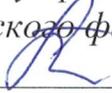


*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Астраханский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра внутренних болезней педиатрического факультета*

«УТВЕРЖДАЮ»
зав. кафедрой внутренних болезней
педиатрического факультета
д.м.н., профессор  Полупина О.С.
« 1 » сентября 2019 г.

**МЕТОДИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА
для студентов
практического занятия по теме:**

**«Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы.
Синдром высокорослости. Акромегалия. Синдром
низкорослости. Несахарный диабет»**

**УЧЕБНЫЙ ПРЕДМЕТ: Современные аспекты эндокринной патологии
4 курс, педиатрический факультет**

Актуальность темы:

Изучение заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы является одним из приоритетных направлений клинической эндокринологии.

Так, акромегалия является тяжелым нейроэндокринным заболеванием, обусловленным хронической гиперпродукцией соматотропного гормона (СТГ) у лиц с завершенным физиологическим ростом, и проявляется патологическим диспропорциональным периостальным поражением костно-суставного аппарата, мягких тканей, внутренних органов, а также нарушением функционального состояния сердечно-сосудистой, легочной системы, различных видов метаболизма, периферических эндокринных желез.

При отсутствии своевременного и адекватного лечения прогрессирование заболевания приводит к стойкой инвалидизации и значительному сокращению продолжительности жизни.

Смертность среди больных с акромегалией в 10 раз выше, чем в общей популяции, и около половины пациентов, которым не оказана своевременная медицинская помощь, умирают, не дожив до 50 лет.

За последнее десятилетие во многих странах мира были сформированы и успешно поддерживаются национальные регистры больных различными социально значимыми заболеваниями, в частности, акромегалией, позволяющие обеспечить доступность квалифицированной медицинской помощи для всех пациентов, независимо от их материального состояния и удаленности места проживания.

В России в 2003 году было положено начало созданию Московского регистра больных акромегалией.

С января 2005 года - начало работы единого Российского регистра.

Цель занятия: ознакомить студентов с современными представлениями о причинах, патогенезе и клинической картине следующих заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы: Синдром высокорослости (гигантизм), акромегалия, синдром низкорослости (гипофизарный нанизм, карликовость), обучить методам диагностики и лечения данных нозологий.

Содержание занятия и распределение работы по времени:

1. Опрос студентов с целью выявления их готовности к занятию - 20 мин.
2. Освещение вопросов этиологии, патогенеза и клинической картины заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы - 40 мин.
3. Показательный разбор больного с целью обучения студентов анализу клинических и лабораторных проявлений заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы, а также современным методам диагностики и лечения данных нозологий у конкретного пациента - 60 мин.
4. Самостоятельная работа студентов в палатах с больными - 30 мин.

5. Контроль конечного уровня усвоения учебного материала - 20 мин.
6. Резюме. Задание на следующее занятие - 10 мин.

В начале занятия преподаватель формулирует цель занятия, кратко знакомит студентов с планом занятия, затем проводит контроль исходного уровня знаний студентов, путем ответа студента на 1-2 контрольных вопроса.

Перечень контрольных вопросов:

1. Дать определение понятию синдром высокорослости.
2. Эпидемиология синдрома высокорослости.
3. Каковы причины развития синдрома высокорослости?
4. Каков патогенез синдрома высокорослости?
5. Клиническая картина синдрома высокорослости.
6. Назовите методы диагностики синдрома высокорослости?
7. Дать определение понятию акромегалия.
8. Этиология акромегалии.
9. Клиника акромегалии
10. Методы диагностики и лечения акромегалии.
11. Дать определение понятию синдром низкорослости.
12. Каковы причины развития синдрома низкорослости?
13. Назовите характерные жалобы и данные объективного статуса при синдроме низкорослости.
14. Лечение синдрома низкорослости.
15. Дать определение понятию Несахарный диабет.
16. Эпидемиология несахарного диабета.
17. Этиология несахарного диабета.
18. Дифференциальная диагностика несахарного диабета.
19. Составьте план лабораторно-инструментального обследования пациента с несахарным диабетом. Консультации каких узких специалистов необходимы?
20. Назовите характерные жалобы и данные объективного статуса при несахарном диабете.
21. Лечение несахарного диабета.

Проведение контроля исходного уровня знаний студентов возможно как в письменной, так и в устной форме.

На следующем этапе преподаватель дает определения понятий: синдром высокорослости (гигантизм), акромегалия, синдром низкорослости (гипофизарный нанизм, карликовость) и несахарный диабет, указывает известные причины, патогенез и представляет клиническую картину данных состояний.

Акромегалия и гигантизм - тяжелые, хронические нейроэндокринные заболевания, возникающие вследствие избыточной продукции гормона роста (ГР) аденомой гипофиза (соматотропиномой).

Эти два заболевания являются возрастными вариациями одного и того же патологического процесса, конкретные клинические проявления которого определяются степенью завершенности остеогенеза. (код по МКБ-10 E 22.0 Акромегалия и гипофизарный гигантизм).

Распространенность акромегалии составляет около 40-60 случаев на миллион населения, частота новых случаев - 3-4 на миллион населения в год.

Встречается с одинаковой частотой у мужчин и женщин, как правило, в возрасте 40-60 лет.

Гигантизм является казуистически редкой патологией.

Этиология

При акромегалии аденомы гипофиза, секретирующие ГР, выявляются в 99 % случаев, при этом, как правило, речь идет о макроаденоме.

Иммуногистохимически, помимо чистых соматотропных аденом (около 45 %), выделяют смешанные пролактосоматропиномы (около 30 %).

Остальные 25 % аденом, кроме того, продуцируют другие аденогипофизарные гормоны: ТТГ, α -субъединицу, ЛГ, ФСГ.

По своему происхождению соматотропиномы являются моноклональными опухолями, развивающимися в результате соматической мутации соматотрофов.

В 40 % соматотропиномой может быть выявлена мутация Gsp-белка, обеспечивающего димеризацию α - и β -субъединиц G-белков, результатом которой является активация рецепторов соматолиберина (рилизинг-гормон гормона роста, ГР-РГ).

Такие опухоли чаще являются микроаденомами.

Соматотропинома может быть составной частью синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН-1) (см. п. 9.2.1).

Патогенез

Изменения в органах при акромегалии сводятся к их истинной гипертрофии и гиперплазии (спланхномегалии), что связано с преимущественным разрастанием мезенхимальных тканей.

Разрастается паренхима и строма всех внутренних органов: легких, сердца, печени, поджелудочной железы, кишечника, селезенки.

С прогрессированием заболевания в связи с пролиферацией соединительной ткани во всех органах происходят склеротические

изменения, сопровождающиеся прогрессирующим развитием их недостаточности.

Параллельно отмечается повышение риска возникновения доброкачественных и злокачественных новообразований во всех тканях и органах, включая эндокринные.

У детей и подростков с продолжающимся ростом хроническая гиперпродукция гормона роста проявляется **гигантизмом**, характеризующимся чрезмерным, превышающим физиологические границы сравнительно пропорциональным эпифизарным и периостальным ростом костей, увеличением мягких тканей и органов.

У взрослых, поскольку после окостенения эпифизарных хрящей дальнейший рост невозможен, развивается **акромегалия** (от *akros* - крайний, *tegas* - большой).

При этой патологии также отмечается ускоренный рост тела, но не в длину, а в ширину за счет мягких тканей, что проявляется диспропорциональным периостальным ростом костей скелета, увеличением массы внутренних органов и характерным нарушением обмена веществ.

Клиническая картина

Акромегалия, как правило, характеризуется постепенным началом и торпидным течением с медленным нарастанием симптоматики и изменением внешности.

Диагноз акромегалии в среднем устанавливается примерно через 7 лет после реального начала заболевания.

Основными симптомами являются:

♦ **Изменения внешности** весьма характерны и в подавляющем большинстве случаев именно они позволяют заподозрить акромегалию.

Характерно огрубение черт лица, связанное с увеличением надбровных дуг, скуловых костей, нижней челюсти.

