



**Андижанский
государственный
медицинский
институт**

The course title “Endocrinology: new aspects in diagnosis and treatment”

Lecture_11: Neuroendocrine diseases.

Тема-11: Нейроэндокринные заболевания.

Лектор: Айсачева Мафтунабону



ПЛАН ЛЕКЦИИ

1. Инциденталомы гипофиза
2. Синдром гиперпролактинемии
3. Синдром приобретенного гипопитуитаризма (у взрослых)
4. Нейроэндокринные опухоли
5. Несахарный диабет
6. Литература:



ИНЦИДЕНТАЛОМА ГИПОФИЗА

Инциденталомы гипофиза (от англ. incidental — «случайный») — объемное образование гипофиза, случайно выявленное при МРТ или КТ, не сопровождающееся явными клиническими симптомами нарушения гормональной секреции.

СИНДРОМ ПУСТОГО ТУРЕЦКОГО СЕДЛА

Синдром пустого турецкого седла — комплекс нейроэндокринных, неврологических и нейроофтальмологических нарушений, развивающийся у лиц с пролабированием мозговых оболочек в полость турецкого седла и распластыванием гипофиза по его дну и стенкам. Симптомом пустого турецкого седла — диагностированное при КТ или МРТ пролабирование мозговых оболочек в полость турецкого седла, повлекшее существенное уменьшение вертикального размера гипофиза (3 мм) но не сопровождающееся какой либо клинической симптоматикой.



Классификация

По этиологическому признаку.

- Первичный — без видимых предшествующих заболеваний гипофиза.
- Вторичный — вследствие сокращения размеров или разрушения гиперплазированного гипофиза (или опухоли гипофиза) после операции или облучения, медикаментозного лечения агонистами дофаминовых рецепторов или аналогами соматостатина, после кровоизлияния в опухоль гипофиза или после других заболеваний.

Клиническая картина

- Неврологические симптомы
- Эндокринные нарушения
- Зрительные нарушения



Диагностика

Анамнез и физикальное обследование

- Первичный синдром можно заподозрить, если были черепномозговые травмы, у женщин — длительный прием пероральных контрацептивов, больше трех беременностей.
- Вторичный синдром — после перенесенного нейрохирургического и/или лучевого лечения по поводу опухоли гипофиза, кровоизлияния в гипофиз.

Лабораторные исследования

- Гормональный анализ крови. При отсутствии жалоб и симптомов, указывающих на эндокринное заболевание, достаточно определить содержание свободного Т4 . При выраженной клинической картине (гипопитуитаризме, несахарном диабете и т.д.) проводят более детальное обследование.



Инструментальные исследования

□ МРТ и КТ головного мозга: спинномозговая жидкость определяется в полости седла; гипофиз обычно сдвинут к задней или нижней стенке седла, его вертикальный размер менее 3 мм. МРТ позволяет выявить косвенные признаки внутричерепной гипертензии — расширение желудочков и ликворсодержащих пространств. Проводят рентгенографию черепа (прицельно области турецкого седла).

Дифференциальная диагностика

□ Эндокринные, зрительные и неврологические нарушения для постановки диагноза требуют уточнения состояния хиазмально-селлярной области, с этой целью проводят МРТ головного мозга.



Лечение

Цель

- Коррекция эндокринных, зрительных, неврологических нарушений.
- Медикаментозное лечение
- Соответствующее медикаментозное лечение эндокринных нарушений.
- Обезболивающая терапия, симптоматическое лечение вегетативных расстройств при неврологической симптоматике (по согласованию с невропатологом).
- Медикаментозная коррекция внутричерепной гипертензии нецелесообразна. Хирургическое лечение

Показания:

- провисание зрительного перекреста в отверстие диафрагмы турецкого седла со сдавлением зрительных нервов;
- ликворея — просачивание спинномозговой жидкости через истонченное дно турецкого седла.

Операция — трансфеноидальная фиксация хиазмы (хиазмопексия), тампонада турецкого седла.



СИНДРОМ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

Синдром гиперпролактинемии — избыточное содержание пролактина в сыворотке крови. В большинстве случаев сопровождается нарушением функции репродуктивной системы у мужчин и женщин.

Диагностический алгоритм

- Лабораторно-инструментальное обследование:
- подтверждение гиперпролактинемии; ✧ определение функционального состояния ЦЖ;
- исключение симптоматических форм заболевания: ✧ СПКЯ; ✧ печеночной и почечной недостаточности; ✧ нервно-рефлекторных и медикаментозных влияний и т.д.; ✧ физиологической гиперпролактинемии (беременности, грудного вскармливания и др.);
- визуализация гипоталамо-гипофизарной области;
- уточнение состояния различных органов и систем на фоне хронической гиперпролактинемии (изучение состояния углеводного и жирового обмена, костной ткани и т.д.).



Лабораторные исследования

- ❑ У здоровых женщин репродуктивного возраста уровень пролактина в сыворотке не превышает 20 нг/мл (600 мкЕД/мл), у мужчин — 15 нг/мл (450 мкЕД/мл). При оценке показателей гормона в случае небольших отклонений от нормы (до 1000 мкЕД/мл) целесообразны повторные (дву- и троекратные) исследования во избежание ошибочных заключений, поскольку уже сама манипуляция по забору крови как стресс-фактор становится причиной умеренной гиперпролактинемии. Учитывая суточные колебания уровня гормона, забор крови рекомендуют проводить в 9–11 ч утра, поскольку в более ранние часы может сохраняться обусловленный сном повышенный уровень пролактина.
- ❑ Вероятность опухолевого генеза гиперпролактинемии увеличивается при значениях пролактина более 2000–3000 мкЕД/мл. У больных с явными клиническими проявлениями заболевания основная форма гормона — пролактин с молекулярной массой 23 кДа. Одной из причин несоответствия между выраженностью клинической картины заболевания и содержанием пролактина в крови (например, стойкая бессимптомная гиперпролактинемия) может быть феномен макропролактинемии (конгломераты молекул пролактина гормонально-неактивны).



Инструментальные исследования

- ❑ Основной метод — МРТ головного мозга.
- ❑ КТ используют в случае невозможности проведения МРТ. Для уточнения состояния матки и яичников проводят УЗИ малого таза. Критерий постановки диагноза идиопатической гиперпролактинемии — стойкое повышение содержания пролактина в крови при отсутствии явной патологии гипофиза.



Лечение

При первичном гиперпролактинемическом гипогонадизме метод выбора — медикаментозная терапия агонистами дофамина. Реже при пролактиномах возникает необходимость оперативного вмешательства либо лучевой терапии (см. «Пролактинома»). Хотя возможны спонтанные ремиссии заболевания, в большинстве случаев медикаментозную терапию проводят длительно, иногда пожизненно. Дофаминомиметики не только помогают достичь нормопролактинемии, но и обладают антимитотическим эффектом. При ином генезе повышения продукции пролактина используют патогенетическую терапию основного заболевания. При феномене макропролактинемии лечение не требуется. В период определения оптимальной дозы дофаминомиметиков уровень пролактина измеряют ежемесячно, после достижения нормопролактинемии — 1 раз в 6 мес.



