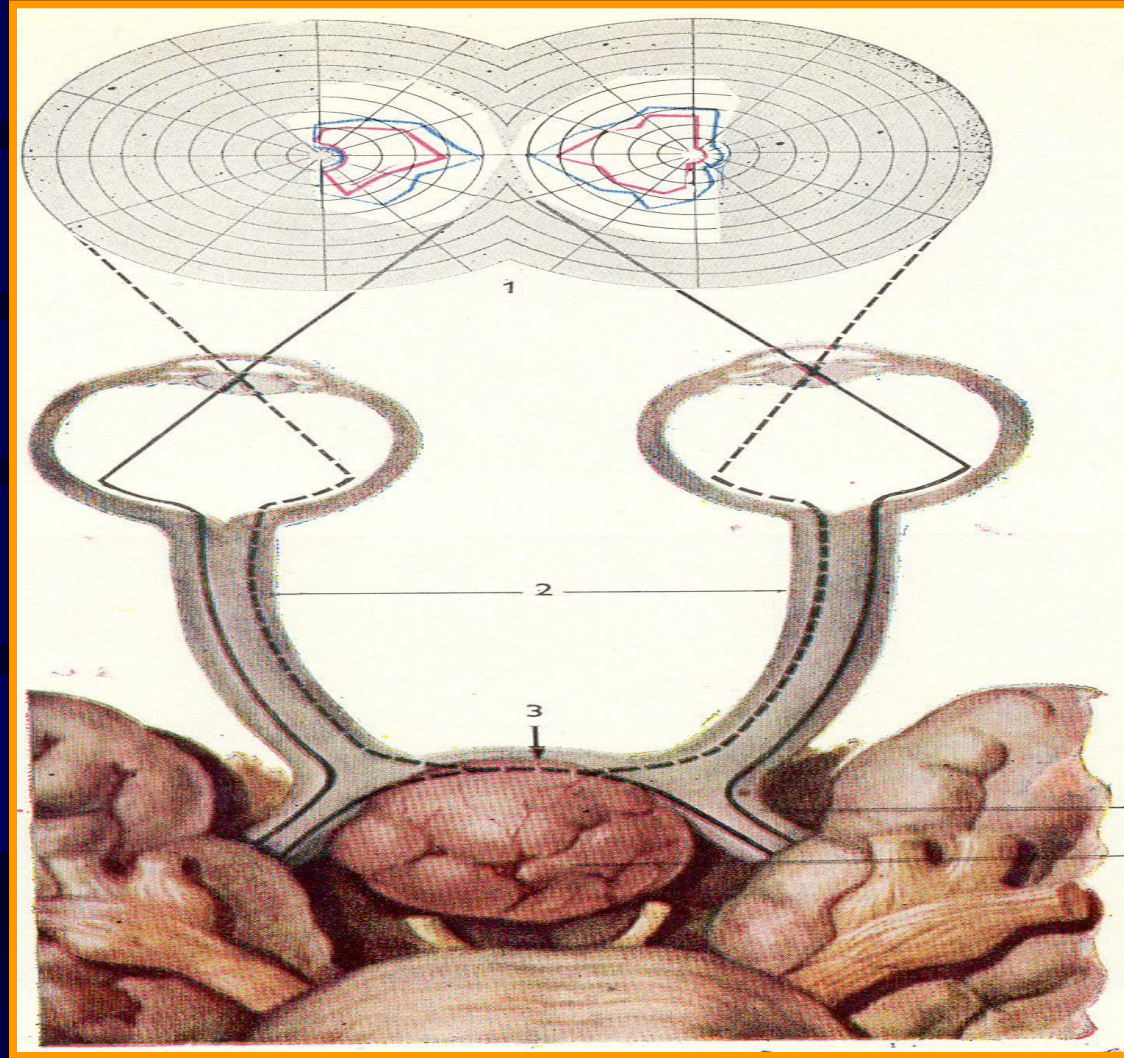
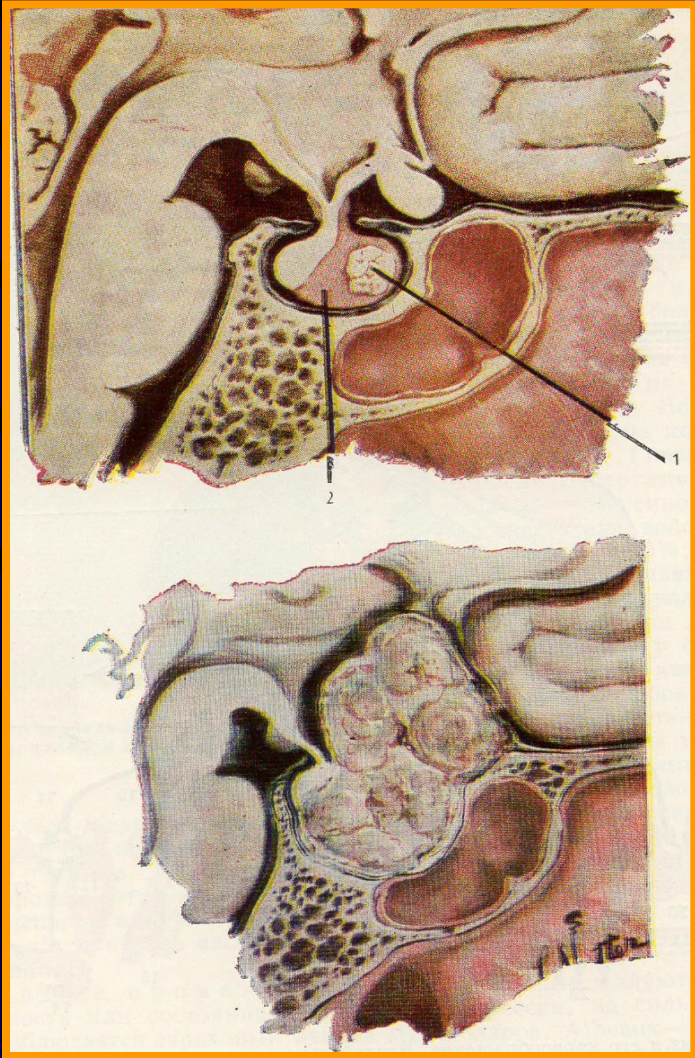