Отмечается гипертрофия мягких тканей лица: носа, губ, ушей.

Увеличение нижней челюсти ведет к изменению прикуса (прогнатизм) за счет расхождения межзубных промежутков (диастема).

Язык увеличен (макроглоссия), на нем часто видны отпечатки зубов.

Изменение внешности развивается достаточно медленно, так что пациент сам его не замечает (рис. 2.6).

Кроме того, происходит увеличение размеров кистей и стоп (пациенты часто указывают на увеличение размера обуви, порой значительное) (рис. 2.7).

При гигантизме, в отличие от акромегалии, происходит увеличение линейного роста.

Выраженная гипертрофия хрящевой ткани суставов обуславливает **артралгии**.

Увеличение количества и повышение функциональной активности потовых желез ведут к значительной **потливости** (при осмотре можно иногда увидеть ручейки пота, стекающие по телу больного).

Активация и гипертрофия сальных желез, утолщение кожи приводят к ее характерному виду (плотная, утолщенная, с глубокими складками, более выраженными на волосистой части головы).



Рис. 2.6. Динамика внешности пациента с акромегалией: а - 1972 г.; б - 1979 г.; в - 1991 г.

♦ **Спланхномегалия с последующим развитием органной недостаточности.**

Влияние ГР на мышцы и внутренние органы на начальных этапах заболевания малозаметно, а порой, особенно у спортсменов и лиц физического труда воспринимается позитивно, поскольку увеличиваются работоспособность и физическая активность, но по мере прогрессирования заболевания мышечные волокна дегенерируют, обуславливая нарастающую слабость, прогрессирующее снижение работоспособности.

Некомпенсированная длительная гиперпродукция ГР ведет к развитию концентрической гипертрофии миокарда, которая сменяется гипертрофической миокардиодистрофией, а в запущенных случаях заболевания она переходит в дилатационную, что ведет к прогрессирующей сердечной недостаточности, являющаяся причиной гибели больных.

У 30 % пациентов с акромегалией выявляется артериальная гипертензия.

♦ **Головные боли**, связанные с деструкцией турецкого седла, его диафрагмы и внутричерепной гипертензией.

♦ **Синдром апноэ во сне** развивается у 90 % больных с акромегалией.

Это связано с разрастанием мягких тканей верхних дыхательных путей и поражением дыхательных центров.



Рис. 2.7. Увеличение кисти, утолщение пальцев при акромегалии (рядом кисть здорового человека)

◆ **Гипофизарная недостаточность** связана с разрушением и сдавлением гипофиза опухолью.

Репродуктивные расстройства (нарушения менструального цикла, эректильная дисфункция), помимо нарушения продукции гонадотропинов, часто связаны с гиперпролактинемией, которая в свою очередь может быть связана с сопутствующей гиперпродукцией пролактина опухолью (пролактосоматотропинома), либо со сдавлением ножки гипофиза.

◆ **Хиазмальный синдром.**

◆ **Симптоматический сахарный диабет** (до 50 % пациентов).

◆ **Развитие доброкачественных и злокачественных опухолей** различной локализации вследствие хронической гиперпродукции ростовых факторов (ИРФ-1 и др.).

При акромегалии нередко выявляют узловой или диффузный зоб, аденоматозную гиперплазию надпочечников, фиброзно-кистозную мастопатию, миому матки, поликистоз яичников, полипоз кишечника.

Полипы кишечника встречаются в 20-50 % случаев, кишечные аденокарциномы - в 7 % всех случаев акромегалии.

Диагностика

1. Повышение базального уровня ГР выявляют у большинства пациентов с развернутой клинической картиной акромегалии.

2. Оральный глюкозотолерантный тест подразумевает исследование уровня ГР исходно, а также в пробах крови через 30, 60, 90 и 120 минут после приема внутрь 75 г глюкозы.

В норме при нагрузке глюкозой уровень ГР снижается.

В активной фазе акромегалии уровень ГР не уменьшается ниже 2 нг/мл или выявляется парадоксальное повышение уровня ГР.

Глюкозотолерантный тест показан в ситуации, когда у пациента с клиническими проявлениями акромегалии определяется лишь умеренное повышение базального уровня ГР, либо он в норме.

Кроме того, тест используется для оценки эффективности лечения.

3. Весьма информативным исследованием является определение уровня **ИРФ-1** (соматомедина С).

У взрослых единственной причиной повышения уровня ИРФ-1 является акромегалия, а выявление нормального уровня ИРФ-1 практически исключает этот диагноз.

ИРФ-1 в отличие от ГР имеет более длительный период полужизни в плазме и отражает уровень ГР на протяжении длительного времени.

4. МРТ гипофиза для визуализации аденомы.

5. Обследование на предмет **возможных осложнений** (полипоз кишечника, сахарный диабет, многоузловой зоб и др.).

Дифференциальная диагностика

Гигантизм дифференцируют от других форм высокорослости (конституционально высокий рост, синдром Клайнфелтера, первичный гипогонадизм различной этиологии).

Акромегалию дифференцируют от тяжелого гипотиреоза, болезни Педжета, индивидуальных особенностей внешности.

Лечение

Целью лечения акромегалии являются ликвидация автономной гиперпродукции ГР, нормализация уровня ИРФ-1 в крови и отсутствие повышения плазменного уровня ГР в глюкозотолерантном тесте (75 г глюкозы) выше 1 нг/мл. Указанные критерии соответствуют ремиссии заболевания.

Общий алгоритм лечения акромегалии представлен в приложении 2.

♦ Методом выбора при лечении больных с акромегалией является **транссфеноидальное удаление аденомы гипофиза.**

При микроаденомах в 85 % случаев уровень ГР после операции возвращается к норме.

В случае небольших инкапсулированных аденом оперативное лечение, как правило, приводит к стойкой ремиссии заболевания.

При макроаденомах полное излечение после первой операции достигается в 30 % случаев.

Наихудший прогноз имеют опухоли с экстраселлярным ростом.

♦ **Аналоги соматостатина** (октреотид, октреотид длительного действия, ланреотид) позволяют нормализовать уровни ГР и ИФР-1 у 50-70 % пациентов.

Размеры аденомы гипофиза уменьшаются реже, только в 30-50 % случаев и обычно не намного.

♦ **Блокаторы рецепторов ГР** (пегвисомант) уменьшают синтез ИФР-1, конкурируя с эндогенным ГР за связывание с его рецептором.

По предварительным данным при терапии пегвисомантом уровень ИФР-1 снижается у 90 % пациентов.

В силу отсутствия данных об отдаленных результатах лечения пока используется при неэффективности других методов.

♦ **Лучевая терапия** низко эффективна и может использоваться как вспомогательный метод лечения.

Более перспективным методом является направленное облучение остаточной опухоли γ -частицами (гамма-нож).

Лечение конституциональной высокорослости

Решение вопроса о необходимости терапевтического вмешательства при конституциональной высокорослости представляет серьёзную проблему. Некоторые авторы считают проведение терапии целесообразным, если предполагаемый окончательный рост более трёх стандартных отклонений, то есть для лиц европейской расы больше 195 см для мальчиков и 180 см для девочек. Кроме того, показанием для назначения фармакотерапии некоторые авторы считают идиопатический сколиоз и психосоциальные проблемы, связанные с высоким ростом.

В настоящее время стало доказано, что эстрогены играют важную роль в пубертатном скачке роста и закрытии эпифизарных зон роста, как у женщин, так и у мужчин.

Терапия половыми гормонами направлена на ускорение наступления пубертатного периода.

При рано начатом лечении вероятность уменьшения окончательного роста возрастает.

Соответственно, самый подходящий момент для назначения терапии — препубертатный период.

Аналоги соматостатина и антагонисты рецептора гормона роста в широкой клинической практике пока не используют.

Лечение девочек

Девочкам с конституциональной высокорослостью назначают лечение этинилэстрадиолом в дозе 0,15-0,3 мг/сут.

Лечение необходимо продолжать вплоть до закрытия эпифизов, иначе возможно продолжение роста после отмены эстрогенов.