При идиопатической форме гиперпролактинемии, когда существует возможность ремиссии, целесообразно ежегодно отменять препараты (на 1–2 мес), контролируя при этом уровень пролактина в крови и отслеживая симптоматику. При опухолевом генезе заболевания плановая отмена препаратов возможна 1 раз в 2 года. При пролактиномах необходимо ежегодно проводить МРТ головного мозга. В случае наступления беременности агонисты дофамина отменяют. При отсутствии опухоли тактика наблюдения за беременностью и ведение родов обычные, грудное вскармливание разрешено. Вопрос о необходимости возобновления терапии решают после завершения периода кормления.



Критерии эффективности лечения:

- нормализация концентрации пролактина;
- восстановление менструального цикла и фертильности у больных репродуктивного возраста;
- отсутствие роста пролактином при ежегодной МРТ головного мозга.



Синдром приобретенного гипопитуитаризма (у взрослых)

Гипофизарная недостаточность, гипоталамо-гипофизарная недостаточность, гипопитуитаризм — заболевание, обусловленное частичным или полным нарушением секреции тропных гормонов в аденогипофизе и проявляющееся недостаточностью функции соответствующих органов периферической эндокринной системы.



Скрининг

Проводят исследование функций гипоталамо-гипофизарной системы у лиц с анатомическими нарушениями гипофиза и/или гипоталамуса, а также после воздействий, которые могли бы вызвать повреждение этих функций.

- Пациенты с гипоталамо-гипофизарными новообразованиями.
- Пациенты с инфильтративными заболеваниями головного мозга или гипофиза.
- Лица, перенесшие лучевую терапию по поводу негипофизарных новообразований с облучением головы (гипофиза).
- Пациенты после тяжелой травмы головного мозга.
- Больные после нейрохирургического вмешательства по поводу макроаденомы или других новообразований гипофиза.
- Пациенты с апоплексией гипофиза в анамнезе.
- Пациенты с массивной кровопотерей в родах и послеродовой артериальной гипотензией.



Классификация

По этиологии.

- ✧ Первичный — вследствие непосредственного разрушения/удаления клеток аденогипофиза.
- ✧ Вторичный — в результате анатомических и функциональных расстройств гипоталамо-гипофизарных взаимоотношений и ослабления регулирующего влияния гипоталамуса на функции гипофиза.

По клиническим проявлениям.

- ✧ Изолированный — нарушение только одной тропной функции гипофиза.
- ✧ Частичный (парциальный) — выпадение двух и более тропных функций гипофиза, но не всех.
- ✧ Пангипопитуитаризм — поражение всех тропных функций гипофиза.



Диагностика

Анамнез

- ✓ Необходимо уточнить, были ли травмы головного мозга, воздействие ионизирующего излучения на область головы или весь организм, нейрохирургические вмешательства на гипоталамогипофизарной области, случаи гемосидероза в семье. У женщин следует уточнить наличие родов с массивной кровопотерей в раннем послеродовом периоде в анамнезе. Эпизод сильной резкой головной боли с выраженным нарушением самочувствия может указывать на перенесенную апоплексию гипофиза. Прогрессирующее снижение остроты зрения и/или сужение полей зрения бывают признаками новообразования гипофиза. Необходимо уточнить общее состояние пациента (слабость, повышенная утомляемость), наличие сонливости, нарушения памяти и снижения аппетита, тошноты и рвоты (особенно по утрам или при повышенных нагрузках), непереносимости холодных температур, уменьшения мышечной силы, снижения либидо, бесплодия, у женщин — нарушений менструального цикла, у мужчин эректильной дисфункции, снижения потенции.



Лабораторные исследования

Диагностика недостаточности каждого тропного гормона аденогипофиза.

Недостаточность гормона роста.

✧ Концентрация гормона роста при стимуляционных пробах (тест с гипогликемией, вызванной введением инсулина, клонидином, аргинином, глюкагоном, соматолиберином).

– При гипопитуитаризме с дефицитом двух и более гормонов достаточно провести один стимуляционный тест (инсулинотолерантный тест). У пациентов с подозрением на недостаточность СТГ или имеющих дефицит 1–2 гипофизарных гормонов следует делать два стимуляционных теста.

– По степени повышения концентрации СТГ в ходе тестов можно судить о секреции гормона роста: выше 10 нг/мл — сохранная соматотропная функция; в пределах 3–10 нг/мл

— частичная недостаточность СТГ; менее 3 нг/мл — выраженная недостаточность СТГ.

✧ Определение концентрации ИФР-1 в крови имеет вспомогательное значение: при низкой концентрации ИФР-1 в крови можно предполагать дефицит соматотропного гормона, однако при нормальной концентрации ИФР-1 нельзя исключить недостаточность гормона роста.



- • Исследование базальных концентраций ЛГ и ФСГ, концентрации эстрадиола (у женщин) или свободного тестостерона (у мужчин) в крови (уменьшение содержания периферических гормонов на фоне сниженных или нормальных концентраций тропных гормонов свидетельствует о нарушении функций гипофиза).
- • Исследуют содержание ТТГ и свободного Т4 в крови.
- • При подозрении на недостаточность АКТГ показано исследование содержания кортизола в ходе стимуляционных проб (с гипогликемией, вызванной введением инсулина, метирапоном, тетракозактидом).

Таблица 13-3. Стимуляционные тесты, проводимые при диагностике недостаточности адренокортикотропного гормона

Тест	Условия выполнения теста	Интерпретация результатов
Низкодозированный тест с 1–24 АКТГ	Вводят внутривенно 1–24 АКТГ в дозе 1 мкг. Определение содержания кортизола в крови проводят в момент введения и через 30 и 60 мин после введения. Побочные эффекты не отмечены	При стимуляции содержание кортизола у здоровых людей должно превышать 750 нмоль/л
Тест с гипогликемией, вызванной введением инсулина	Внутривенно вводят инсулин в дозе 0,1–0,15 ЕД/кг массы тела до достижения гликемии менее 2,2 ммоль/л. Забор крови осуществляют в момент введения инсулина, через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 мин после инфузии. Побочные эффекты: выраженная гипогликемия, судорожный синдром	При стимуляции содержание кортизола у здоровых людей после гипогликемии должно превышать 500–550 нмоль/л
Метопионовый (метирапоновый) тест	Метирапон вводят в дозе 30 мг/кг массы тела в полночь. Концентрацию 11-дезоксикортизола, кортизола и АКТГ в крови определяют в 8 ч утра до приема метирапона и в 8 ч следующего утра после приема. Побочный эффект — тошнота	У здоровых лиц содержание 11-дезоксикортизола повышается более 200 нмоль/л, АКТГ — более 150 пг/мл, а концентрация кортизола составляет не более 140 нмоль/л

Инструментальные исследования

- МРТ головного мозга (для исключения органического повреждения головного мозга).
- Остеоденситометрия (при длительности заболевания >12 мес).