Гигантские
Аденомы
(>20 мм)



- По размерам (макро-, микро-, гигантские аденомы)
- По распространению (интра-экстраселлярные)
- По агрессивности роста (инвазивные (с прорастанием в мозговые оболочки, кости, кавернозный синус) и неинвазивные)
- По гистологическому строению (густо- и редкогранулированные)
- По спектру гормональной активности (моно- и полигормональные)
- По функциональной активности (активные, неактивные)

Битемпоральная гемианопсия

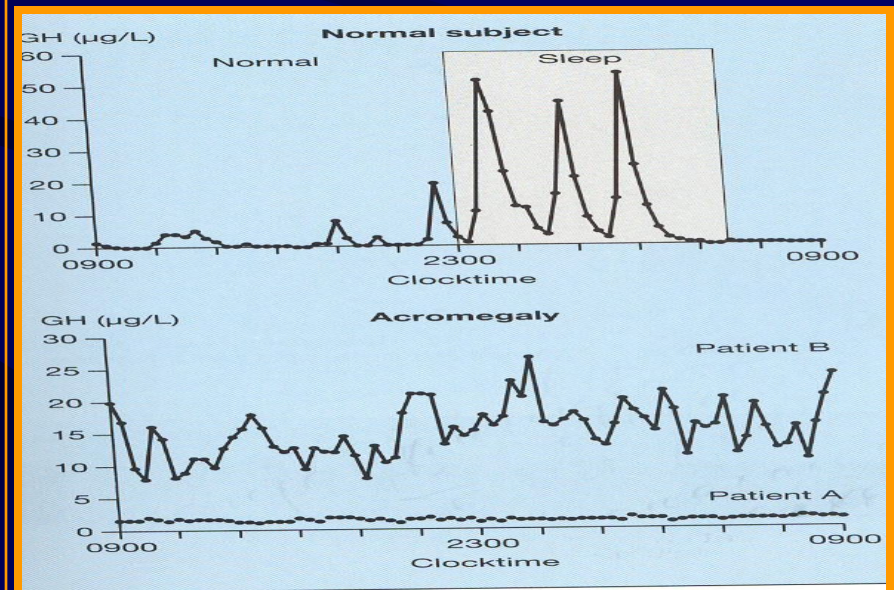


Диагностика акромегалии

Биохимические нарушения

- Повышение уровня СТГ, нарушение ритмической секреции, увеличение суточной экскреции СТГ с мочой
- Повышение уровня ИРФ I
- Гиперпролактинемия /30%/
- Увеличение концентрации в крови глюкозы, свободных жирных кислот, холестерина, аминокислот, неорганического фосфора, мукополисахаридов
- Повышение уровня 1,25-дигидроксихолекальциферола
- гиперкальциурия

Нарушение ритмической секреции

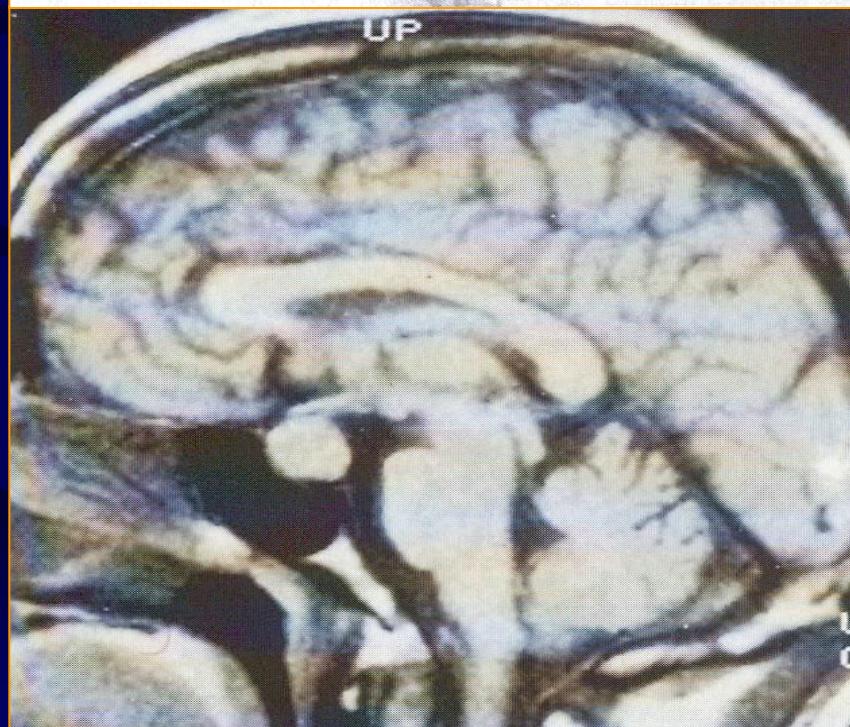
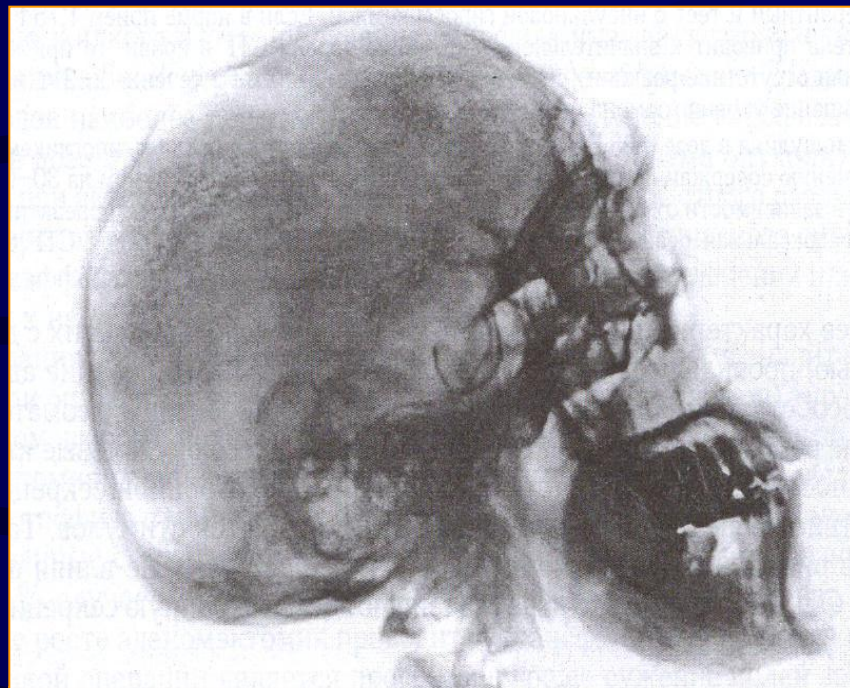