Лечение мальчиков

Лечение мальчиков сложнее.

В мужском организме эстрогены тоже способствуют закрытию эпифизов, однако назначение экзогенных эстрогенов мальчикам по понятным причинам не рекомендуют.

Андрогены также могут ускорить закрытие эпифизарных зон роста, так как вследствие ароматизации в организме происходит превращение андрогенов в эстрогены.

Однако на практике необходимость лечения мальчиков препаратами тестостерона возникает крайне редко.

Тестостерон (смесь эфиров) внутримышечно по 250 мг 1 раз в неделю или по 500 мг 1 раз в 2 недели, 6-12 мес.

Прогноз

Смертность при акромегалии в 2-4 раза выше, чем среди населения в целом, прежде всего из-за сердечно-сосудистых заболеваний.

При нормализации уровня ИФР-1 и устранении гиперсекреции СТГ смертность снижается до среднестатистического показателя.

Гипофизарный нанизм (карликовость, синдром низкорослости) - заболевание, характеризующееся задержкой роста и физического развития. Карликовым считают рост взрослого мужчины ниже 130 см, взрослой женщины - ниже 120 см. (код по МКБ-10 E 34.3 Низкорослость (карликовость), не классифицированная в других рубриках).

Этиология.

Распознавание причин низкорослости — не очень простая задача, ибо только врождённых генетических синдромов, сопровождающихся низкорослостью, известно более 2 тысяч.

Из них есть такие ярко очерченные, как синдром Дауна, что у врача не возникает повода для поиска причин низкорослости.

В других же случаях необходимо дополнительное обследование и знание проявлений этих синдромов.

В приложении 4 представлена классификация заболеваний, которые могут сопровождаться дефицитом роста.

Дефицит роста определяют по перцентильным таблицам вариантов нормального роста.

Перцентильные таблицы стандартов роста и веса основаны на измерении национальной репрезентативной когорты детей и подростков с рождения до конечного роста.

Оценка пропорциональности скелета важна в первую очередь для исключения различных форм скелетных дисплазий как причин нанизма.

В частности, целесообразно вычислять коэффициент «верхний сегмент/нижний сегмент», объём размаха рук.

Патогенез.

Снижение или выпадение соматотропной функции гипофиза, биологическая неактивность гормона роста или нарушение чувствительности к нему периферических тканей.

Клиническая картина.

Задержка роста выявляется в первые месяцы жизни ребенка, реже - в период полового созревания (учитывают не только рост и массу тела, но и динамику этих показателей).

Тело сохраняет пропорции, свойственные детскому возрасту.

Отмечаются отставание дифференцировки и синостозирования скелета от возраста, задержка смены зубов.

Кожа сухая, бледная, морщинистая; слабое развитие подкожной жировой клетчатки, иногда избыточное отложение жира на груди, животе, бедрах.

Слабо развита мышечная система.

Выпадение гонадотропной функции гипофиза проявляется признаками недостаточности полового развития.

У больных мужского пола половые железы и половой член уменьшены по сравнению с возрастными нормами, мошонка недоразвита, отсутствуют вторичные половые признаки.

У большинства больных женского пола также выражены явления гипогонадизма: отсутствуют менструации, недоразвиты молочные железы, вторичные половые признаки.

Умственное развитие нормальное с некоторыми ювенильными чертами.

При неврологическом обследовании могут быть выявлены признаки органического поражения нервной системы.

Характерно уменьшение размеров внутренних органов (спланхномикрия), нередко гипотензия, брадикардия.

Возможны явления вторичного гипотиреоза и вторичного гипокортицизма.

Турецкое седло, как правило, уменьшено, нередко имеется обызвествление его диафрагмы; при наличии опухоли гипофиза выявляются увеличение турецкого седла, деструкция его стенок.

При рентгенологическом исследовании кистей и лучезапястных суставов отмечается задержка дифференцировки и окостенения скелета.

Базальная концентрация гормона роста в сыворотке крови снижена или в пределах нормы, введение инсулина (инсулиновый тест) или аргинина не

сопровождается повышением секреции гормона роста, в некоторых случаях может быть кратковременное и незначительное повышение его секреции.

Диагностика.

Степень оссификации эпифизарных зон роста — важный критерий в диагностике нанизма и прогнозе конечного роста.

При первичном дефиците роста задержка костного созревания либо отсутствует, либо слабо выражена (скелетные дисплазии, синдромальные формы нанизма, внутриутробная задержка роста, генетическая низкорослость). Для вторичного дефицита роста, особенно для гипофизарного нанизма, характерно значительное отставание костного возраста от хронологического (более 2 лет).

Рентгенологическое исследование черепа проводят с целью визуализации формы и размеров турецкого седла и состояния костей черепа.

При гипофизарном нанизме турецкое седло нередко малых размеров.

Характерные изменения турецкого седла наблюдают при краниофарингиоме: истончение и порозность стенок, расширение входа, супраселлярные или интраселлярные очаги обызвествления.

При повышенном внутричерепном давлении видно усиление пальцевых вдавлений, расхождение черепных швов.

При КТ и МРТ головного мозга у пациентов с идиопатическим гипопитуитаризмом выявляют морфологические и структурные изменения: гипоплазию гипофиза, разрыв или истончение гипофизарной ножки, эктопию нейрогипофиза, синдром «пустого» турецкого седла.

Проведение КТ и МРТ головного мозга показано при любом подозрении на внутричерепную патологию (объёмный процесс).

Конституциональная задержка роста и пубертата (КЗРП) и семейная низкорослость (или нормальная вариантная низкорослость) укладываются в понятие вариантов нормального роста.

Дети от родителей с низким ростом, как правило, низкорослы в той же степени, что и родители, за счёт генетически запрограммированных потенций роста.

Ребёнок от родителей, в анамнезе которых задержка роста и пубертата, с большой степенью вероятности унаследуют данный характер развития. Дети с КЗРП имеют нормальный рост и вес при рождении, растут нормально до 1-2 лет, затем скорость роста снижается и кривая роста находится несколько ниже 3-го перцентиля и параллельна ему.

Сроки достижения конечного роста сдвинуты во времени, конечный рост обычно нормальный без гормональной терапии.

К настоящему времени есть многочисленные данные об эффективном лечении детей с КЗРП рекомбинантным гормоном роста человека.

Вместе с тем отсутствуют достоверные данные о более высоком конечном росте детей с КЗРП, получавших лечение гормоном роста, чем не получавших его, несмотря на то, что за определённый период времени (2-3 года) лечение СТГ существенно ускоряет скорость роста.

У мальчиков с КЗРП старше 12 лет с задержкой костного возраста не менее чем на 2 года от хронологического возможно кратковременное лечение короткими курсами небольших доз анаболических стероидов (нероболлил, ретаболил).

При этом необходим строгий контроль за ребёнком (не реже 1 раза в 6 мес).

При быстром прогрессировании костного созревания лечение прекращают.

Лечение.

С целью стимуляции роста применяют прерывистые курсы терапии анаболическими стероидами (метиландростендиол- 1-1,5 мг/кг в сутки под язык, метандростенолон-0,1-0,15 мг/кг в сутки, феноболлин-1 мг/кг в месяц, месячную дозу вводят за 2-3 приема, ретаболил - 1 мг/кг в месяц).

Соматотропин человека (при низком уровне эндогенного соматотропина) по 4 ЕД внутримышечно 3 раза в неделю курсами по 2 мес с перерывами 2 мес.

Больным с клиническими проявлениями гипотиреоза назначают тиреоидин, тиреогом, тиреокомб, тироксин.

Для стимуляции полового развития после закрытия зон роста назначают половые гормоны: женщинам - эстрогены и препараты желтого тела (синэстрол, микрофоллин, эстрадиоладипропионат, прегнин, прогестерон, инфекундин), хорионический гонадотропин; мужчинам - хорионический гонадотропин и препараты тестостерона (тестостерона пропионат, тестэнат, сустанон-250, омнадрен), при гипофункции коры надпочечников - преднизолон, кортизон, дезоксикортикостерона ацетат.

