**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

**ОШСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**МЕДИЦИНСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ**

**КАФЕДРА «ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ 2»**

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |

«**Обсуждено**» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ ***«Утверждено****»-*

на заседании кафедры Председатель УМС

Прот.№\_\_\_от\_\_\_\_\_\_\_2021г факультета\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Зав.каф. Садыкова А.А.**\_\_\_\_\_\_ Т**урсунбаева А.Т.

План-разработка практического занятия №9

на тему: **Синдром и болезнь Иценко-Кушинга. Акромегалия. Гигантизм. Гипофизарный нанизм.**

по дисциплине: **«Эндокринология »**

для студентов, обучающихся по специальности:

**( 560001) Лечебное дело**

Составили: Джеенбекова Д.К.

 Айтиева А.К.

**Тема практического занятия:**

**«Синдром и болезнь Иценко-Кушинга. Акромегалия, гигантизм. Гипофизарный нанизм». (100мин)**

**План занятия:**

1. Определение болезни и синдрома Иценко-Кушинга.
2. Этиология болезни и синдрома Иценко-Кушинга.
3. Патогенез синдрома и болезни Иценко-Кушинга.
4. Клинические проявления синдрома и болезни Иценко-Кушинга.

5. Этиология акромегалия, гигантизм, гипофизарный нанизм.

6. Патогенез акромегалия, гигантизм, гипофизарный нанизм.

7. Клинические проявления акромегалия, гигантизм, гипофизарный нанизм.

8. Основные клинико-лабораторные и инструментальные диагностические критерии акромегалия, гигантизм.

**Задачи:**

 1. Формировать умения анализировать, активно использовать полученные знания и умения в профессиональной деятельности.

 2. Формировать готовность и способность целесообразно действовать в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи в конкретных клинических ситуациях.

 3. Формировать готовность и способность мобилизовать профессионально важные качества (толерантность, ответственность, способность работать в коллективе, стремление к саморазвитию), обеспечивающие продуктивность трудовой деятельности специалиста.

**Вид занятия:** практическое

**Контрольные вопросы:**

* Дайте определение синдрома и болезни Иценко-Кушинга.
* На чем основана классификация синдрома и болезни Иценко-Кушинга.
* Перечислите этиологию синдрома и болезни Иценко-Кушинга.
* Расскажите о патогенезе синдрома и болезни Иценко-Кушинга.
* Охарактеризуйте основные клинические проявления синдрома Иценко-Кушинга.
* Перечислите этиологию акромегалия, гигантизм, гипофизарный нанизм.
* Расскажите о патогенезе акромегалия, гигантизм, гипофизарный нанизм.
* Раскажите принципы лечения акромегалия, гигантизм, гипофизарный нанизм

**Цель практического занятия:** Научиться распознавать признаков синдрома и болезни Иценко-Кушинга. Научиться составлять план обследования больных с синдромом и болезни Иценко-Кушинга и проводить дифференциальный диагноз.

**Цель практического занятия:** Научиться распознавать признаков синдрома и болезни Иценко-Кушинга. Научиться составлять план обследования больных с синдромом и болезни Иценко-Кушинга и проводить дифференциальный диагноз.

**Средства обучения и контроля:**

 1. методическая разработка занятия

 2. учебно-методическое пособие для самоподготовки студентов к занятию

 3. дидактические средства контроля и тренажа:

А)тестовыезадания;

Б)ситуационные задачи с эталоном ответов;

**Формы контроля:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Форма контроля** | **Цель** |
| Индивидуальный устный | 1.выявить уровень теоретической подготовки, умения оперировать знаниями;2.определить уровень логического, клинического мышления;3.развивать речь |
| Индивидуальный письменный | * выявить уровень подготовленности всей группы и каждого студента в отдельности
 |
| Практический* решение учебных заданий проблемного
* характера
* выполнение практических действий, заданий
 | * выявить уровень самостоятельного мышления, умения анализировать явления, выделять главное
* определить уровень клинического (профессионального) мышления;
* проверить умение выполнения манипуляции, практического действия.
 |