Лучевая диагностика

На краниограмме - увеличение размеров турецкого седла, симптом двойных контуров, гиперпневматизация придаточных пазух, утолщение костей свода черепа, увеличение нижней челюсти.

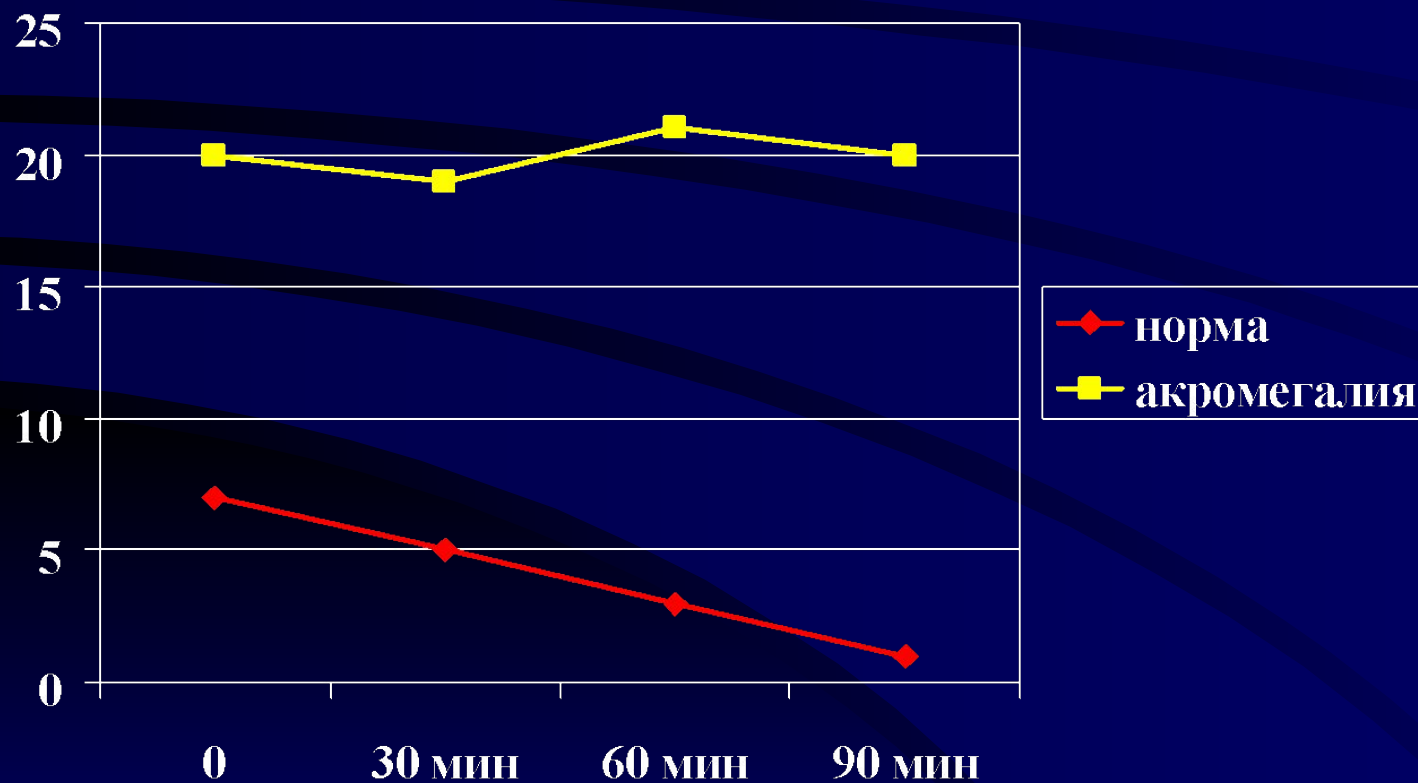
На R-граммах кистей и стоп - признаки периостального окостенения, пагодообразное утолщение ногтевых фаланг.

На МР-томограмме - изменение интенсивности сигнала в латеральных отделах аденогипофиза, асимметрия, пара- и /или/ инфраселлярное распространение. Замедление накопления контрастного вещества.



Функциональная диагностика (1)

Проба с глюкозной нагрузкой /75 г/



Алгоритм диагностического поиска



СТАДИИ ТЕЧЕНИЯ АКРОМЕГАЛИИ



По Шт. Милку:

- Преакромегалическая
- Гипертрофическая
- Опухолевая
- Кахектическая

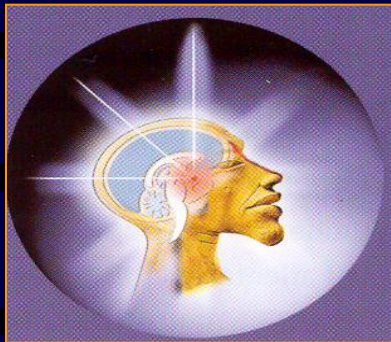
ФАЗЫ АКТИВНОСТИ

- **Активная** - (характерные жалобы, прогрессирующий рост конечностей, увеличение СТГ, ИРФ I, уровней глюкозы, СЖК, неорганического фосфора)
- **Неактивная** - клиническая и лабораторная ремиссия