При нарушении функции ЦНС назначают глутаминовую кислоту, церебролизин, аминалон.

В некоторых случаях проводят дегидратационную (фуросемид, верошпирон, гипотиазид), рассасывающую (бийохинол, алоэ) терапию.

Диета с увеличенным содержанием белка, витаминов

Гипофизарная карликовость (соматотропная недостаточность)

Однократное измерение СТГ в крови для диагностики соматотропной недостаточности не имеет диагностического значения вследствие импульсного характера секреции СТГ и возможности получения крайне низких (нулевых) базальных значений СТГ даже у здоровых детей.

В связи с этим используют другие современные методы диагностики, а именно изучение спонтанной секреции гормона роста в крови, определение пика выброса СТГ на фоне стимуляции, исследование ИФР и их связывающих белков в крови.

Провокационные тесты основаны на способности различных фармакологических препаратов стимулировать секрецию и выброс СТГ соматотрофами.

В клинической практике наиболее широко используют пробы с инсулином, клонидином, СТГ- рилизинг-гормоном, аргинином, L-DOPA, пиридостигмина бромидом.

Тотальную соматотропную недостаточность диагностируют при пике выброса СТГ на фоне стимуляции менее 7 нг/мл, частичный дефицит — при пике выброса СТГ от 7 до 10 нг/мл.

Необходимое условие проведения СТГ-стимулирующих проб — эутиреоидное состояние щитовидной железы.

В случае гипотиреоза необходим предварительный курс лечения тиреоидными препаратами в течение 3-4 нед.

Кроме того, дети с ожирением имеют сниженную реакцию СТГ на стимуляцию.

Для лечения гипофизарного нанизма в качестве ЗГТ используют гормон роста человека.

С 1985г. для лечения детей с соматотропной недостаточностью используют исключительно генноинженерные препараты гормона роста человека.

В настоящее время в России прошли клинические испытания и разрешены к использованию следующие препараты соматропина:

- генотропин;
- нордитропин Симплекс;
- сайзен;
- хуматроп;
- растан.

Рекомендуемая стандартная доза гормона роста при лечении классического дефицита СТГ составляет 0,033 мг/(кг * сут) подкожно, ежедневно в 20.00-22.00.

Лечение необходимо продолжать до закрытия зон роста или до достижения социально приемлемого роста.

При сочетании гипофизарного нанизма с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза проводят соответствующую ЗГТ тиреоидными препаратами (L-тироксин), глюкокортикоидами (гидрокортизон), половыми стероидами.

Практически неограниченные возможности создания рекомбинантного гормона роста человека расширили потенциальные показания к его применению как у детей, так и у взрослых, которые теперь не ограничиваются рамками только классического гипофизарного нанизма.

К настоящему времени есть данные об эффективном лечении гормоном роста детей с внутриутробной задержкой роста, семейной низкорослостью, синдромами Тернера, Рассела-Сильвера, Прадера-Вилли, анемией Фанкони, болезнью Иценко-Кушинга, гликогенозами, с состоянием после облучения

по поводу лейкемии и опухолей мозга, после трансплантации почки, с ХПН, скелетными дисплазиями.

Синдром Шерешевского-Тернера (дисгенезия гонад)

Частота встречаемости синдрома Шерешевского-Тернера составляет 1:2000-1:5000 новорождённых девочек.

Низкорослость служит наиболее общим клиническим проявлением синдрома Шерешевского-Тернера и встречается у 100% девочек с кариотипом 45XO.

Низкорослость у пациентов с синдромом Шерешевского-Тернера ассоциирована с 5НОХ геномом.

Синдром Шерешевского-Тернера должен быть заподозрен в первую очередь у девочек с необъяснимым отставанием в росте.

Характер роста у девочек с синдромом Шерешевского-Тернера представлен умеренной задержкой внутриутробного развития (средняя длина и масса тела новорождённых примерно на 1 σ ниже нормальных показателей и составляет в среднем 48,3 см и 2800 г соответственно) относительно нормальной скорости роста с рождения до 3 лет жизни, прогрессирующим снижением скорости роста с 3 до 14 лет и далее - низкой скоростью роста в течение нескольких лет, с отсроченным закрытием зон роста.

Конечный рост при синдроме Шерешевского-Тернера составляет в среднем 142,0-146,8 см.

Помимо задержки роста, клиническая симптоматика включает в себя лимфатический отёк кистей и стоп в периоде новорождённости, короткую шею с крыловидными складками различной выраженности, низкий уровень роста волос на шее сзади, птоз век (чаще двусторонний), микрогнатию, эпикант, готическое нёбо, деформацию ушных раковин, бочкообразную грудную клетку с широко расставленными сосками, сколиоз, вальгусную девиацию локтевых суставов, деформацию Маделунга, укорочение и утолщение пальцев, типичную дерматоглифику, дисплазию ногтей, множественные пигментные невусы.

Из сопутствующей патологии при синдроме Шерешевского-Тернера часто встречаются врождённые пороки левых отделов сердца (аорты и аортальных клапанов), врождённые пороки почек и мочевыводящей системы, НТГ, АИТ, средний отит.

Также описаны АГ, алопеция, витилиго, патология ЖКТ (кровотечения вследствие сосудистых мальформаций (телеангиоэктазий), гемангиом, флебэктазий; болезнь Крона).

Половой инфантилизм — одна из наиболее общих черт у девочек с синдромом Шерешевского-Тернера.

Свыше 90% пациенток имеют дисгенезию гонад, проявляющуюся клинической симптоматикой первичного гипогонадизма и бесплодием.

Синдром Нунан

Клиническая симптоматика при синдроме Нунан сходна с таковой при синдроме Шерешевского-Тернера, однако эти две нозологии — различные заболевания.

При синдроме Нунан не описана патология половых хромосом и очевидный путь наследования — аутосомно-доминантный.

Приблизительно у 50% пациентов с синдромом Нунан выявляют гетерозиготные миссенс-мутации гена *PTPN11*, картированного на хромосоме 12q24.

Поражаются дети обоего пола.

Как и при синдроме Шерешевского-Тернера, дети имеют крыловидные складки на шее, низкий уровень роста волос на шее сзади, птоз, кубитус вальгус, аномалию ушей.

Врождённая сердечная патология включает преимущественно вовлечение правых отделов сердца (клапаны лёгочного ствола), а не левых отделов сердца, как при синдроме Шерешевского-Тернера.

Характерны микропенис и крипторхизм, пубертат часто задержан или неполный.

Задержку умственного развития наблюдают в 25-50% случаев.

Синдром Сильвера-Рассела.

Для синдрома Сильвера-Рассела характерны внутриутробная задержка роста с последующим постнатальным дефицитом роста и рядом типичных дисморфичных черт.

Заболевание клинически и генетически гетерогенно.

Клиническая симптоматика включает низкую массу и длину тела при рождении, постнатальное отставание в росте.

Треугольное лицо маленьких размеров, узкие губы с опущенными уголками («рыбий рот»), укорочение и искривление (клинодактилия) V пальца кистей и стоп, врождённую гемигипертрофию, ведущую к асимметрии туловища и конечностей и нарушению походки, преждевременный пубертат у ряда пациентов.

Внутриутробная задержка роста

Внутриутробная задержка роста — клиническое состояние, характеризующееся недостаточным ростом плода.

Дефиниция данной патологии подразумевает длину тела при рождении ниже 2 σ для гестационного возраста и пола и/или массу тела при рождении <2500 г при сроке беременности >37 нед.

Нарушенный внутриутробный рост обусловлен рядом фетальных и плацентарных факторов.

Около одной трети случаев внутриутробной задержки роста вызываются генетическими изменениями, остальные 70% — следствие материнских и/или плацентарных факторов.

Фетальные факторы включают генетические нарушения, врождённые мальформации, метаболические нарушения, инфекции и многоплодную беременность.