**Междисциплинарные связи:**

|  |  |
| --- | --- |
| *Дисциплины и профессиональные модули* | *Тема* |
| 1. Общепрофессиональныедисциплины- Анатомия и физиология человека- Латинский язык | * Эндокринология.
* Терминология.
 |
|  Диагностическая деятельность- Пропедевтика клинических дисциплин  | * Методы обследования пациентов с синдромом и болезни Иценко-Кушинга.
* Дополнительные методы обследования пациентов с синдромом и болезни Иценко-Кушинга.
 |
|  Общепрофессиональные дисциплины- Клиническая фармакология  | Гормональные препараты* Антибиотики
* Дезинтоксикационные средства
 |

**Внутридисциплинарные связи:**

 1. болезни надпочечников

2. опухолевые образования в ЦНС.

**Уровни усвоения:** 2,3

2. – репродуктивный (выполнение деятельности по образцу, инструкции или под руководством);

3. – продуктивный (планирование и самостоятельное выполнение деятельности, решение проблемных задач).

**Карта компетенции:**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Код и формулировка компетенций** | **Результаты обучени (ООП)** | **Результат обучения (дисциплины)** | **Результаты обучения (темы)** |
| **1.** | ПК13- способен выявлять у пациентов основные симптомы и синдромы заболеваний, использовать алгоритм постановки диагноза (основного, сопутствующего, осложнений) с учетом МКБ-10, выполнять основные диагностические мероприятия по выявлению неотложных синдромов, угрожающих жизниПК14 - способен анализировать и интерпретировать результаты современных диагностических технологий у детей и подростков для успешной лечебно-профилактической деятельности  | **1.** РО 5 – Владеет алгоритмом постановки предварительного, клинического и заключительного диагнозов и методами проведения судебно-медицинской экспертизы..РО 6 – Умеет выполнять лечебные мероприятия наиболее часто встречающихся заболеваний и оказывать первичную медицнскую помощь при неотложных состояниях у детей и подростков. | **РОд-1:****Знает и понимает**: - Этиологию, патогенез, классификацию, основные симптомы и синдромы заболеваний, рассматриваемых в данном курсе. (ПК-13) - Методы современной диагностики и дифференциальный диагноз изучаемых заболеваний с учетом их течения и осложнения. (ПК-14)**Умеет** на основании жалоб, анамнеза, физикального обследования:- выявить у больного, изучаемые по теме, заболевания; (ПК-13)- составить план лабораторного и инструментального обследования для подтверждения предполагаемого диагноза и интерпретировать полученные результаты; (ПК-14)- произвести детализацию диагноза у конкретного больного, а именно, этиологию, механизм развития болезни, осложнений; (ПК-13)**РОд-2:****Знает и понимает:**- Критерии диагностики заболеваний, изучаемых на данном курсе;- Основные принципы лечения наиболее часто встречающихся заболеваний;- Меры профилактики заболеваний; (ПК-16)**Умеет:**- сформулировать развернутый клинический диагноз, руководствуясь современной классификацией болезней;- произвести обоснование клинического диагноза у больного с оценкой результатов обследования и выявить критерии диагностики; (ПК-16)**Владеет**: - методикойназначения адекватной индивидуальной терапии; (ПК-16)- навыками определения прогноза болезни у конкретного больного; (ПК-16) | **РОт**: Знает и понимает: Этиологию, патогенез, классификацию синдрома и болезни Иценко-Кушинга. Умеет на основании жалоб, анамнеза, физикального обследования:- выявить у больного, симптомы синдрома и болезни Иценко-Кушинга;- составить план лабораторного и инструментального обследования для подтверждения предполагаемого диагноза и интерпретировать полученные результаты;- сформулировать развернутый клинический диагноз, руководствуясь современной классификацией болезни;- произвести детализацию диагноза у конкретного больного, а именно, этиологию, механизм развития болезни, осложнений; - произвести обоснование клинического диагноза у больного с оценкой результатов обследования и выявить критерии диагностики;Владеет: - методикой назначения адекватной индивидуальной терапии;- навыками определения прогноза заболеванийний у конкретного больного;- мерами вторичной профилактики и экспертизы трудоспособности. |
| **2.** | ПК16 - способен назначать больным детям и подросткам адекватное лечение в соотвествие с диагнозом |
|  |  |  |  |  |