Дифференциальная диагностика

Неврогенная анорексия — состояние, характеризующееся неправильным (неадекватным) отношением к пище и своему внешнему виду и проявляющееся выраженным истощением вплоть до кахексии. На фоне значительного снижения массы тела прекращаются менструации вследствие снижения выработки гонадотропин-рилизинг-гормона, ЛГ и ФСГ, развивается гипоплазия матки и яичников, но при этом сохраняются вторичные половые признаки. Содержание других гипофизарных и периферических гормонов находится в пределах физиологических значений, и даже могут быть незначительно повышены базальные концентрации гормона роста и кортизола.



Лечение

Цели

- Восполнение недостатка гормонов эндокринных желез, регулируемых аденогипофизом (надпочечников, ЩЖ и половых желез).
- Купирование симптомов дефицита тропных гормонов гипофиза (компенсация недостаточности СТГ).
- Устранение причин гипопитуитаризма.
- Показания к госпитализации*
- Адреналовый криз.
- Необходимость комплексного обследования.

Немедикаментозное лечение

Всем пациентам показаны лечебная физкультура и рациональное питание, обогащенное витаминами и белками. Целесообразно уменьшить содержание животных жиров в рационе. Отдельным пациентам необходимо рекомендовать дополнительный прием препаратов кальция и определенные физические нагрузки для профилактики и лечения остеопении.



Медикаментозное лечение

- ❑ Замещение недостатка кортизола. Применяют препараты натурального гидрокортизона, кортизона (предшественника гидрокортизона, который метаболизируется в печени) и их полусинтетических производных (преднизолона). Главным критерием эффективности лечения считают клиническую картину (отсутствие симптомов недостаточности и/или избытка глюкокортикоидов). В утренние часы (с 8 до 12 ч) обычно принимают 65%, остальное — во второй половине дня (после 16 ч). В дебюте заболевания обычно назначают небольшую дозу глюкокортикоидов утром в один прием. При необходимости дозу увеличивают и распределяют на 2–3 приема. Исследование содержания кортизола и/или АКТГ на фоне приема препаратов не проводят. Поскольку активация синтеза и секреции альдостерона зависит в основном от активности ренина, а не АКТГ, минералокортикоиды при вторичном гипокортицизме чаще не назначают. В стрессовых ситуациях необходимо увеличивать дозу глюкокортикоидов в 1,5–2 раза или вводить их парентерально.
- ❑ При условии компенсации или исключения гипокортицизма показано замещение недостатка тироксина. Применяют препараты левотироксина. Главный критерий эффективности лечения — нормализация концентрации свободного Т4 в крови. Концентрацию ТТГ при этом не определяют, поскольку она не имеет диагностического значения.
- ❑ Заместительная терапия половыми гормонами у мужчин и женщин показана в большинстве случаев.

✧ Принципы лечения гипогонадизма у женщин.

– Предпочтительно применять аналоги натуральных эстрогенов (эстрадиол) и прогестерона (прогестерон, дидрогестерон). В возрасте до 45 лет доза эстрогенов составляет 2–3 мг/сут (в расчете на эстрадиол). Предпочтительнее принимать эстрогены и гестагены в секвенциальном (циклическом) режиме. Рекомендуют назначать препараты для 28-дневного приема (не имеющие 7-дневного перерыва). После 45–50 лет доза эстрогенов должна быть равна 1–2 мг/сут (в расчете на эстрадиол) и предпочтительнее монофазный режим приема ЛС. Длительность терапии эстрогенгестагенными препаратами — до 55–65 лет.



– Если у женщины отсутствует матка (например, удалена вследствие послеродового массивного кровотечения), показано назначение препаратов, содержащих только эстрогены (желательно в виде трансдермального геля).

– Противопоказания для назначения половых гормонов у женщин:

 злокачественные опухоли матки, яичников и РМЖ;
 острые тромботические заболевания;
 декомпенсация функций печени и почек;
 отсутствие клинико-биохимической ремиссии опухоли гипофиза.

– Лечение гипогонадизма у мужчин см. в разделе «Синдром гипогонадизма у мужчин».



✧ Контроль эффективности лечения половыми гормонами включает:

- восстановление сексуальных функций;
- регрессию остеопороза (остеопении);
- улучшение липидного спектра крови;
- восстановление мочеполовых функций.

Заместительная терапия гормоном роста.

✧ Назначают после компенсации других видов гипофизарной недостаточности. Показаниями являются клиническая симптоматика недостаточности данного гормона и снижение концентрации ИФР-1 в крови. Применяют аналоги человеческого гормона роста. Начальная доза для взрослых составляет 0,03–0,09 МЕ/кг массы тела в неделю (0,5–0,8 МЕ/сут). Инъекции выполняют в 20–22 ч с помощью шприц-ручки подкожно в живот или бедро. Поддерживающую дозу подбирают индивидуально. Главный критерий эффективности лечения — соответствие концентрации ИФР-1 (определяют через 1 мес после каждого увеличения дозы препарата) физиологическим колебаниям, характерным для пола и возраста больного. При необходимости дозу гормона роста увеличивают ежемесячно на 0,2–0,5 МЕ. Средняя ежедневная доза гормона роста у взрослых соответствует приблизительно 0,125–0,25 МЕ/кг массы тела в неделю (приблизительно 0,8–2,4 МЕ/сут). ✧ Уменьшение жировой, увеличение мышечной массы и улучшение психологического статуса обычно происходит через 3–6 мес лечения.

Хирургическое лечение Может потребоваться для устранения причины гипопитуитаризма (объемного образования в области зрительного перекреста и турецкого седла).

Дальнейшее ведение

Проводят периодические обследования для коррекции доз препаратов ЗГТ и оценки состояния первичного заболевания, вызвавшего гипопитуитаризм.

- Клиническое обследование (жалобы, измерение массы тела, оценка АД и ЧСС, состояние кожи и волосяного покрова, зрения, соотношение жировой/мышечной массы) необходимо проводить каждые 6–12 мес. У мужчин дополнительно оценивают наличие гинекомастии и исследуют состояние простаты.
- Лабораторные исследования — ежегодное определение концентрации пролактина, свободного Т4 , ГСПГ и тестостерона (у мужчин), ежемесячное изучение содержания ИФР-1 при подборе дозы гормона роста, а после ее определения — каждые 6–12 мес

□ У женщин на фоне приема препаратов половых гормонов показаны УЗИ органов малого таза каждые 6–12 мес, в возрасте до 45 лет — УЗИ молочных желез каждые 12 мес, а после 45 лет — маммография каждые 12–24 мес.

□ При опухоли гипофиза или объемном образовании гипоталамо-гипофизарной области иной природы показана МРТ головного мозга один раз в 6–18 мес в целях исключения роста данного образования. В случае развития гипопитуитаризма на фоне первично пустого турецкого седла после облучения гипоталамо-гипофизарной области (по поводу внегипофизарных заболеваний), травмы головного мозга, инфаркта гипофиза, лимфоцитарного гипофизита повторно МРТ головного мозга не проводят.



Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона

Синдром неадекватной секреции вазопрессина, синдром Пархона, несахарный антидиабет, гиперпексический синдром, синдром неадекватной секреции АДГ — заболевание, характеризующееся постоянной избыточной секрецией АДГ (вазопрессина), не соответствующей изменению осмоляльности крови, что приводит к чрезмерной задержке воды и развитию гипонатриемии.

Диагностика

Диагностические критерии.

- Гипонатриемия, сопровождающаяся соответствующим снижением осмоляльности крови.
- Осмоляльность мочи превышает осмоляльность плазмы крови.
- Почечная экскреция натрия составляет более 20 ммоль/л.
- Отсутствие артериальной гипотензии, гиповолемии и выраженного отека.
- Нормальные функции почек, надпочечников, ЩЖ.



Анамнез

Следует выяснить, какие ЛС пациент принимает (мочегонные, психотропные, слабительные и др.). Необходимо уточнить, соблюдает ли он низкосолевою диету, ее эффективность.

Лабораторные исследования

Исследуют концентрацию натрия в крови, осмоляльность крови и мочи и почечную экскрецию натрия.

Дифференциальная диагностика

Нормоволемическую гипонатриемию при синдроме неадекватной секреции АДГ следует дифференцировать от других видов гипонатриемии: псевдогипонатриемии (гиперпротеинемии, гиперлипидемии), гипонатриемии перераспределения (при СД), гиповолемической гипонатриемии (потери жидкости через ЖКТ и ожоговые поверхности, НН), гиперволемической гипонатриемии (ХСН, избыточного парентерального введения жидкостей, нефротического синдрома, цирроза печени).



Для этого назначают пробу с водной нагрузкой, которую проводят утром натощак. Положение больного при пробе должно быть лежащим или полупрежачим. Противопоказаниями к проведению пробы являются: нарушение выделительной функции почек, гипонатриемия, выраженные отеки, тяжелое соматическое состояние пациента. В начале пробы определяют осмоляльность мочи и крови, содержание натрия в крови, АД, массу тела, отмечают отсутствие или выраженность отеков, общее самочувствие пациента. Далее в течение 15–20 мин больной должен выпить жидкость (негазированную столовую воду) из расчета 20 мл/кг массы тела, но не более 1,5 л, или данный объем жидкости вводят внутривенно в виде 0,9% раствора хлорида натрия. В течение последующих пяти часов каждый час измеряют объем и осмоляльность выделенной мочи, АД, массу тела, отеки и самочувствие. На пятом часу пробы дополнительно исследуют осмоляльность крови и концентрацию натрия в ней.

Критерии синдрома неадекватной секреции АДГ.

- Отсутствие снижения осмоляльности мочи менее 100 мОсм/кг через 2 ч после введения жидкости.
- Выделение менее 65% выпитой жидкости через 4 ч после ее введения.
- Выделение менее 80% выпитой жидкости через 5 ч после ее введения.
- Развитие гипонатриемии и снижение осмоляльности крови ниже нормы через 5 ч после введения жидкости.

Инструментальные исследования

МРТ головного мозга, КТ грудной клетки и брюшной полости, УЗИ внутренних органов для исключения опухолевого генеза синдрома неадекватной секреции АДГ, а также динамические тесты состояния функций почек.

Лечение Цели — нормализация осмоляльности и концентрации натрия в крови, устранение гипергидратации.

При острой выраженной гипонатриемии назначают гипертонический раствор хлорида натрия (3%) в сочетании с фуросемидом. Рекомендуют повышать концентрацию натрия со скоростью 0,5–1,0 ммоль/л в час до достижения концентрации 125 ммоль/л. Быстрое повышение содержания натрия в крови до уровня, превышающего 125 ммоль/л, опасно, поскольку возможно развитие повреждения ЦНС (например, центральный понтинный миелинолиз). Самый эффективный способ лечения легкой хронической гипонатриемии — ограничение потребления жидкости до 800–1000 мл/сут. Если больному трудно выдерживать такой режим, можно назначить демеклоциклин в дозе 0,6–1,2 г/сут внутрь в несколько приемов или препараты лития, которые вызывают обратимую или частично обратимую форму нефрогенного несахарного диабета с максимальным развитием эффекта через 2–3 нед.



СИНДРОМ ВЫСОКОРОСЛОСТИ

Диагностика

При избыточной длине тела у новорожденного следует в первую очередь искать СД у матери. При отсутствии диабета у матери необходимо исключить врожденные заболевания, в первую очередь синдромы Сотоса и Бекуита–Видемана.

Диагностический алгоритм В детском возрасте диагностику высокорослости проводят по алгоритму. Анамнез Обязательно выясняют: рост родителей и сибсов; рост и массу тела при рождении; скорость роста в течение жизни.

Физикальное обследование При физикальном осмотре проводят:

- измерение роста, скорости роста, массы тела;
- оценку наличия стигм дисэмбриогенеза (врожденных особенностей челюстно-лицевой области, ушных раковин и т.д.);
- интеллектуального развития;
- полового развития;
- отношения длины верхней части тела к таковой нижней;
- отношения размаха рук к длине тела.



Лабораторные и инструментальные исследования

Включают: ,

- определение кариотипа;
- гормональное исследование крови (ИФР-1, ТТГ);
- оценку костного возраста;
- расчет предполагаемого окончательного роста;
- анализ мочи на гомоцистеин;
- молекулярно-генетические исследования



Лечение

Лечение конституциональной высокорослости

Терапию считают целесообразной, если предполагаемый окончательный рост более трех стандартных отклонений (для лиц европеоидной расы больше 195 см для мальчиков и 180 см для девочек). Показаниями для назначения фармакотерапии считают идиопатический сколиоз и психосоциальные проблемы, связанные с высоким ростом. Для лечения высокорослости можно замедлить допубертатный рост, чтобы своевременный пубертат начался при более низком росте, или сократить допубертатный рост, ускорив наступление пубертата.



Лечение девочек

Девочкам с конституциональной высокорослостью назначают этинилэстрадиол внутрь 0,15–0,3 мг 1 раз в сутки. При необходимости дозу этинилэстрадиола можно увеличить до 0,5 мг/сут, если пациентка хорошо переносит препарат. Применение конъюгированных эстрогенов (7,5–10 мг/сут) тоже достаточно эффективно. При возникновении маточных кровотечений показан циклический прием препаратов половых гормонов, к эстрогенам добавляют дидрогестерон внутрь по 10 мг 2 раза в сутки с 16-го по 25-й день менструального цикла или норэтистерон внутрь 5 мг 1 раз в сутки с 16-го по 25-й день менструального цикла. Лечение необходимо продолжать вплоть до закрытия эпифизов, иначе возможно продолжение роста после отмены эстрогенов. При плохой переносимости этинилэстрадиол можно заменить эстрадиола валератом (дозу увеличивают постепенно с 2 до 6 мг/сут).



Лечение мальчиков

□ 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 в течение 6–12 мес.

Лечение высокорослости при других заболеваниях

□ Половые гормоны применяют для ограничения роста при синдроме Марфана. При синдромах Бекуита–Видемана и Сотоса проводят симптоматическое лечение.