Хромосомные aberrации встречаются у 5-7% детей с внутриутробной задержкой роста, из них трисомия 21, трисомия 18 и синдром Тернера — наиболее частые.

Недостаточность плаценты — одна из наиболее общих причин внутриутробной задержки роста.

АГ, СД, системная красная волчанка, патология почек, коллагеновые сосудистые заболевания — наиболее выраженные факторы риска для развития внутриутробной задержки роста.

К факторам риска относят также инфекции (вирусная, бактериальная, протозойная), курение и приём алкоголя во время беременности.

Синдром Прадера-Вилли

Синдром Прадера-Вилли — редкое генетическое заболевание, частота его составляет около 1:16 000 новорождённых.

Синдром Прадера-Вилли представляет наиболее частую причину выраженного синдромального ожирения у детей.

Молекулярной основой синдрома Прадера-Вилли служит потеря генов короткого плеча отцовской хромосомы 15, как следствие: делеции генов, материнской юнипатентной дисомии, ошибок импринга.

В периоде новорождённости и раннего детства присутствует мышечная гипотония, затруднение питания, низкий вес, у мальчиков — микропенис и крипторхозм.

В возрасте 2-4 лет развивается ожирение вследствие повышенного аппетита и неконтролируемого приёма пищи.

Характерны задержка роста, маленькие размеры стоп и кистей, отставание в психомоторном развитии.

Умеренная внутриутробная и постнатальная задержка роста сопровождается отсутствием пубертатного скачка роста и низкорослостью во взрослом состоянии: рост мужчин составляет 152-162 см, рост женщин 145-150 см. Характерны миндалевидные глаза, косоглазие, треугольный рот.

Психиатрические и поведенческие проблемы включают навязчивые страхи, депрессию, психозы.

У взрослых пациентов с синдромом Прадера-Вилли отмечается повышенная частота дыхательных расстройств во время сна.

Синдром Дауна (Трисомия 21)

Синдром Дауна — одно из наиболее частых генетических заболеваний, ассоциированных с низкорослостью.

В среднем длина тела новорождённого на 2-3 см, а масса тела на 500 г ниже, чем в нормальной популяции.

Отставание в росте ребёнка сохраняется в постнатальном периоде и сопровождается задержкой скелетного созревания.

Пубертатный скачок слабый и также задержан во времени.

Конечный рост составляет 135-170 см у мужчин и 127-158 см у женщин.

Частота гипотиреоза у пациентов с синдромом Дауна выше, чем в популяции.

Патология костной системы

Врождённая патология костной системы — одна из распространённых причин низкорослости у детей.

Остеохондродисплазии представляют гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся патологией непосредственно хряща или кости, или того и другого.

В настоящее время описано более 100 остеохондродисплазий.

В большинстве случаев клиническая симптоматика настолько очевидна, что диагноз может быть поставлен уже при рождении или даже пренатально, с помощью УЗИ.

В диагностике важен семейный анамнез, хотя многие случаи представляют мутации *de novo*.

Необходимо тщательное измерение пропорций тела, таких как рост сидя, коэффициент «верхний сегмент/нижний сегмент», размах рук, окружность головы.

Наиболее частые формы остеохондродисплазий — ахондроплазия и гипохондроплазия.

Ахондроплазия

Ахондроплазия — аутомно-доминантное заболевание, одна из наиболее частых форм остеохондродисплазий, её частота составляет 1:26 000 новорождённых.

Молекулярной основой ахондроплазии служит мутация в гене рецептора III фактора роста фибробластов, картированного на коротком плече хромосомы 4.

Клиническая картина характерна уже при рождении: крупная голова с большой мозговой частью и резко увеличенными родничками, диспропорциональное телосложение за счёт ризомелического укорочения конечностей, короткие широкие кисти и стопы.

У детей первого года жизни отмечается разболтанность в коленных суставах.

В дальнейшем характерна выраженная задержка роста за счёт укорочения конечностей; крупная голова, нависающий лоб, седловидный нос, прогнатизм; укорочение и утолщение пальцев (кисть в виде трезубца), изодактилия; поясничный лордоз (размеры таза уменьшены, таз наклонён вперед); походка раскачивания при ходьбе.

Половое развитие не нарушено.

Интеллект сохранён.

Конечный рост составляет у мужчин около 131 см, у женщин около 124 см.

Характерный рентгенологический признак — сужение расстояния между корнями дужек поясничных позвонков в каудальном направлении. Сужение спинномозгового канала может быть причиной компрессии спинного мозга, повреждения дисков и, соответственно, неврологической симптоматики в зрелом возрасте.

Гипохондроплазия

Гипохондроплазия — аутосомно-доминантное заболевание, высокая частота спорадических случаев.

Гипохондроплазия характеризуется низким ростом, диспропорционально короткими конечностями ризомелического типа и поясничным лордозом.

Характерные рентгенологические изменения: отсутствие увеличения расстояния между отростками позвонков в поясничном отделе позвоночника L1-L5 или уменьшение этого расстояния, уменьшение объёма крыльев подвздошной кости, укорочение длинных трубчатых костей ризомелического типа, удлинение малоберцовой кости, неровность контуров метафизов трубчатых костей.

В большинстве случаев родители, страдающие гипохондроплазией, не подозревают о наличии у себя данной патологии.

Задержка роста становится заметной у ребёнка после 3-4-летнего возраста и постепенно прогрессирует по мере взросления.

Диспропорциональность скелета нередко проявляется только в пубертатном возрасте.

Пубертатный скачок роста либо отсутствует, либо выражен слабо.

Пубертат не нарушен, интеллект сохранён.

Конечный рост составляет 130-150 см.

Несовершенный остеогенез

Несовершенный остеогенез относится к группе диафизарных дисплазий.

Характерно аутосомно-доминантное наследование с высокой пенетрантностью, значительна доля спорадических случаев.

Клиническая симптоматика включает частые переломы, серо-синие склеры, тугоухость.

Зубы прорезываются поздно, характерен кариес.

Основной рентгенологический признак — распространённый остеопороз всего скелета.

Кортикальный слой истончён на всём протяжении костей.

Поперечный размер диафизов костей уменьшен, кости истончены.

Вторичная задержка роста

Нарушение питания

Причиной задержки роста может быть неадекватное питание ребёнка, как в количестве, так и в качестве.

Нарушенный рост при этих состояниях (например, при квашиоркоре) часто характеризуется повышенными концентрациями базального или стимулированного гормона роста при сниженных концентрациях ИФР-1.

Таким образом, данные состояния можно рассматривать как форму нечувствительности к гормону роста.

Неадекватное питание может также осложнять многие хронические заболевания.

Анорексия — типичная черта почечной недостаточности и воспалительных заболеваний кишечника, встречается при врождённых («синих») пороках сердца, застойной сердечной недостаточности, заболеваниях ЦНС и других состояниях.

Недостаточное поступление пищи наблюдают при соблюдении разнообразных диет, в основном у девочек в период пубертата.

Нервная анорексия является крайним вариантом такого добровольного ограничения пищи, и при её наличии до закрытия зон роста часто ведет к нарушенным процессам роста и задержке пубертата.

Нарушение всасывания

Заболевания кишечника, связанные с нарушенной абсорбцией белка, могут вызывать задержку роста у детей.

Такие нозологии, как болезнь Крона и целиакию, необходимо учитывать в дифференциальной диагностике при необъяснимой низкорослости у ребёнка.

При болезни Крона в патогенез низкорослости вовлечена не только мальабсорбция, но также хроническое воспаление, анорексия, неадекватное поступление минералов, применение глюкокортикоидов.

Заболевания сердечно-сосудистой системы

Врождённые («синие») пороки сердца и застойная сердечная недостаточность могут быть причинами низкорослости у ребёнка.

Поскольку сердечные пороки у детей, как правило, врождённые, многие новорождённые имеют сопутствующие признаки дисморфии и внутриутробной задержки роста.

Постнатальная задержка роста связана в основном с гипоксией и повышенной потребностью сердца в энергии.

Хирургическое вмешательство часто восстанавливает нормальный процесс роста.