***После изучения темы занятия студент должен уметь:***

* Проводить обследование пациента с синдромом и болезни Иценко-Кушинга.
* Определять этиологические факторы синдрома и болезни Иценко-Кушинга.
* Проводить классификацию синдрома и болезни Иценко-Кушинга.
* Определять патогенез синдрома и болезни Иценко-Кушинга
* Определять тяжесть состояния пациента;
* Определять клинические признаки синдрома и болезни Иценко-Кушинга.

**Ход занятия**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Этапы занятия** | **Цели этапов занятия** | **Деятельность преподавателя** | **Деятельность студента** | **Методы, механизмы** | **Результаты обучения** | **Оборудование занятия** | **Время**  |
| 1 | Организационный момент | Ознакомление с новой темой, его вопросами | Преподаватель объявляет тему, цели занятия, акцентирует внимание на важности, сложности изучения данной темы; объясняет ход занятия | Записывают тему и его вопросы и важные аспекты по теме. | Мозговой штурм:Вызвать интерес к изучениюматериала, мобилизовать внимание студентов. Дается один вопрос на который ожидается полноценный и четкий ответ. | Обращение внимание студентов к занятию, способность развить клиническое мышление. | Доска с проектором, слайд  | 2мин |
| 2 | Опрос пройденного материала  | Обобщение знаний студентов по пройденным материалам и установить связь с новой темой | Задание контрольных вопросов, совместное обобщение ответов. | Выборочно по одному отвечают на заданные вопросы | Вопрос-ответ  | Вспоминание темы предыдущих занятий, способствование к самореализации | Перечень контрольных вопросов (Прил. 1.) | 7 мин |
| 3 | Изложение новой темы  | Расширение знаний студентов по новой теме, сформировать навыков умения их использовать на практических занятиях | Объяснить, показать и довести до студента новую тему, акцентируя на основных моментах темы. | Усидчивость и внимательность студентов способствует лучшему усвоению темы. | Презентации слайдов, демонстрация в натурщике | Сформируется теоретическая база знаний и умений, для использования их на практических занятиях  | Доска с проектором, презентационный материал, натурщик | 30 мин |
| 4 | Закрепление новой темы и подведение итогов | Определение и анализ освояемости пройденного материала, внесение измений на его содержание | Демонстрация тестового задания и ситуационных задач. | Группа делиться на 2 команды задают блиц вопросы.В решении задач принимают участие все студенты группы; дополняют, исправляют ответы друг друга. Преподаватель контролирует, обобщает ответы студентов | Решение ситуационных задач или тестовых вопросов. | Самостоятельно используют полученные знания по теме, сформируются познавательные компетенции | Перечень ситуационных задач (Прил.2.) | 8 мин |
| 5 | Оценивание студентов за участия на занятии  | Научить студентов к самооценке и применять 4х шаговый метод Пейтона. | Коррекция заданных вопросов. Разбор неясных вопросов. | Отвечают друг другу на заданные конкретные вопросы.Студенты оценивают собственные действия, умения работать в команде, осмысливают итоги занятия; записывают заработанные баллы, домашнее задание. | Выборочный опрос, оценка друг другаОценить успешность достижения целей занятия студентами; определить перспективы последующей работыОриентировать студентов на следующее занятие, акцентировать внимание студентов на основных вопросах темы.Формиров. пк2,пк17 | Преподаватель оценивает деятельность студентов и подводит общий итог занятия.Оценка преподавателем формируемых общих и профессиональных компетенций студентов. Преподаватель предлагает домашнее задание, благодарит студентов за занятие. | Примеры вопросов | 3 мин |