Цели лечения

- Нормализация уровней СТГ, ИРФ-1,
- Снижение выраженности соматических и метаболических нарушений,
- Радикальное удаление аденомы, профилактика рецидивов
- Минимизация побочных эффектов
- Достижение нормального качества жизни

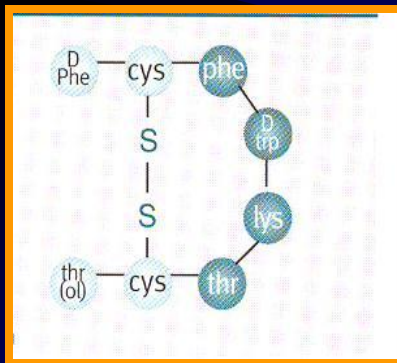
Методы лечения Акромегалии



- Радиологические

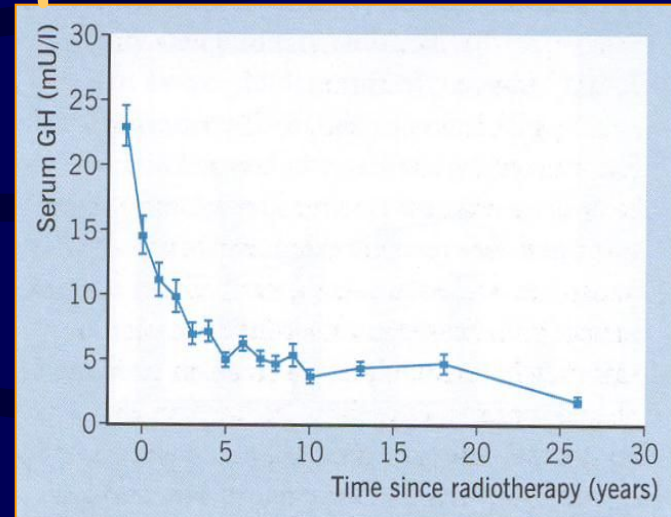
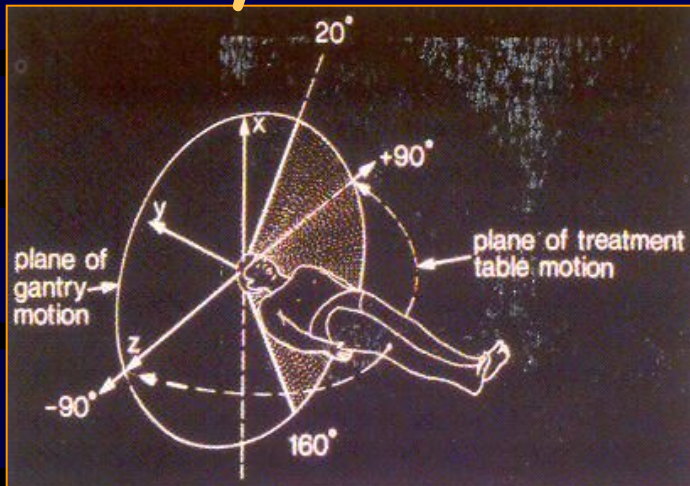


- Хирургические



- Медикаментозные

Лучевые методы лечения



Внешнее

1. Дистанционная гамма-терапия межучочно-гипофизарной области в суммарной дозе 4-5 тыс. рад за 4-6 недель.
2. Протонное облучение гипофиза /потокком тяжелых частиц/ в дозе 7-8 тыс.рад
3. Стереотаксическая радиохирургия - гамма-нож.

Внутреннее

внутригипофизарная имплантация игл с иттрием-90

/Возможные осложнения: гипопитуитаризм, лучевые некрозы тканей, риск новообразований головного мозга/

Хирургические методы лечения

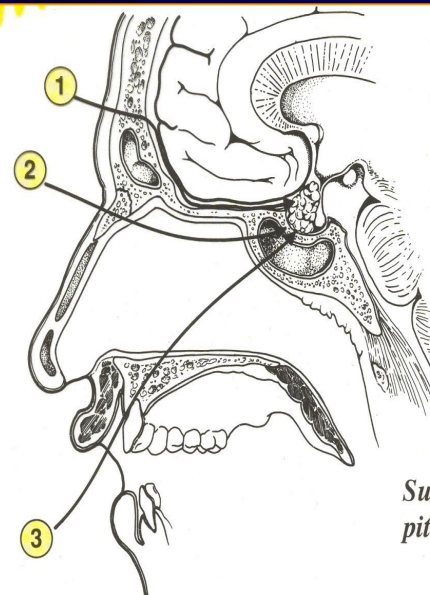
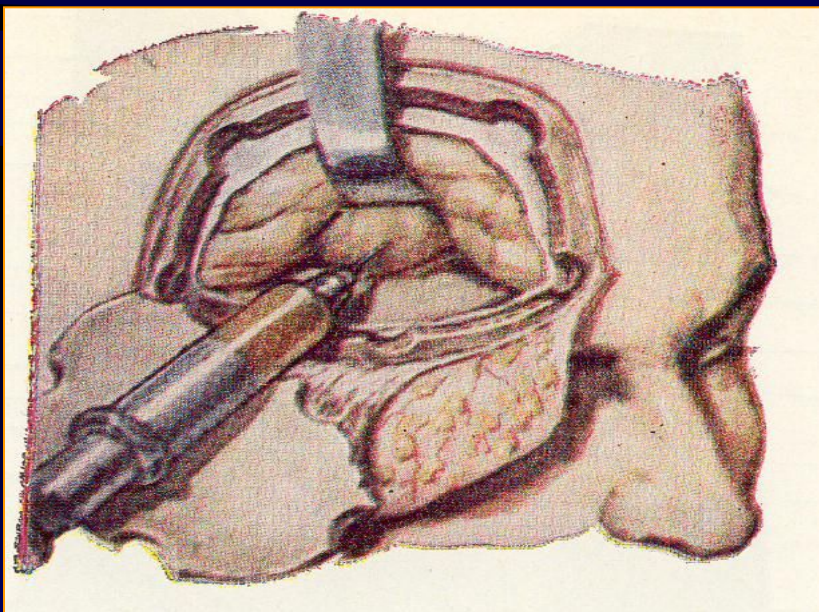
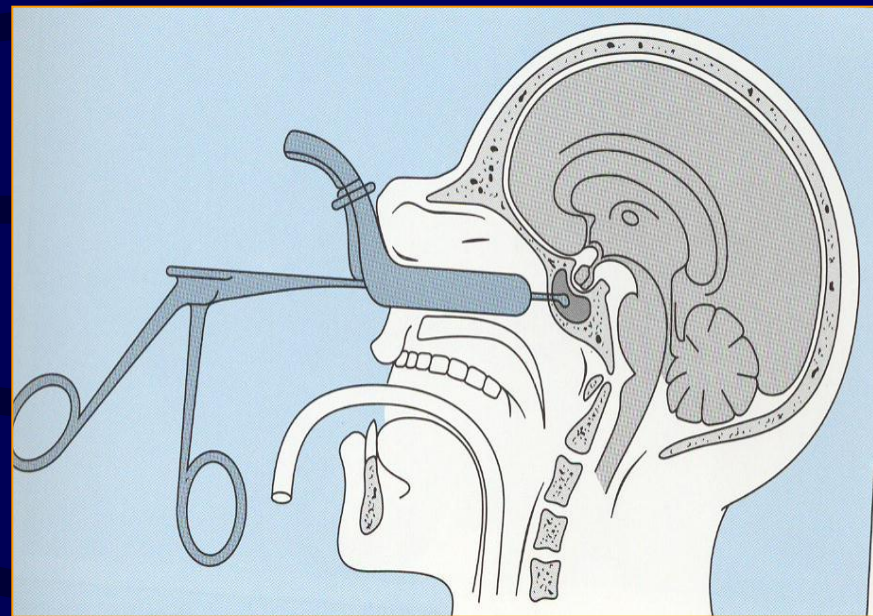
Транскраниальный доступ