Патология почек

Заболевания почек, сопровождающиеся нарушением функции, могут приводить к выраженной задержке роста.

Как уремия, так и почечный тубулярный ацидоз могут проявляться низкорослостью до появления других клинических симптомов.

Факторы, вовлечённые в патогенез низкорослости, включают потерю белка, неадекватное образование 1,25 дигидроксихолекальциферола, резистентность к инсулину, хроническую анемию, метаболический ацидоз.

Заболевания лёгких

Любое состояние, сопровождаемое хронической гипоксией, может приводить к задержке роста.

Классическими примерами являются патологии лёгких, сочетанные с низкорослостью, так например кистозный фиброз и бронхиальная астма, длительно леченная глюкокортикоидами.

Заболевания крови

Хронические анемии могут сопровождаться задержкой роста ребёнка. Нарушенное поступление кислорода в ткани, повышенная нагрузка на сердечно-сосудистую систему, повышенные энергетические затраты на гемопоэз и нарушение питания рассматривают как основные факторы, вовлечённые в патогенез низкорослости.

При β -талассемии описаны нарушенный синтез ИФР-1, гипотиреоз, гипогонадотропный гипогонадизм.

Ревматоидный артрит

Задержка роста — частое осложнение ювенильного ревматоидного артрита у детей.

Причины задержки роста включают хронический воспалительный процесс, повреждения на уровне кости и суставов, а также нарушение питания. Осложнения активного ювенильного ревматоидного артрита в

плане метаболических нарушений и задержки роста усугубляются терапией глюкокортикоидами.

Глюкокортикоиды — функциональные антагонисты гормона роста, оказывают влияние как на высвобождение, так и на эффекты гормона роста на органы-мишени.

Считается, что глюкокортикоиды влияют не столько на уровень секреции гормона роста, сколько на профиль ночной секреции, подавляя и задерживая ночные пики секреции гормона роста.

Рахит

Недостаток витамина D в организме может быть важной причиной нарушенного роста скелета и, в конечном итоге, низкорослости.

Псевдогипопаратиреоз

Задержка роста — частое клиническое проявление манифестации псевдогипопаратиреоза.

При классическом варианте заболевания присутствует сочетание низкорослости и характерных дисморфичных черт, гипокальциемии и гиперфосфатемии, вторичной резистентности органов-мишеней к ПТГ.

Дети с данным заболеванием, помимо низкорослости, имеют ожирение, округлое лицо, короткие пястные кости, подкожные кальцификаты и задержку умственного развития.

Врождённые нарушения метаболизма

Врождённые нарушения обмена белков, углеводов и липидов (болезнь накопления гликогена, мукополисахаридозы, мукополидозы) часто сопровождаются низкорослостью.

Многие врождённые метаболические нарушения ассоциированы со скелетной дисплазией.

Патология эндокринной системы

Гипотиреоз

Постнатальная задержка роста характерна для детей с врождённым гипотиреозом.

Болезнь Иценко-Кушинга

Избыток глюкокортикоидов оказывает значительное влияние на процессы роста ребёнка, вне зависимости от этиологии гиперкортицизма.

Важно отметить, что у детей манифестация болезни Иценко-Кушинга может проявляться исключительно снижением скорости роста, с отсутствием характерных клинических симптомов (ожирение, стрии, снижение мышечной массы, остеопороз).

Сахарный диабет

Задержку роста умеренной степени можно наблюдать у детей с плохо контролируемым СД.

Хронический дефицит инсулина приводит к повышенному уровню ИФР-связывающего белка-1, который в свою очередь подавляет эффекты ИФР.

Психосоциальный (депривационный) нанизм

В основе причин низкорослости могут лежать неблагоприятные условия жизни ребёнка, включая социальные условия и неблагополучные семьи (недостаточное питание, постоянные психоэмоциональные стрессы).

Для данной категории детей характерно улучшение ростовых процессов при устранении факторов социальной депривации.

Нейроэндокринные механизмы депривационного нанизма до конца не изучены.

Несахарный диабет

Несахарный диабет (НД, *diabetes insipidus*) - клинический синдром, обусловленный снижением способности почек концентрировать мочу, связанный с дефицитом антидиуретического гормона (центральный НД) или с нарушением чувствительности почечных канальцев к его действию (почечный НД) (табл. 2.8).

НД относительно редкое заболевание (0,5-0,7 % всех эндокринопатий), которое возникает с одинаковой частотой у лиц обоего пола, чаще в возрасте 20-40 лет; известны случаи заболевания в любом возрасте.

Каждый 5-й случай НД обусловлен нейрохирургическим вмешательством.

Врожденные формы, как и почечный НД - казуистически редкие заболевания, которые относительно чаще встречаются у детей, но иногда выявляются значительно позднее.

Синдром DIDMOAD обычно диагностируют в детском возрасте, но известны случаи установления этого диагноза и в возрасте 20-30 лет.

НД классифицируется по этиологии и патогенезу (табл. 2.9).

Этиология

В подавляющем большинстве случаев речь идет о центральном НД, который чаще всего связан с деструктивными процессами в области гипофиза (первично гипофизарные или метастатические опухоли, оперативные вмешательства и прочее) (табл. 2.9).

Несколько реже НД развивается спонтанно и при визуализации гипофиза органической патологии не выявляется (*идиопатический НД*).

В последнем случае у части пациентов выявлялись антитела к вазопрессин-продуцирующим клеткам аденогипофиза.

В редких случаях НД является наследственным заболеванием; наиболее известен аутосомно-рецессивно наследуемый синдром Вольфрама (DIDMOAD), который может быть полным (имеются все проявления) и неполным (например, сочетание сахарного и несахарного диабета).

Патогенез

При центральном НД дефицит вазопрессина приводит к нарушению концентрации мочи на уровне дистальных канальцев нефрона, в результате чего выделяется значительный объем мочи с низкой относительной плотностью.

Стимуляция центра жажды приводит к полидипсии.

Если пациенту с НД доступны неограниченные количества жидкости, его жизни долгое время ничего не угрожает.

При воздержании от приема жидкости развивается гиперосмолярная дегидратация.

Для того чтобы объем вторичной мочи не превысил 4 литров в сутки, достаточно 10 % нормально работающих вазопрессин-продуцирующих клеток нейрогипофиза.

При длительно существующем центральном НД, при отсутствии лечения возможно развитие вторичной нечувствительности почек к экзогенно вводимому АДГ.

Кроме того, постоянная перегрузка жидкостью может привести к опущению желудка, дискинезии желчных путей, синдрому раздраженного кишечника.

НД, развившийся после нейрохирургического вмешательства, может быть как постоянным, так и транзиторным со спонтанной ремиссией в сроки от нескольких дней до нескольких лет.

Течение НД, развившегося после черепно-мозговой травмы, непредсказуемо: спонтанные выздоровления описаны и через несколько лет после травмы.

Почечный НД является редким заболеванием, чаще наблюдается у детей и обусловлен либо анатомической неполноценностью нефрона, либо ферментативным или рецепторным дефектом, который препятствует реализации действия вазопрессина на проницаемость клеточной мембраны для воды.

Возможно развитие нефрогенного НД при хронических заболеваниях почек и при медикаментозных тубулопатиях.

Клиническая картина

Выраженность **полиурии и полидипсии**, зависит от степени недостаточности АДГ.

При неполном дефиците АДГ клиническая симптоматика может быть не столь отчетлива.

Количество выпиваемой жидкости колеблется от 3 до 18 л в день, но иногда при мучительной жажде, не покидающей больных ни днем, ни ночью, требуется 20-40 л воды.

У детей учащенное ночное мочеиспускание (никтурия) может быть начальным признаком болезни.

У маленьких детей вместо выраженной полиурии НД может проявляться диареей.

Выделяемая моча обесцвечена, не содержит никаких патологических элементов, относительная плотность всех порций очень низкая (1000-1003).

При идиопатическом НД начало заболевания обычно острое, внезапное, реже симптомы появляются постепенно и нарастают.