**Формы проверки знаний:**

1.Оперативный опрос на разрезе текущего контроля;

2.Тестовые задания на разрезе рубежного контроля;

**Литература:**

**Основная:**

1. Лекционный материал
2. Балаболкин М.И. Эндокринология. – М., Медицина, 1989.
3. Потемкин В.В. Эндокринология. – М., Медицина, 1986.
4. Клиническая эндокринология. Руководство под ред. Н.Т.Старковой.- Санкт-Петербург, 2002.
5. Справочник по клинической эндокринологии. Под ред. Е.А.Холодовой. – Минск, 1996.
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология: Учебник.-М.: Медицина, 2000.

 **Дополнительная литература**

1. Балаболкин М.И. Сахарный диабет - М., - Медицина, 1994.
2. Дедов И.И. Введение в диабетологию, - М., Медицина, 1998.
3. Калюжный И.Т. и соавт. Диффузный токсический зоб. – Фрунзе, 1990.
4. Осложнения сахарного диабета. Под ред. И.И.Дедова, - М., Медицина, 1995.
5. Рафибеков Д.С., Калинин А.П. Аутоиммунный тиреоидит. – Бишкек, 1996.
6. Калини А.П., Камынина Т.С. Надпочечниковая недостаточность. – М., Медицина, 1998.

**Электронные источники:**

1. [www.plaintest.com](http://www.plaintest.com)

2. [www.booksmed.com](http://www.booksmed.com)

3. [www.bankknig.com](http://www.bankknig.com)

4. [www.wedmedinfo.ru](http://www.wedmedinfo.ru)

5. [www.spr.ru](http://www.spr.ru)

**Синдром и болезнь Иценко-Кушинга**

Синдром Кушинга (гиперкортицизм, СК) - клинический синдром, обусловленный эндогенной гиперпродукцией или длительным экзогенным приемом кортикостероидов. Впервые клиническая картина эндогенного гиперкортицизма была описана в 1912 г. Гарвеем Кушингом (1864-1939).

Этиология

Этиологическая классификация СК представлена в табл. 4.4. В соответствии с этиологией СК подразделяется на АКТГ-зависимый и АКТГ-независимый: в первом случае гиперпродукция кортикостероидов связана с избытком АКТГ (крайне редко КРГ), во втором - нет. Гипофизарный АКТГ-зависимый синдром Кушинга традиционно обозначается термином болезнь Кушинга (БК). Последняя представляет собой нейроэндокринное заболевание, патогенетической основой которого является формирование кортикотропиномы или гиперплазии кортикотрофов гипофиза, сочетающееся с повышением порога чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к ингибирующему влиянию кортизола, что приводит к нарушению суточной динамики секреции АКТГ с развитием двусторонней гиперплазии коры надпочечников. Таким образом, несмотря на порой значительную гиперпродукцию кортизола, последний не подавляет продукцию АКТГ, как это происходит в норме. Таким образом, имеется нарушение механизма отрицательной обратной связи секреции кортизола. Морфологическим субстратом БК является аденома гипофиза (в 90 % случаев микроаденома), которая представляет собой моноклональную опухоль. При БК, в отличие от эктопированного АКТГ-синдрома, продукция АКТГ аденомой гипофиза не полностью автономна.

Этиология СК, обусловленного кортизолпродуцирующей опухолью надпочечника (кортикостерома, злокачественная кортикостерома), неизвестна. В данном случае речь идет гиперпродукции кортизола, которая не зависит от АКТГ и абсолютно автономна. Эктопированный

АКТГ-синдром, или синдром эктопической (внегипофизарной) продукции АКТГ (значительно реже КРГ) обусловлен гиперпродукцией АКТГ некоторыми опухолями (мелкоклеточный рак легких, тимома, опухоль поджелудочной железы). Причины, по которым эти опухоли приобретают способность к паранеопластической продукции АТКГ, неизвестны.