Селективная аденоэктомия

трансназальным трансфеноидальным доступом /через этмоидальный синус/

Сочетанное использование обоих доступов - при больших опухолях с экстраселлярным ростом.

/Осложнения: ликворея, синуситы, гипопитуитаризм, несахарный диабет/



1. Transfrontal route

2. Transethmoidal
(via nasal septum)

3. Transsphenoidal route
(via ethmoidal sinuses)

*Surgical approaches to the
pituitary gland.*

Медикаментозное лечение (1)

I. Стимуляторы допаминергических рецепторов.

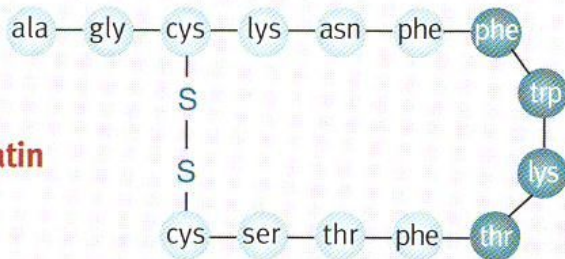
/используются только как средства симптоматической терапии, наиболее эффективны при соматопрولاкиномах/

- Парлодел /бромокриптин/ 2,5 мг снижает СТГ в 50% случаев. Суточная доза 10-40 мг
- Норпролак /квиноголид/ - производное трициклических бензогуанолинов, стимулирующих D₂-допаминовые рецепторы. Используется в дозе 0,3-0,6 мг 2 раза в день.
- Достинекс /каберголин/ - стимулятор D₂ – допаминовых рецепторов. Эффективная доза – 1-2 мг в неделю

/Побочные действия: тошнота, рвота, ортостатическая гипотония, головная боль/

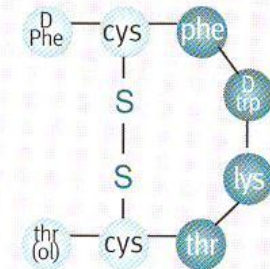
Медикаментозное лечение (2)