Провоцировать манифестацию НД может беременность.

При длительно существующем нелеченном НД может быть обнаружено расширение мочевого пузыря, мочеточников и лоханок.

В связи с хронической водной перегрузкой желудок нередко растягивается и опускается.

При достаточном поступлении жидкости в организм сердечно-сосудистая система обычно не страдает (хотя имеется склонность к гипотензии), но по мере нарастания дегидратации в случаях, когда теряемая с мочой жидкость не восполняется (отсутствие воды, проведение дегидратационного теста с сухоядением и др.) возникают симптомы обезвоживания: резкая общая слабость, тахикардия, гипотензия, коллапс.

Даже при выраженной дегидратации, несмотря на уменьшение объема циркулирующей крови и снижение клубочковой фильтрации, полиурия сохраняется, концентрация мочи и ее осмолярность почти не возрастают.

Если НД обусловлен интракраниальным образованием, отмечается неврологическая симптоматика и клинические проявления гипопизарной недостаточности.

Диагностика

1. Полиурия (не менее 3 литров в день).
2. Нормогликемия (исключение сахарного диабета).
3. Низкая относительная плотность мочи (при показателе более 1005 диагноз может быть надежно исключен).
4. Гипоосмолярность мочи (< 300 мОсм/кг).
5. Отсутствие патологии почек, гиперкальциемии и гипокалиемии.
6. Тест с сухоядением: воздержание от жидкости на протяжении 8-12 часов; в случае НД происходит снижение веса более чем на 5 % и не происходит повышения относительной плотности и осмолярности мочи (< 300 мОсм/кг).
7. МРТ для исключения объемного образования гипоталамо-гипофизарной области.

Дифференциальная диагностика

♦ **Психогенная полидипсия** обусловлена чрезмерным приемом жидкости при невротических и психических расстройствах, а иногда при органической патологии головного мозга.

Диурез при психогенной полидипсии может существенно превышать диурез при НД.

Дифференциальную диагностику позволяет провести проба с сухоядением.

♦ **Почечный НД** позволяет исключить эффективность препаратов вазопрессина (купирование полиурии и полидипсии).

♦ **Дифференциальная диагностика причин НД.**

В первую очередь необходимо исключить первичную или метастатическую опухоль гипоталамо-гипофизарной области.

О последней в первую очередь нужно думать в случае развития НД в пожилом возрасте.

Лечение

Синтетический аналог вазопрессина - десмопрессин (адиуретин) используют в двух формах: в виде таблеток и спрея в нос.

Таблетированный десмопрессин назначается в дозе 0,1-0,4 мг 3 раза в день. Интраназально спрей назначают несколько раз в день.

Лечение нефрогенного НД не разработано.

Делаются попытки назначения высоких доз десмопрессина, тиазидных диуретиков (парадоксальный антидиуретический эффект), нестероидных противовоспалительных препаратов, препаратов лития и проч.

Прогноз

Послеоперационный НД, в большинстве случаев, оказывается транзиторным; идиопатический НД - наоборот, стойкий.

Данные об ухудшении прогноза для пациентов с НД, получающих адекватную терапию, отсутствуют.

Если НД развивается в рамках гипоталамогипофизарной недостаточности, прогноз определяется аденогипофизарной недостаточностью, а не НД.

Рекомендуемая литература

по теме: «Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы.

Синдром высокорослости.

Акромегалия. Синдром низкорослости.

Несахарный диабет».

- 1) Эндокринология : учебник. И.И. Дедов - 2009. - 432 с.: ил.
- 2) Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1072 с.
- 3) Практическая эндокринология. Мельниченко Г.А. и др.; под ред. Г.А. Мельниченко. Москва, 2009.

Приложение 1. Акромегалия

Табл. 2.5. Акромегалия

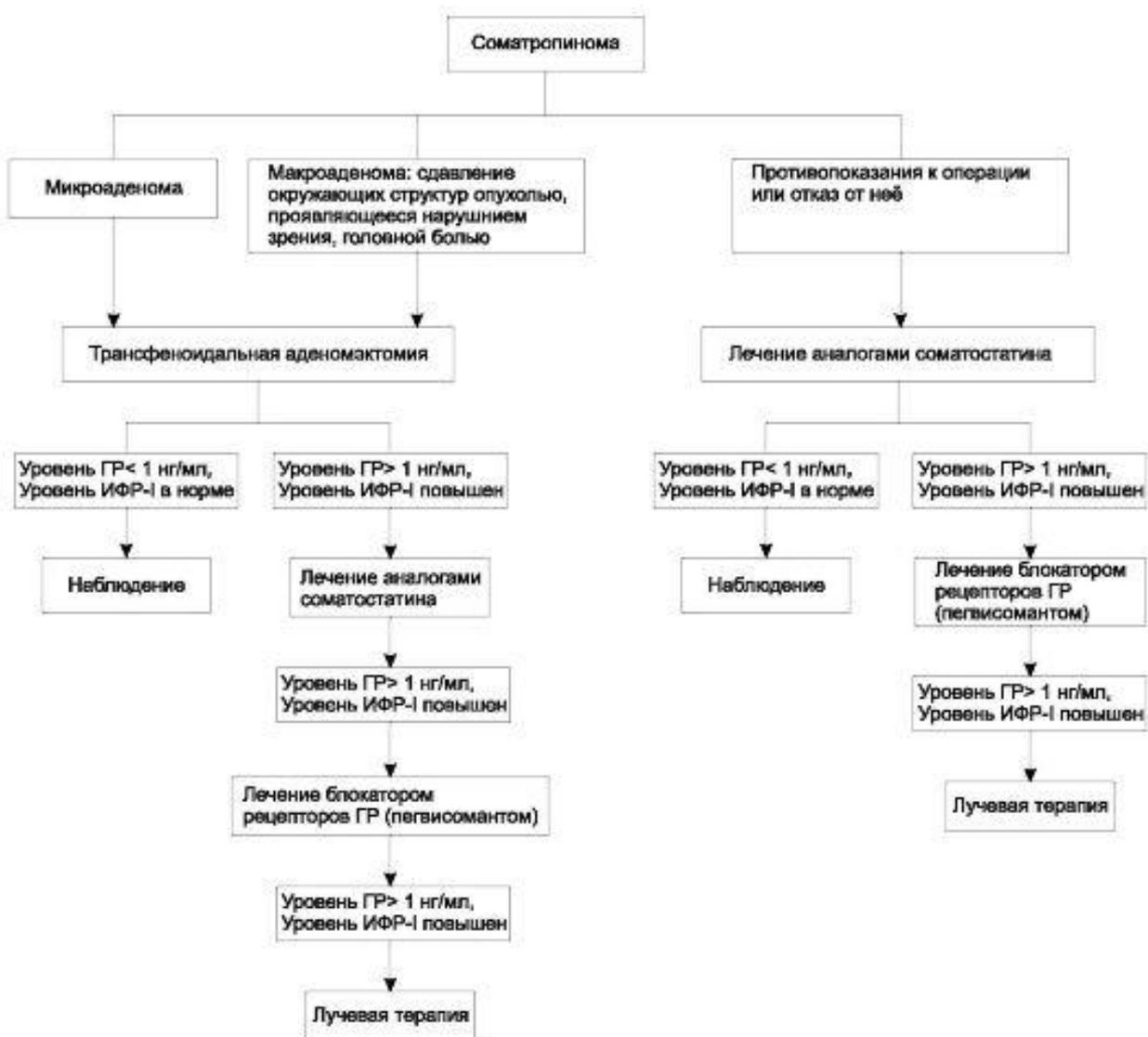
Этиология	В 99 % случаев аденома гипофиза, секретирующая ГР
Патогенез	Гипертрофия и гиперплазия внутренних органов, связанная с преимущественным разрастанием мезенхимальных тканей и последующими дистрофическими изменениями. Диспропорциональный периостальный рост костей скелета. Нарушение углеводного обмена
Эпидемиология	Распространенность 40-60 случаев на млн. населения, частота новых случаев — 3–4 на млн. населения в год. Встречается с одинаковой частотой у мужчин и женщин, как правило, в возрасте 40–60 лет
Основные клинические проявления	Характерные изменения внешности, потливость, артралгии, спланхномегалия с органной недостаточностью, головные боли, синдром апноэ во сне, гипофизарная недостаточность, хиазмальный синдром, сахарный диабет, доброкачественные и злокачественные опухоли (полипоз кишечника), многоузловой зоб и др.