Патогенез

В основе патогенеза патологических изменений, которые при СК развиваются со стороны большинства органов и систем, лежит в первую очередь гиперпродукция кортизола. Последний в нефизиологических концентрациях оказывает катаболическое действие на белковые структуры и матрицы большинства тканей и структур (кости, мышцы, в том числе гладкие и миокард, кожа, внутренние органы и т.п.), в которых постепенно развиваются выраженные дистрофические и атрофические изменения. Нарушения углеводного обмена заключаются в стойкой стимуляции глюконеогенеза и гликолиза в мышцах и печени, что приводит к гипергликемии (стероидный диабет). На жировой обмен избыток кортизола оказывает комплексное действие: на одних участках тела происходит избыточное отложение, а на других - атрофия жировой клетчатки, что объясняется разной чувствительностью отдельных жировых компартментов к ГК. Важным компонентом патогенеза СК являются электролитные расстройства (гипокалиемия, гипернатриемия), которые обусловлены влиянием избытка кортизола на почки. Прямым следствием этих электролитных сдвигов является артериальная гипертензия и усугубление миопатии, в первую очередь кардиомиопатии, которая приводит к развитию сердечной недостаточности и аритмиям. Иммуносупрессивное действие ГК обуславливает склонность к инфекциям.

Эпидемиология

Наиболее частым вариантом СК, с которым сталкиваются врачи большинства специальностей, является экзогенный СК, развившийся на фоне терапии ГК; его реальная распространенность неизвестна. Частота новых случаев БК составляет 2 на 1 млн. населения в год. На каждые 5 случаев БК приходится 1 случай кортикостеромы. Как БК, так и кортикостерома в 8-15 раз чаще встречаются у женщин. Болеют в основном лица в возрасте 20-40 лет. Синдром эктопической продукции АКТГ встречается примерно у 12 % больных с эндогенным гиперкортицизмом, наблюдается он в более старшем возрасте (40-60лет), чаще у мужчин (соотношение 1:3). Двусторонняя АКТГ-независимая нодулярная гиперплазия надпочечников встречается в основном в детском и юношеском возрасте. Тотальный гиперкортицизм у детей является чрезвычайной редкостью, при этом в отличие от взрослых доминируют опухоли коры надпочечника, а среди них злокачественные кортикостеромы.

Клинические проявления

Данные физикального обследования больного (осмотр) имеют решающее значение в диагностике СК, но практически никогда не позволяют заподозрить конкретную его форму (гипофизарную или надпочечниковую). В ряде случаев, основываясь на данных клинической картины, может быть заподозрен эктопированный АКТГ-синдром.

1. Ожирение наблюдается у 90 % больных. Жир откладывается диспластично (кушингоидный тип ожирения): на животе, груди, шее, лице (лунообразное лицо багрово-красного цвета, иногда с цианотичным оттенком - «матронизм») и спины («климактерический горбик») На тыльной стороне кисти жировая клетчатка и кожа заметно истончаются, при других формах ожирения этого не наблюдается. Даже при отсутствии ожирения у крайне тяжелых больных имеется перераспределение подкожной жировой клетчатки.

2. Атрофия мышц особенно выражена и заметна на плечевом поясе и ногах. Типична атрофия ягодичных и бедренных мышц («скошенные ягодицы»). При попытке больного присесть и встать оба эти движения будут значительно затруднены, особенно вставание. Атрофия мышц передней брюшной стенки («лягушачий живот») приводит к появлению грыжевых выпячиваний по белой линии живота. Для эктопированного АКТГ-синдрома характерен особенно выраженный миастенический синдром, связанный с тяжелой гипокалиемией и мышечной дистрофией.