СИНДРОМ НИЗКОРОСЛОСТИ

Классификация Идиопатический дефицит гормона роста.

- ❑ Идиопатический дефицит гормона роста (классическая форма).
- ❑ Нейросекреторная дисфункция (НСД).

Диагностика

Дефицит роста определяют по перцентильным таблицам вариантов нормального роста. Анализируют кривую роста ребенка с учетом границ его конечного роста, рассчитанного на основании среднего роста родителей:

прогнозируемый конечный рост для мальчика = $[(\text{рост отца} + \text{рост матери} + 13 \text{ см})/2] \pm 10 \text{ см}$.

прогнозируемый конечный рост для девочки = $[(\text{рост отца} + \text{рост матери} - 13 \text{ см})/2] \pm 10 \text{ см}$.

Если экстраполируемый конечный рост ребенка по данным роста в момент осмотра с учетом костного возраста находится ниже пределов рассчитанного интервала конечного роста, то следует говорить о патологически низком росте.



Оценка пропорциональности скелета важна в первую очередь для исключения различных форм скелетных дисплазий как причин низкорослости. В частности, целесообразно вычислять коэффициент «верхний/нижний сегмент», размах рук. Степень оссификации эпифизарных зон роста — важный критерий в диагностике нанизма и прогнозе конечного роста. При первичном дефиците роста задержка костного созревания либо отсутствует, либо слабовыражена (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 (>2 лет).



Рентгенологическое исследование

- ❑ Рентгенологическое исследование черепа проводят в целях 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, супра- 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. КТ и МРТ головного мозга показаны при любом подозрении на внутричерепную патологию (объемный процесс).



Конституциональная задержка роста и пубертата

- ❑ 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 счет генетически запрограммированных потенциалов роста. Дети от родителей, в анамнезе которых задержка роста и пубертата, с большой степенью вероятности унаследуют данный характер развития.
- ❑ Дети с КЗРП имеют нормальный рост и массу тела при рождении, растут нормально до 1–2 лет, затем скорость роста снижается и кривая роста находится несколько ниже 3-го перцентиля и параллельна ему. Костный возраст, как правило, соответствует возрасту роста, скорость роста — не менее 5 см в год. В пробах на стимуляцию выявляют значительный выброс СТГ (>10 нг/мл), но интегрированная суточная секреция СТГ крови снижена.



Лечение

Есть данные об эффективном лечении рекомбинантным гормоном роста человека детей с КЗРП, внутриутробной задержкой роста, семейной низкорослостью, синдромами Тернера, Расселла– 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. 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 определенный 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 (нероболила, ретаболила). При этом необходим строгий контроль за ростом ребенка (не реже 1 раза в 6 мес). При быстром прогрессировании костного созревания лечение прекращают.



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 изучают спонтанную секрецию гормона роста в крови, определяют пик выброса СТГ на фоне стимуляции, исследуют ИФР и их связывающие белки 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, леводопой, 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 ЩЖ. 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 одновременной оценки нескольких гипофизарных функций удобно проводить комбинированные тесты с различными гипоталамическими рилизинг-гормонами [инсулин + тиролиберин (TRH) + люлиберин (LHRH-тест), СТГ рилизинг-гормон + TRH + LHRH-тест, СТГ рилизинг-гормон + кортиколиберин (CRH) + LHRH + TRH-тест]. Например, при пробе с СТГ рилизинг-гормон + тиролиберин + люлиберин во внутривенную канюлю последовательно вводят СТГ рилизинг-гормон (1 мкг/кг), тиролиберин (7 мкг/кг, максимально 400 мкг), люлиберин (100 мкг). Наличие базальных низких уровней ТТГ и свободного Т4 в сочетании с отсутствием или пролонгированной реакцией ТТГ на TRH свидетельствует о сопутствующем вторичном гипотиреозе. Отсутствие реакции выброса гонадотропинов на LHRH (повышение более чем в 2 раза от базального уровня) в сочетании с низкими базальными уровнями половых гормонов указывает на вторичный гипогонадизм.

Наиболее диагностически значимые константы в выявлении дефицита СТГ у детей — ИФР, в частности, ИФР-1 (соматомедин С) и ИФР-2.

Для лечения гипофизарного нанизма в качестве ЗГТ используют генно-инженерные препараты гормона роста человека. В настоящее время разрешены к использованию следующие препараты соматотропина:

- генотропин (Genotropin);
- нордитропин Симплекс (Norditropin Simplex);
- сайзен (Saizen);
- хуматроп (Humatrope);
- 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-тироксином), глюкокортикоидами (гидрокортизоном), половыми стероидами.



АКРОМЕГАЛИЯ И ГИПОФИЗАРНЫЙ ГИГАНТИЗМ

Хроническая гиперпродукция СТГ и инсулиноподобных факторов роста (ИФР) клинически выражается гигантизмом или акромегалией в зависимости от того, когда (до или после пубертата) она развивается. Акромегалия — нейроэндокринное заболевание, вызванное хронической избыточной секрецией СТГ у лиц с законченным физиологическим ростом и характеризующееся патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, увеличением размеров мягких тканей и внутренних органов, а также сочетанными системными и обменными нарушениями. Гипофизарный гигантизм — клинический синдром, характеризующийся ускоренным линейным ростом с пропорциональным увеличением костей скелета, мягких тканей и возникающий у детей и подростков с незавершенным физиологическим ростом (открытыми зонами роста). Патологическим считается рост, превышающий 97-ю перцентиль (выше 200 см для мужчин и 190 см для женщин).

Степени тяжести акромегалии (критерии ВОЗ).

- ❑ Легкая — больной способен переносить обычную физическую нагрузку или ограничен в выполнении тяжелой, но не нуждается в госпитализации.
- ❑ Средняя — больной способен обслуживать себя самостоятельно, но не в состоянии выполнять какую-либо работу. Активен 50% времени бодрствования.
- ❑ Тяжелая — больной ограничен в возможности самообслуживания, осуществления какой-либо деятельности, находится в положении сидя более 50% времени бодрствования или соблюдает постельный режим.



Диагностика Лабораторные исследования

Критерии для диагноза активной акромегалии:

- базальная однократная концентрация СТГ более 0,4 нг/мл;
- минимальная концентрация СТГ на фоне ОГТТ более 1 нг/мл (>2,7 мЕД/л);
- содержание ИФР в крови выше возрастных референсных значений.

Обычно содержание СТГ определяют утром натощак путем троекратного взятия порции крови с помощью катетера каждые 20 мин с последующим перемешиванием. Однократное определение базального уровня гормона роста не представляет диагностической ценности, поскольку многие стрессовые, физические и метаболические факторы, а также особенность ритмической секреции СТГ могут приводить к получению ложных результатов. Увеличение содержания в крови ИФР с учетом возрастной нормы является практически достоверным интегральным критерием, указывающим на гиперсекрецию СТГ и степень активности акромегалии. Содержание ИФР-1 в крови повышается во время беременности и снижается при плохо контролируемом СД, недостаточном питании, заболеваниях печени, почечной недостаточности.