Somatostatin



Struktur des natürlichen Somatostatins, aus 14 Aminosäuren

Somatostatin-Analogon



Struktur eines Analogons aus 8 Aminosäuren

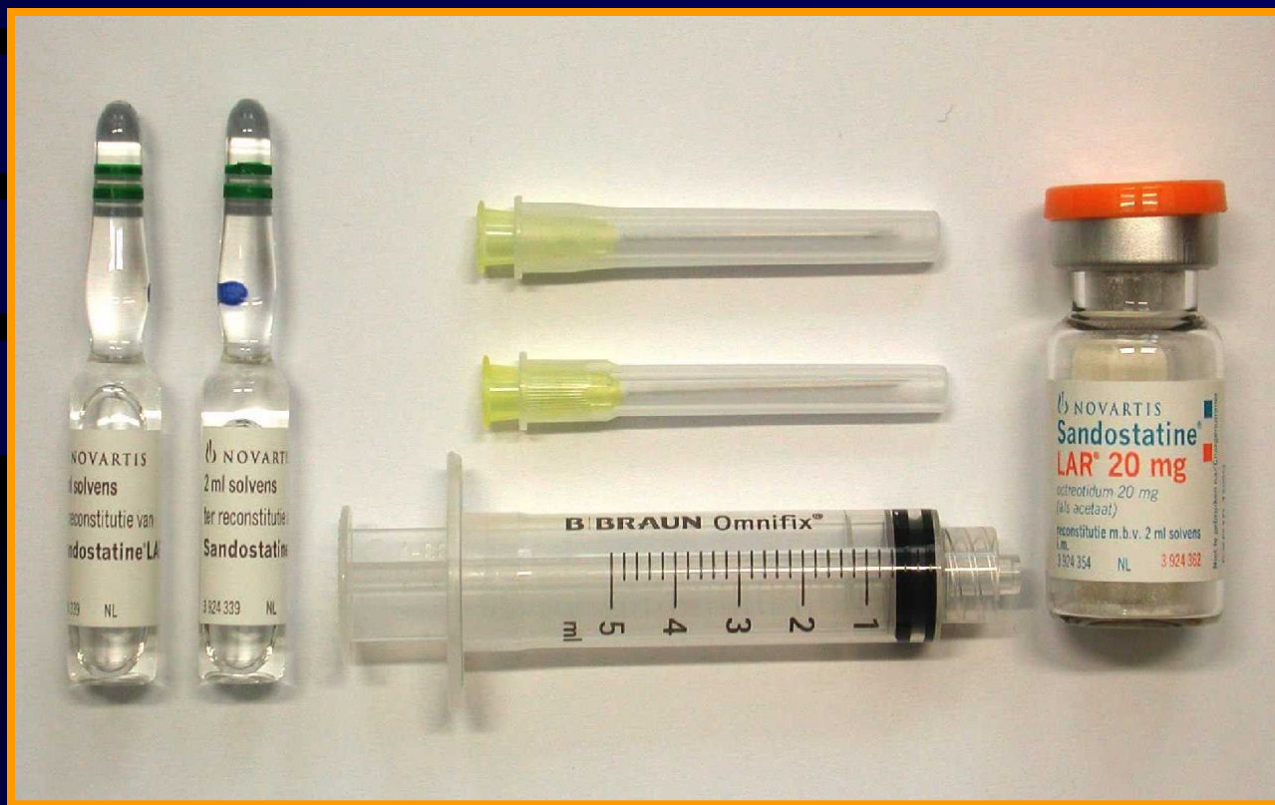
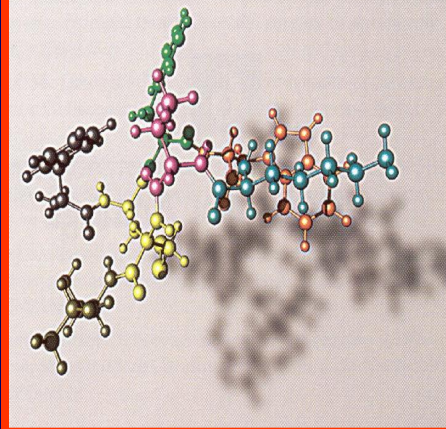
Синтетические аналоги соматостатина

Октреотид является ингибитором секреции СТГ, в 70 раз превышает активность нативного соматостатина. Препарат вводится по 100-200 мг п/к 3 раза в день. Снижает уровень гормона роста сыворотке крови у 90% больных (у 50% до уровня < 5 нг/мл)

Снижает уровень ИРФ-1 до нормы у 75% больных. В 50% случаев описано уменьшение размеров опухоли гипофиза.

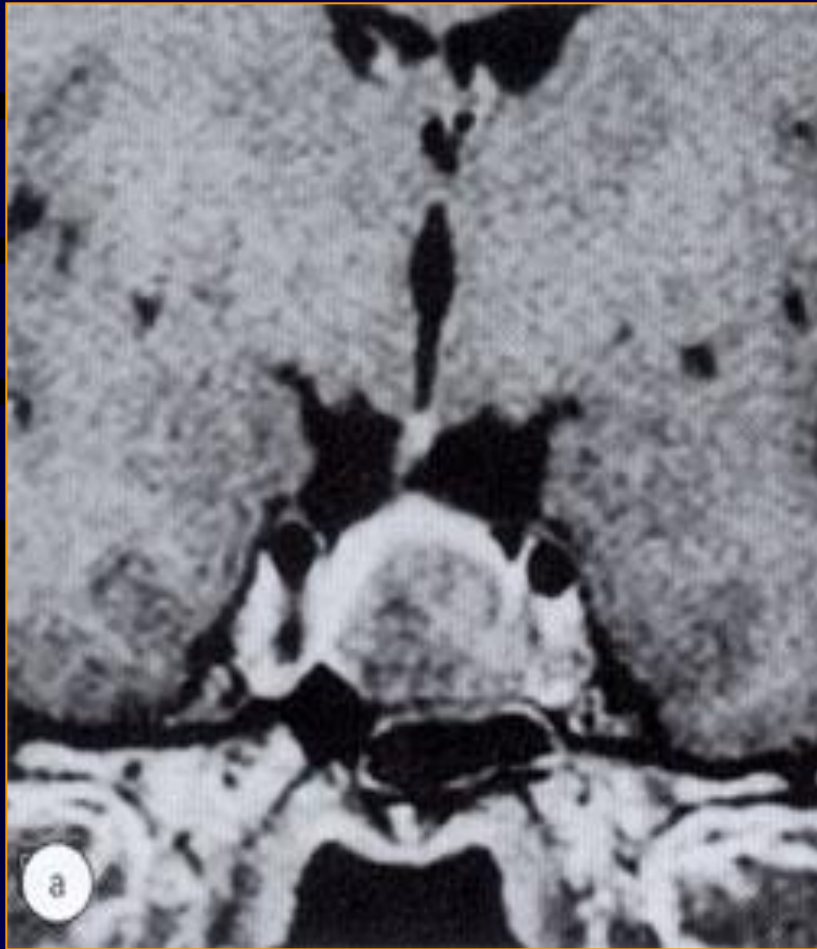
- Сандостатин-ЛАР /депо-октреотид/ является пролонгированным ингибитором СТГ. Продолжительность действия одной в/м инъекции в дозе 10-30 мг составляет 28 дней.
 - Соматулин - содержит 30 мг ланреотида ацетата. Используется в виде в/м и п/к инъекций 1 раз в 14 дней.
 - Соматулин-аутогель 60, 90, 120 мг. Эффективность действия 30 дней и выше
- /Побочные эффекты: холестаза, тошнота, рвота, понос/

САНДОСТАТИН ЛАР



**Д-, Л-
полимеры
молочной и
гликолевой
кислот -
основа
полимерного
матрикса
Октреотида
ацетат
Маннитол**

Сандостатин уменьшает размеры опухоли гипофиза у больных акромегалией



Показания для использования сандостатина ЛАР при акромегалии

- **Предоперационная подготовка**
- **Первичная терапия больных, отказавшихся от операции или имеющих противопоказания к ее проведению**
- **Терапия в послеоперационном периоде в случае неэффективности хирургического лечения**
- **Лечение больных после лучевой терапии до достижения клинического эффекта**