Окончание табл. 2.5

Диагностика	Базальный уровень ГР, уровень ГР в оральном глюкозотолерантном тесте, уровень ИРФ-1
Дифференциальная диагностика	Тяжелый гипотиреоз, болезнь Педжета, индивидуальные особенности внешности
Лечение	Хирургическое (аденомэктомия), аналоги соматостатина, блокаторы рецепторов ГР, лучевая терапия
Прогноз	Смертность при акромегалии в 2–4 раза выше, чем среди населения в целом.

Приложение 2.

Рис. 2.8. Алгоритм лечения акромегалии



Приложение 3.

Табл. 2.8. Несахарный диабет

Этиология	<p>1. Центральный (гипоталамо-гипофизарный): идиопатический, симптоматический (опухоли), врожденный.</p> <p>2. Почечный: приобретенный (токсический, патология почек), врожденный</p>
Патогенез	<p><i>Центральный НД:</i> дефицит вазопрессина приводит к нарушению концентрации мочи на уровне дистальных канальцев нефрона.</p> <p><i>Почечный НД:</i> нечувствительность почек к эндогенному вазопрессину</p>
Эпидемиология	Редкое заболевание, чаще в возрасте 20 – 40 лет; каждый 5-й случай обусловлен нейрохирургическим вмешательством. Врожденные формы и почечный НД – казуистически редки
Основные клинические проявления	Полиурия (>4–5 л в день; до 20 и более л/день), полидипсия, никтурия, энурез у детей
Диагностика	<p>1. Полиурия (>3 л)</p> <p>2. Нормогликемия (исключение сахарного диабета)</p> <p>3. Низкая относительная плотность мочи (не более 1005)</p> <p>4. Гипоосмолярность мочи (<300 мОсм/кг)</p> <p>5. <i>Тест с сухоядением:</i> воздержание от жидкости на протяжении 8–12 часов; при НД – снижение веса, нет повышения относительной плотности и осмолярности мочи</p> <p>6. МРТ гипофиза (исключения опухоли гипофиза или гипоталамуса)</p>
Дифференциальная диагностика	Психогенная полидипсия, почечный НД, причины центрального НД (идиопатический или симптоматический)
Лечение	Десмопрессин 0,1–0,4 мг <i>per os</i> или по 1–3 капли 2–3 раза в день интраназально
Прогноз	При отсутствии ограничения жидкости пациенту, как правило, ничего не угрожает. Данных об ухудшение прогноза для пациентов с идиопатическим НД на фоне лечения нет. Послеоперационный НД в большинстве случаев транзиторный

Табл. 2.9. Классификация и причины несахарного диабета

1. Центральный (гипоталамо-гипофизарный) НД

1.1. Идиопатический ($1/3$ всех случаев НД)

1.2. Симптоматический ($2/3$ всех случаев НД)

1.2.1. Приобретенный (травмы, опухоли и инфильтративные процессы в гипоталамо-гипофизарной области, менингит, энцефалит, метастазы злокачественных опухолей, синдром Шиена)

1.2.2. Врожденный: аутосомно-доминантный (мутация гена вазопрессина), синдром DIDMOAD (Вольфрама): *Diabetes Insipidus*, *Diabetes Mellitus*, **О**птических нервов **А**трофия, глухота [англ. **D**eafness]

2. Почечный НД

2.1. Приобретенный: лекарственные препараты (литий), метаболический (гиперкальциемия, почечная недостаточность другого генеза, постобструктивная уропатия)

2.2. Врожденный: X-сцепленный рецессивный (мутация гена рецептора вазопрессина), аутосомно-рецессивный (мутация гена аквапорина-2)

Заболевания, сопровождающиеся задержкой роста (Ranke M.B., 1999)

Идиопатический дефицит гормона роста.

Дефицит гормона роста органического происхождения (органический).

- Врождённая форма.
 - ◆ Патология развития ЦНС.
 - ◆ Комплексный синдром врождённого дефицита гормона роста.
 - ◆ Пренатальная инфекция.
 - ◆- Синдром бионеактивного гормона роста.
 - ◆- Функциональный дефицит гормона роста.
- Приобретённый дефицит гормона роста.
 - ◆ Опухоли гипоталамической / гипофизарной области.
 - ◆- Опухоли мозга, не связанные с гипоталамо-гипофизарной областью.
 - ◆ Лечение по поводу опухолей вне головного мозга.

Другие причины низкорослости.

- Идиопатическая низкорослость.
 - ◆ Семейная низкорослость.
 - ◆ Несемейная низкорослость.
 - ◆- Невозможно классифицировать.
- Клинически определённые синдромы с хромосомной aberrацией.
 - ◆- Синдром Тернера.
 - ◆ Синдром Дауна.
 - ◆ Синдром Прадера-Вилли.
 - ◆ Дисгенезия гонад.
- Клинически определённые синдромы без хромосомной aberrации.
 - ◆ Синдром Сильвера-Рассела.
 - ◆ Синдром Нунан.
 - ◆ Синдром Реклингхаузена.
 - ◆ Синдром Корнелия де Ланге.
 - ◆ Синдром Прадера-Вилли.
 - ◆ Синдром Вильямса.
 - ◆ Синдром Блума.
 - ◆ Синдром Рубинштейна.
 - ◆ Другие.
- Внутриутробная задержка роста с постнатальной низкорослостью, без стигм.
- Внутриутробная задержка роста с постнатальной низкорослостью, со стигмами.
 - Внутриутробная задержка роста вследствие перинатальных инфекций.
 - Скелетные дисплазии.
 - Болезни костного метаболизма.
 - Заболевания специфических систем.
 - Сердечно-сосудистые заболевания.
 - Заболевания лёгких (кроме кистозного фиброза).

- Заболевания печени.
- Заболевания ЖКТ.
- Гранулематозная патология, включая болезнь Крона.
- Мальабсорбция.
- Экзокринная поджелудочная железа, кроме кистозного фиброза.
- Синдром укороченного кишечника.
- Другие.
- Заболевания почек.
- Хроническая анемия.
- Хроническое воспалительное заболевание.
- Мышечные заболевания.
- Эндокринные заболевания.
 - Заболевания щитовидной железы.
 - Заболевания надпочечников.
 - Заболевания половых желез.
 - СД.
 - Преждевременный пубертат.
 - Другие.
- Метаболические болезни.
 - Заболевания углеводного обмена.
 - Заболевания жирового обмена.
 - Болезнь накопления липидов.
 - Другие.
 - Патология аминокислот.
 - Патология обмена кальция и фосфора, кроме патологии почек.
 - Патология костного метаболизма.
- Ятрогенная низкорослость.
 - ЛС.
 - Облучение всего тела, кроме лечения опухолей.
 - Другие.

Рекомендуемая литература

**по теме: «Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы.
Синдром высокорослости.
Акромегалия. Синдром низкорослости.
Несахарный диабет».**

- 1) Эндокринология : учебник. И.И. Дедов - 2009. - 432 с.: ил.
- 2) Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1072 с.
- 3) Практическая эндокринология. Мельниченко Г.А. и др.; под ред. Г.А. Мельниченко. Москва, 2009.
рушений пищевого поведения при ожирении // Невропатология и психиатрия. - 2001. - № 12. - С. 19-24.
- 4) Балаболкин М.И. Эндокринология. – М., 1989.
- 5) Машковский М.Д. Лекарственные средства в 2-х томах.- М., Медицина, 1993
- 6) Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России.- М. (переиздается ежегодно).
- 7) Болезни органов эндокринной системы / Под ред. И.И. Дедова. – М.: Медицина, 2000.