Инструментальные исследования

С помощью боковой краниографии можно выявить увеличение размеров турецкого седла, локальный или тотальный остеопороз его стенок, двухконтурность, истончение передних и задних клиновидных отростков, утолщение костей свода черепа, гиперостоз внутренней пластинки лобной кости (эндокраниоз), гиперпневматизацию придаточных пазух носа. Предпочтительным является использование МРТ головного мозга с гипофизом с введением парамагнитных контрастирующих веществ (гадопентетовой кислоты, гадодиамида), которые с разной скоростью накапливаются в здоровой и опухолево-измененной ткани. Возможность исследования в трех взаимно перпендикулярных проекциях позволяет получить дополнительную информацию об анатомо-топографических особенностях и изменениях в sella turcica области, что наряду с отсутствием лучевой нагрузки свидетельствует о большей предпочтительности использования МРТ, в том числе и при повторных исследованиях.



Дифференциальная диагностика

Акромегалию следует дифференцировать от акромегалоидных состояний (пахидермопериостоза, болезни Педжета, синдрома Мари–Бамбергера), при которых наблюдают сходные внешние проявления при нормальной концентрации СТГ и ИФР-1 в крови и при отсутствии опухоли гипофиза. Гигантизм дифференцируют от других форм ускоренного роста, наблюдаемых в перинатальном (синдромы Сотоса, Бекуита–Видемана) и постнатальном периодах жизни [семейная (конституциональная) высокорослость, ППС, первичный или вторичный гипогонадизм, синдромы Марфана и Пайла].



Лечение

Цели

Ликвидация (или блокирование) источника избыточной продукции СТГ, снижение секреции СТГ и ИФР-1 до безопасного уровня, максимально возможное устранение клинических симптомов и признаков заболевания, повышение качества жизни пациентов и профилактика рецидивов заболевания, скорейшее достижение клинико-биохимической ремиссии.

Критерии полной ремиссии акромегалии:

- ✧ отсутствие клинических признаков активности;
- ✧ базальный уровень СТГ менее 2,5 нг/мл;
- ✧ минимальный уровень СТГ на фоне ОГТТ менее 1 нг/мл (2,7 мЕД/л);
- ✧ содержание ИФР-1 соответствует половой и возрастной норме.



Показания к госпитализации

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

Методы лечения

Существуют три метода лечения акромегалии (хирургический, медикаментозный и лучевой), приоритетность использования которых зависит от конкретной клинической ситуации. Факторами, определяющими выбор метода лечения, являются размер и характер роста аденомы, состояние зрительных функций, уровни СТГ и ИРФ-1, возраст больного, степень тяжести осложнений.



Хирургическое лечение

Основным методом лечения акромегалии является оперативное удаление опухоли гипофиза трансназально-транссфеноидальным доступом с применением эндоскопической техники. При микроаденоме полная ремиссия после операции составляет 80–90%, в то время как при макроаденоме с инвазивным экстраселлярным ростом радикальное удаление отмечается лишь в 55% случаев. Радикальность проведенного оперативного вмешательства оценивают по результатам ОГТТ. При удалении гигантских опухолей с массивной инвазией как в полость, так и в структуры основания черепа проводят двухэтапную операцию, при которой первоначально транскраниальным доступом удаляют внутричерепную часть опухоли, а затем через 2–3 мес (после формирования надежного рубца) из трансназального подхода резецируют остаток аденомы.



Медикаментозное лечение

Показания для назначения медикаментозной терапии:

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

В настоящее время активно используются 3 группы ЛС:

аналоги соматостатина (октреотид, ланреотид),
агонисты дофамина (бромокриптин, хинаголид, каберголин) и
ингибиторы рецепторов СТГ (пегвисомант).



Аналоги соматостатина (АС)

Октреотид вводят 3 раза в сутки подкожно. Разовая доза составляет 100–200 мкг. Октреотид длительного высвобождения назначают в начальной дозе 20 мг каждые 28 дней глубоко внутримышечно. При необходимости дозу увеличивают (до 30 или 40 мг) или уменьшают на 10 мг с прежней частотой введения.

Ланреотид назначают в начальной дозе 30 мг каждые 14 дней глубоко внутримышечно. Увеличения терапевтической концентрации препарата достигают сокращением периода между инъекциями (30 мг каждые 10 или 7 дней).

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

Коррекцию дозы осуществляют следующим образом. В случае клинического улучшения, содержания СТГ в пределах 1,0–2,5 нг/мл, ИФР — в пределах референсных значений дозу препарата оставляют прежней. Если концентрация СТГ превышает 2,5 нг/мл, ИФР — за пределами референсных значений, дозу препарата увеличивают. Если концентрация СТГ ниже 1,0 нг/мл, а ИФР — в пределах референсных значений, дозу препарата уменьшают.



Если за 3 мес есть клиническое улучшение, содержание СТГ и/или ИФР снизилось более чем на 30% исходного уровня, лечение считают эффективным и продолжают. В противном случае пациента считают нечувствительным к лечению аналогами соматостатина и рассматривают другие виды терапии. Лечение пролонгированными аналогами соматостатина проводят как в комбинации с хирургическим вмешательством (на дои/или послеоперационном этапе), так и в качестве самостоятельной первичной терапии. Их рекомендуют в качестве первичного метода лечения при отсутствии прямых показаний к операции (хиазмального или диафрагмального синдрома), противопоказаниях к нейрохирургическому вмешательству (непереносимости наркоза, сердечно-сосудистых, дыхательных расстройствах и др.) или в случае отказа пациента от вмешательства.



Агонисты дофамина.

Эти ЛС рекомендуют использовать у пациентов со смешанными аденомами гипофиза, продуцирующими СТГ и пролактин (соматопрولاктиномы, маммосоматотропиномы). Предпочтение отдается селективным пролонгированным агонистам рецепторов к дофамину II типа: [хинаголиду (по 0,3 мг в сутки) и каберголину (по 1,0–3,5 мг в нед)]. Ингибиторы рецепторов СТГ. Представляют собой генноинженерный аналог эндогенного гормона роста, претерпевший 9 аминокислотных мутаций, изменивших его связывающую способность, что позволяет предупредить периферические эффекты избытка СТГ (в России не зарегистрированы). Показания — отсутствие эффективности или непереносимость аналогов соматостатина после нерадикально проведенной селективной аденомэктомии.



Лучевая терапия

Применяют протонное облучение или стереотаксическую радиохирургию. После облучения нормализация уровней СТГ и ИФР-1 наступает через 5–10 лет и более. Согласно международным рекомендациям, в связи с отсроченным эффектом наступления ремиссии и высоким риском развития осложнений лучевую терапию используют только при неэффективности оперативного и/или медикаментозного лечения. Дальнейшее ведение Рекомендуют ежегодное клиническое, инструментальное (рентгенографию легких, МРТ гипофиза, УЗИ щитовидной железы, ЭхоКГ, колоноскопию, маммографию, офтальмоскопию) и лабораторное (определение уровней СТГ, ИФР) обследование для оценки соматотропной функции, выраженности соматических изменений и необходимости коррекции проводимого лечения.



НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ

Карциноидные опухоли (это один из наиболее распространенных подвидов НЭО, однако иногда под этим термином ошибочно подразумевают все НЭО), гастроинтестинальные опухоли. Устаревшие названия: опухоли клеток АПУД-системы, АПУДомы. Нейроэндокринные опухоли — гетерогенная группа различных по локализации, характеру роста и клинической симптоматике опухолей, происходящих из нейроэндокринных клеток и, соответственно, имеющих сходные цитологические характеристики.

В настоящее время нейроэндокринными называют клетки, которые (Langley, 1994):

- способны продуцировать нейротрансмиттеры, нейромодуляторы или нейропептиды;
- имеют большое количество секреторных гранул, из которых экзоцитозом выделяются гормоны в ответ на внешние стимулы;
- не имеют аксонов и синапсов.



Классификация

По особенностям происхождения и клинической симптоматике.

Карциноидные опухоли.

✧ С клинической картиной карциноидного синдрома.

✧ Без клинической симптоматики (90% случаев).

Панкреатические эндокринные опухоли.

✧ Функционально-неактивные.



✧ Функционально-активные:

- инсулинома (продуцирует избыток инсулина);
- гастринома (продуцирует избыток гастрина, клинически проявляется синдромом Золлингера –Эллисона);
- глюкагонома (продуцирует избыток глюкагона);
- Випома (продуцирует избыток вазоактивного интестинального полипептида);
- ППома (продуцирует избыток панкреатического полипептида);
- соматостатинома (продуцирует избыток соматостатина);
- КРГома (продуцирует избыток кортикотропин-рилизинг-гормона, характерна клиническая картина гиперкортицизма);
- опухоль, продуцирующая избыток соматолиберина (характерна клиническая картина акромегалии); – нейротензиома (продуцирует избыток нейротензина);
- АКТГома (продуцирует избыток АКТГ, характерны АКТГ-эктопированный синдром, клиническая картина гиперкортицизма).



Диагностика

- Анамнез и физикальное обследование
- Необходимо уточнить длительность заболевания. Часто при осмотре отмечают снижение массы тела. Можно обнаружить изменения кожных покровов и слизистых:
 - при карциноидном синдроме во время прилива — покраснение лица, верхней части туловища по сосковым линиям, телеангиэктазии;
 - при атипичном течении карциноидного синдрома кожа может приобретать пурпурно-фиолетовый цвет, на месте эритемы далее образуются множественные телеангиэктазии;
 - при ВИПомах — эритема кожи головы и туловища;
 - при глюкагономах — некротизирующий дерматит, стоматит.



Лабораторные исследования

Карциноидный синдром.

✧ Определение общего белка в крови (характерна белковая недостаточность, так как 50% пищевого триптофана расходуется на синтез серотонина).

✧ Определение концентрации серотонина и его основного метаболита — 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в суточной моче (экскреция 5-ГИУК >150 мкмоль за 24 ч свидетельствует о карциноидном синдроме).

Инсулиномы.

✧ Низкое содержание глюкозы в крови (2,5 исключает диагноз гастриномы).

ВИПомы (синдром Вернера–Моррисона).

✧ Биохимический анализ крови (гипокалиемия, гипохлоремия, гипергликемия).

✧ Гормональный анализ крови — повышение концентрации вазоинтестинального пептида и его предшественников (ги



Инструментальные исследования

- ЭГДС;
- колоноскопия;
- ректосигмоскопия;
- эндоУЗИ с визуализацией ПЖ;
- УЗИ печени;
- мультиспиральная КТ органов брюшной полости;
- МРТ органов брюшной полости (имеет преимущества по сравнению с КТ);
- сканирование с меченым октреотидом (обнаружение соматостатиновых рецепторов в опухолях);
- ПЭТ с предшественником серотонина 11-С-5-НТР (позволяет диагностировать карциноидные опухоли, а также поражение печени и лимфатических узлов).



Лечение

Немедикаментозное лечение

- ❑ Эмболизация печеночной артерии (поливиниловыми алкогольсодержащими микросферами) эффективна при метастазах в печень.
- ❑ Побочные эффекты: печеночные абсцессы, почечная недостаточность, некрозы желчного пузыря и тонкой кишки, однако если у конкретного пациента достигнут положительный эффект, процедуру можно повторить при ухудшении состояния.
- ❑ Печеночная химиоэмболизация — окклюзия печеночной артерии с локальной цитотоксической химиотерапией. Метод паллиативный, но у 63% пациентов улучшает состояние на два года.
- ❑ Печеночная радиоэмболизация (когда для окклюзии печеночной артерии вводят микросферы, содержащие радиоизотопы) пока не получила широкого клинического распространения.



Медикаментозное лечение

- ❑ Лечение интерфероном показано при опухолях с низкой пролиферативной активностью как лечение первой или второй линии после химиотерапии. Побочные эффекты возникают достаточно часто: лихорадочное состояние, потеря массы тела, слабость, депрессия. Существует также риск развития гепатотоксичности, аутоиммунных заболеваний и появления нейтрализующих антител. При клинически манифестированных НЭО интерферон используют одновременно с аналогами соматостатина.
- ❑ Аналоги соматостатина (особенно пролонгированные формы) успешно применяют в лечении НЭО, так как соматостатиновые рецепторы представлены как в первичных опухолях, так и в их метастазах.
- ❑ Химиотерапия показана в первую очередь для лечения низкодифференцированных быстрорастущих (>25% исходного объема) метастатических опухолей.
- ❑ Симптоматическая терапия. При карциноидных опухолях используют блокаторы серотониновых/гистаминовых рецепторов, однако их применение не предупреждает и не останавливает развитие изменений в сердце.



Хирургическое лечение

Оптимальный и наиболее эффективный метод терапии. Иногда проводят паллиативное удаление части опухоли в целях ликвидации патологического сдавления окружающих органов и тканей. Проводят хирургическое удаление метастазов в печень и лимфатические узлы. При поражении печени один из методов лечения — ее трансплантация. Применяют также метод криохирургии, если поражено менее 40% печени: в каждый метастатический очаг вводят криопробы, вызывающие локальный некроз опухоли. В большинстве случаев лечение метастатического процесса при НЭО невозможно без дополнительного медикаментозного лечения. Применяют и симптоматическое хирургическое лечение — при карциноидном синдроме в тяжелых случаях показано протезирование сердечных клапанов.



Дальнейшее ведение

После радикального лечения пациенты должны находиться под динамическим наблюдением, необходимо проводить ежегодное обследование в целях исключения рецидивов и метастазов (гормональное обследование, УЗИ печени, по показаниям — КТ/ МРТ органов брюшной полости).



НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Несахарный диабет — заболевание, характеризующееся неспособностью почек реабсорбировать воду и концентрировать мочу, имеющее в своей основе дефект секреции или действия вазопрессина (АДГ) и проявляющееся выраженной жаждой и экскрецией большого количества разведенной мочи.