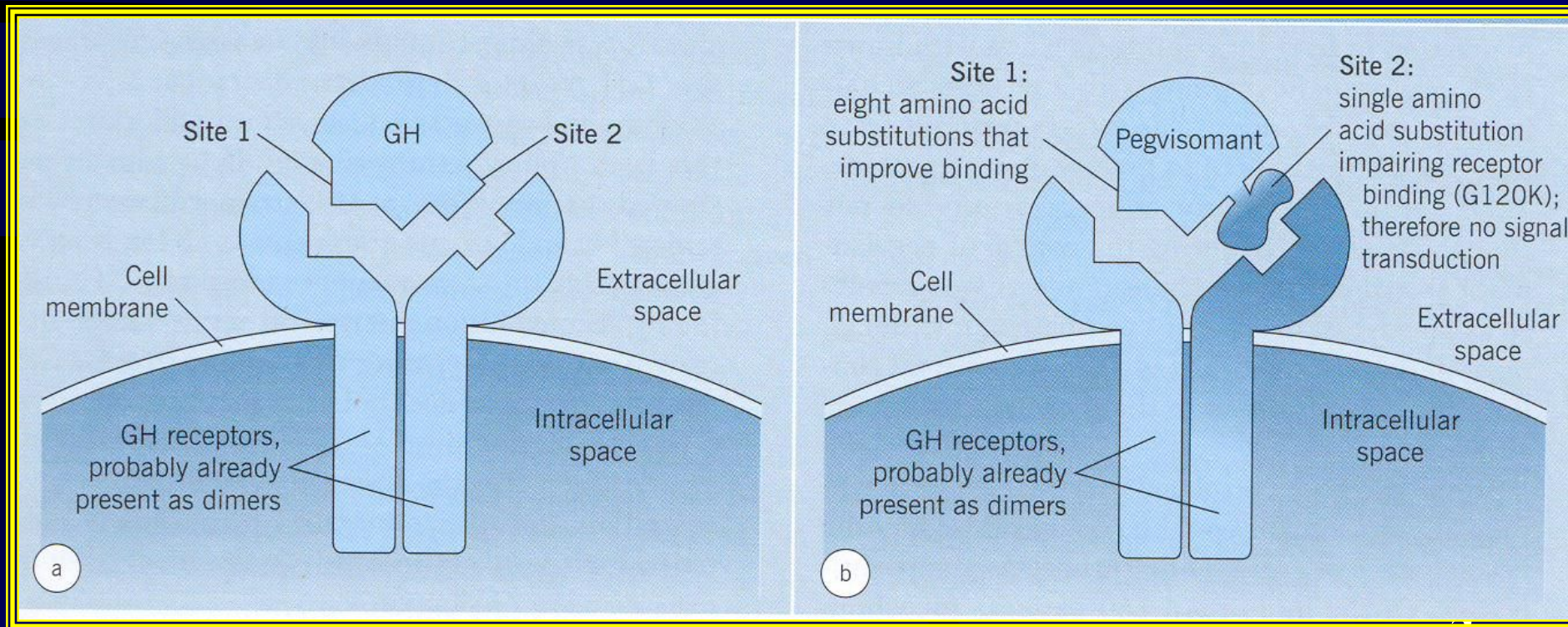
Медикаментозное лечение (3)

III. Блокаторы рецепторов к гормону роста

Генно-инженерный 8 АК аналог СТГ с 9-ю мутациями

Пегвисомант (Сомаверт) 10-40 мг , в/м, ежедневно

/Контроль за состоянием ферментов печени, размерами аденомы гипофиза/



Алгоритм лечения

Акромегалии

Оперативное вмешательство (в ряде случаев с использованием аналогов соматостатина в качестве предоперационной подготовки)

Использование аналогов соматостатина в качестве первичной терапии

СТГ > 2,5 нг/мл, ОГТТ >1 нг./мл
ИРФ-1 - повышен

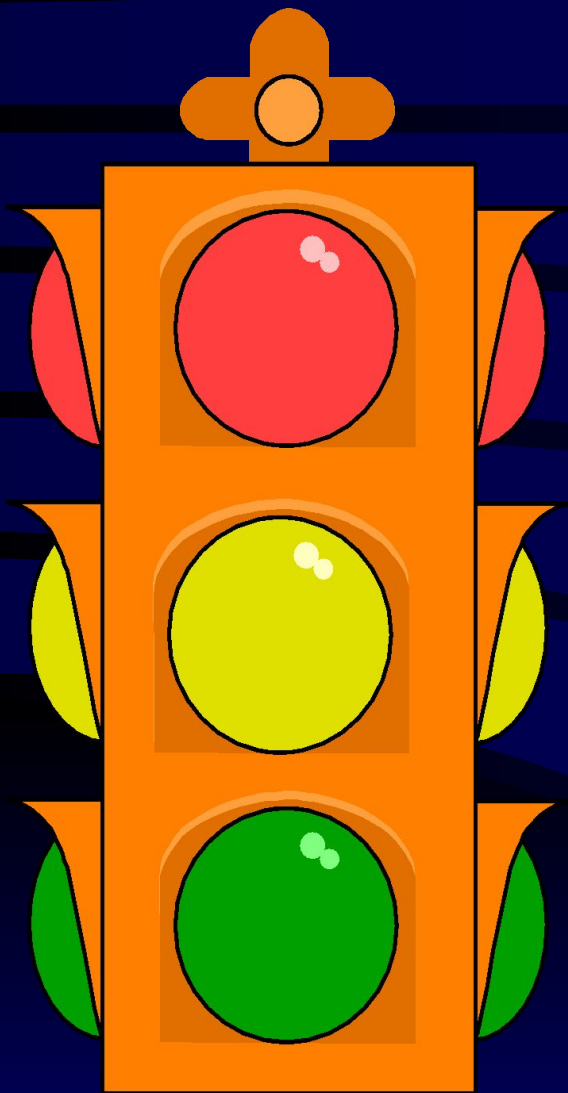
Аналоги соматостатина
Агонисты допамина
Антагонисты СТГ рецепторов

Агонисты допамина
Антагонисты СТГ рецепторов

СТГ > 2,5 нг/мл, ОГТТ >1 нг./мл
ИРФ-1 - повышен

Лучевое
лечение

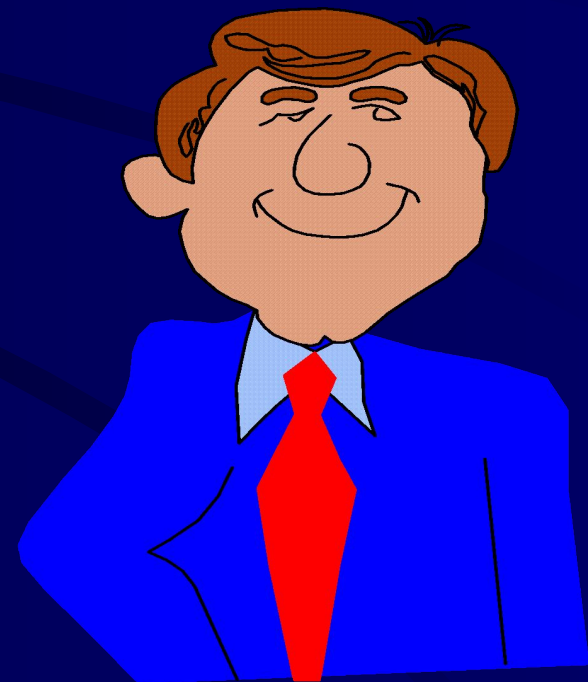
Критерии адекватности лечения

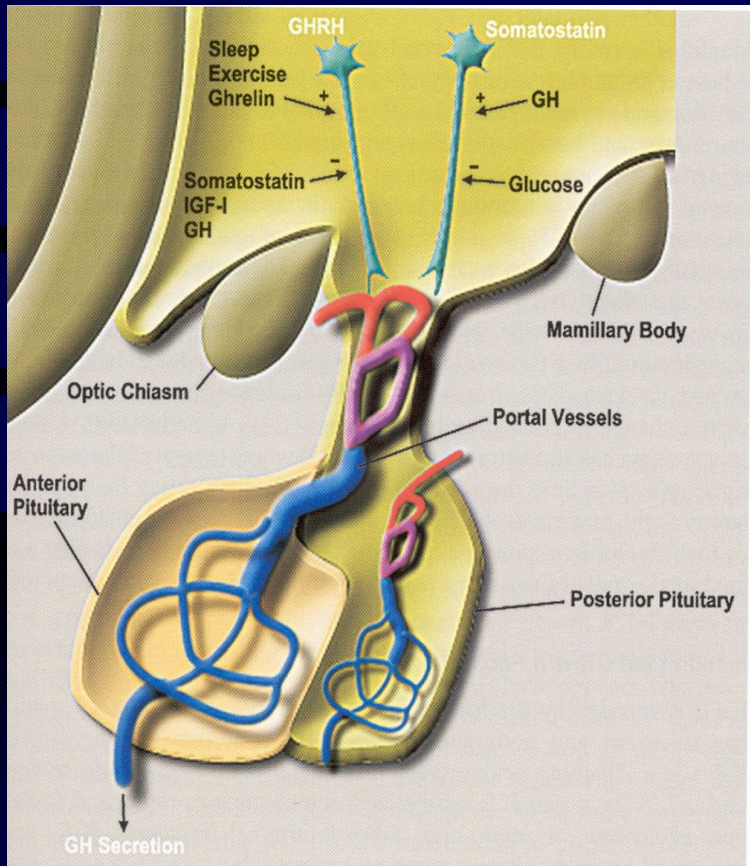


- Снижение уровня СТГ на фоне ОГТТ выше 1 нг/мл, повышенный ИРФ-I, клинические проявления активности заболевания
- Снижение уровня СТГ на фоне ОГТТ выше 1 нг/мл или повышение уровня ИРФ-I на фоне клинической ремиссии
- Снижение уровня СТГ на фоне ОГТТ < 1 нг/мл, нормализация ИРФ-I, отсутствие клинической активности

БЛАГОДАРЮ

ЗА ВНИМАНИЕ





Микроаденома

Макроаденома

Оперативное вмешательство

СТГ < 2,5 нг/мл
ОГТТ < 1 нг/мл
ИРФ-1 в норме
(90%)

СТГ > 2,5 нг/мл
ИРФ-1 ↑
(10%)

СТГ > 2,5 нг/мл
ИРФ-1 ↑
(55%)

СТГ < 2,5 нг/мл
ОГТТ < 1 нг/мл
ИРФ-1 в норме
(45%)

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

- **Аналоги соматостатина**
(В 60% случаев – нормализация (СТГ < 2,5 нг/мл, ИРФ-1 – возраст. норма))
- **Агонисты допамина**
(В 20% случаев биохимическая нормализация)
- **Антагонисты СТГ рецепторов**
(> 90% нормализация ИРФ-1)

СТГ < 2,5 нг/мл
ИРФ-1 - норма

Динамическое
наблюдение

СТГ > 2,5 нг/мл
ИРФ-1 - ↑

Лучевое
лечение

Больные, получавшие Сандостатин (п/к) Больные, не получавшие Сандостатин (п/к)
Пробный курс: Сандостатин (п/к) 50-200 мг 3 р/сут 2 нед
Оценка эффективности и переносимости

Сандостатин ЛАР 20 мг (в/м 1 раз в 28 дней)

3 месяца

СТГ <1 нг/мл,
ИФР-1 - норма,
клинический эффект

СТГ <5 нг/мл
(оптимально <2,5 нг/мл)
ИФР-1 - норма,
клинический эффект

СТГ >5 нг/мл,
нет клинического
эффекта

Снижение дозы

10 мг

Продолжение лечения

в дозе **20 мг**

Увеличение дозы

30 мг

Контроль уровня СТГ, ИФР-1, клинических симптомов