Диагностика

Анамнез Уточняют длительность и стойкость симптомов (полидипсии, полиурии, СД) у пациента, их наличие у родственников. Физикальное обследование Могут быть обнаружены симптомы дегидратации: сухость кожи и слизистых. Систолическое АД нормальное или немного пониженное, диастолическое — повышено. Лабораторные исследования Для несахарного диабета характерны увеличение осмоляльности крови, гипернатриемия, постоянно низкие осмоляльность ($<300 \text{ мОсмм/кг}$) или относительная плотность мочи ($<1005 \text{ гр/л}$)



Инструментальные исследования

МРТ головного мозга для диагностики причин центрального несахарного диабета (опухолей, инфильтративных заболеваний, гранулематозных заболеваний гипоталамуса и гипофиза и т.д.). При нефрогенном несахарном диабете:

- динамические тесты состояния функций почек;
- УЗИ почек.

Дифференциальная диагностика

- На первом этапе подтверждают гипотоническую полиурию — выделение мочи более 2 л/м² в сутки или 40 мл/кг в сутки у старших детей и взрослых с относительной плотностью менее 1005 г/л или осмоляльностью менее 300 мОсм/кг.
- На втором этапе проводят пробу с сухоедением для исключения первичной полидипсии и десмопрессин-тест для разделения центрального и нефрогенного типов несахарного диабета.
- На третьем осуществляют активный поиск причин, вызвавших заболевание



У большинства пациентов функциональное состояние центра жажды полностью сохранено, в связи с чем нормонатриемия и нормальная осмоляльность крови у этих пациентов поддерживаются путем потребления жидкости, адекватной потерям. Биохимические изменения становятся очевидными только при ограничении доступа больных к воде и при патологии центра жажды. Таким пациентам для подтверждения диагноза «несахарный диабет» (то есть исключения психогенной и дипсогенной полидипсии) необходима проба с сухоедением.

Протокол классической пробы с сухоедением по G.L. Robertson В фазу дегидратации (для исключения несахарного диабета) необходимо:

- взять кровь на осмоляльность и натрий;
- собрать мочу для определения объема и осмоляльности;
- определить массу тела больного;
- измерить АД и пульс.

В дальнейшем через равные промежутки времени в зависимости от состояния больного через 1 или 2 ч повторяют эти процедуры. На пробе: больному не разрешают пить, желательно также ограничение пищи (по крайней мере в течение первых 8 ч пробы); при кормлении пища не должна содержать много воды и легкоусвояемых углеводов (вареные яйца, зерновой хлеб, нежирные сорта мяса, рыбы). Пробу прекращают:

- при потере более 3–5% массы тела;
- невыносимой жажде;
- объективно тяжелом состоянии пациента;
- повышении натрия и осмоляльности крови выше границ нормы;
- повышении осмоляльности мочи более 300 мОсм/л.

Проведение пробы с сухоедением в амбулаторных условиях

Только для пациентов в стабильном состоянии, с подозрением на полидипсию и выделяющих до 6–8 л/сут мочи.

- Попросить больного полностью ограничить прием жидкости в течение того периода времени, который он сможет выдержать. Наиболее удобно начать ограничение за несколько часов до и во время ночного сна.
- Цель — получение наиболее концентрированной (последней) порции мочи.
- Пробу прекращает сам пациент, руководствуясь своим самочувствием.
- До анализа мочу хранят в закрытом виде в холодильнике.
- Определить осмоляльность/осмолярность мочи: показатель, превышающий 650 мОсм/кг, позволяет исключить любой генез несахарного диабета.

При несахарном диабете во время дегидратации, несмотря на уменьшение объема циркулирующей крови, снижение клубочковой фильтрации и повышение осмоляльности и натрия крови, полиурия сохраняются, концентрация мочи и ее осмоляльность почти не возрастают (относительная плотность мочи — 1000–1005 г/л, осмоляльность мочи ниже таковой плазмы, то есть менее 300 мОсм/кг). Это приводит к развитию симптомов обезвоживания: резкой общей слабости, тахикардии, гипотензии, коллапсу. По мере нарастания дегидратации организма появляются также головная боль, тошнота, рвота (усугубляющая дегидратацию), лихорадка, сгущение крови с повышением концентрации натрия, гемоглобина, остаточного азота, количества эритроцитов. Возникают судороги, психомоторное возбуждение.



Лечение

Необходимо установить свободный (в соответствии с потребностью) питьевой режим. При центральном несахарном диабете назначают синтетический аналог вазопрессина — десмопрессин. Препарат применяют 2–3 раза в сутки в начальной дозе 0,1 мг. Затем ее изменяют до достижения оптимальной дозы (от 0,2 до 1,2 мг/сут) в зависимости от ответной реакции (в том числе самочувствия пациента). Десмопрессин активирует только V₂-рецепторы вазопрессина главных клеток собирательных канальцев почек. По сравнению с вазопрессином десмопрессин обладает менее выраженным действием на гладкие мышцы сосудов и внутренних органов, обладая большей антидиуретической активностью, а также более устойчив к ферментативному разрушению (в том числе и для аргининаминопептидазы плаценты, то есть его можно применять при гестагенном типе несахарного диабета), что обусловлено изменениями в структуре молекулы. Лечение врожденного нефрогенного несахарного диабета проводят с помощью тиазидных диуретиков и НПВС. При его приобретенном варианте проводят также лечение сопутствующего заболевания.



Дальнейшее ведение

Рекомендуют периодическое определение осмоляльности плазмы крови и/или концентрации натрия крови, измерение АД, выявление отеков для исключения передозировки/недостаточности препарата. В случаях, когда причину центрального несахарного диабета определить не удастся, рекомендуют МРТ через 1, 3 и 5 лет при условии отсутствия отрицательной динамики неврологической симптоматики и полей зрения, так как центральный несахарный диабет может предшествовать обнаружению опухолей гипоталамо-гипофизарной области.



Литература:

1. American Joint Committee on Cancer. In OH Beahrs, MH Myers (eds), Manual for Staging of Cancer. Philadelphia: Lippincott, 1983.
2. Boring CC, et al. Cancer statistics, 1991. CA 41:19, 1991.
3. Catalona WJ, Aviola LV. Diagnosis, staging, and surgical treatment of prostatic carcinoma. Arch Intern Med 147:361, 1987.
4. Chadwick DJ, et al. Pilot study of screening for prostate cancer in general practice. Lancet 338:613, 1991.
5. Cooner WH, et al. Clinical application of transrectal ultrasonography and prostate specific antigen in the search for prostate cancer. J Urol 139:758, 1988.
6. Crawford ED. Hormonal therapy of prostatic carcinoma: Defining the challenge. Cancer 66:1035, 1990.
7. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. «Эндокринология». Учебник. –М.: «Медицина», 2000. Стр. 632.
8. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология / под ред. Г. А. Мельниченко. — М.: 2015. — Стр. 169.
9. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — Стр. 832.



**СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ!**

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!