3. Кожа истончена, имеет мраморный вид с подчеркнутым сосудистым рисунком, сухая, с участками региональной потливости,

шелушится. Сочетание прогрессирующего ожирения и распада коллагена кожи объясняет появление полос растяжения - стрий. Стрии имеют багрово-красный или фиолетовый цвет, располагаются на коже живота, внутренней поверхности бедер, молочных желез, плеч, и ширина их может достигать нескольких сантиметров. На коже нередко определяются высыпания типа акне, многочисленные мелкие подкожные кровоизлияния. Гиперпигментация в отдельных случаях может наблюдаться при БК и закономерно при эктопированном АКТГ-синдроме. В последнем случае меланодермия может быть особенно резко выражена, при этом ожирение весьма умеренно, а в ряде случаев вообще отсутствует, как и характерное перераспределение жира.

4. Остеопороз является тяжелейшим осложнением гиперкортицизма, которое развивается у 90 % пациентов. Наиболее выражены изменения в грудном и поясничном отделах позвоночника, сопровождающиеся снижением высоты тел позвонков и компрессионными переломами. На рентгенограмме на фоне выделяющихся концевых пластинок тело позвонка может полностью просвечиваться («стеклянные позвонки»). Переломы очень часто сопровождаются сильными болями, иногда симптомами сдавления корешков спинного мозга. Сочетаясь с атрофией мышц спины, такие изменения часто приводят к сколиозу и кифосколиозу. Если болезнь начинается в детском возрасте, отмечается значительное отставание ребенка в росте в связи с торможением под влиянием избытка глюкокортикоидов развития эпифизарных хрящей.

5. Кардиомиопатия при СК имеет смешанный генез. Ее развитию способствуют катаболические эффекты стероидов на миокард, электролитные сдвиги и артериальная гипертензия. Клинически она проявляется нарушениями ритма сердца (фибрилляция предсердий, экстрасистолия) и сердечной недостаточностью, которая в большинстве случаев является непосредственной причиной смерти пациентов.

6. Нервная система. Симптоматика варьирует от заторможенности и депрессии до эйфории и стероидных психозов. Часто обнаруживается несоответствие скудных жалоб тяжести состояния.

7. Стероидный сахарный диабет встречается у 10-20 % пациентов; для него характерно легкое течение и компенсация на фоне диетотерапии и назначения таблетированных сахаропонижающих препаратов.

8. Половая система. Избыток секреции надпочечниковых андрогенов обусловливает у женщин развитие гирсутизма (избыточный рост волос по мужскому типу). Нарушение под влиянием избытка андрогенов циклического выделения гонадолиберина вызывает развитие аменореи.

Диагностика

1. Определение базального уровня кортизола и АКТГ имеет низкое диагностическое значение в диагностике СК. В качестве скринингового теста более информативно определение суточной экскреции свободного кортизола с мочой, но это исследование уступает по чувствительности и специфичности малой дексаметазоновой пробе.

2. При наличии у пациента симптомов или проявлений СК в первую очередь необходимо доказать или отвергнуть эндогенную гиперпродукцию кортизола при помощи малой дексаметазоновой пробы. В соответствии с наиболее распространенным протоколом в 1-й день в 8-9 часов утра у пациента определяется уровень кортизола в сыворотке крови. В 24 часа этого же дня (ночью) пациент принимает внутрь 1 мг дексаметазона. В 8-9 часов утра следующего дня у пациента опять определяется уровень кортизола сыворотки. В норме и при состояниях, не сопровождающихся эндогенным гиперкортицизмом, после назначения дексаметазона уровень кортизола снижается более чем в 2 раза. При любом варианте СК продукция кортизола адекватно не подавляется.

3. В том случае, если в малой дексаметазоновой пробе не произошло должного подавления уровня кортизола, необходимо прове-дение дифференциальной диагностики между патогенетическими вариантами СК, как правило, между БК и кортикостеромой надпочечника. С этой целью проводят большую дексаметазоновую пробу. Ее протокол отличается от такового при малой дексаметазоновой пробе только дозой препарата: пациенту назначается 8 мг дексаметазона. При БК после приема дексаметазона происходит снижение уровня кортизола более чем на 50 % от исходного; при кортикостероме и эктопированном АКТГ-синдроме указанного снижения уровня кортизола не происходит.

4. Топическая диагностика при БК подразумевает проведение МРТ с целью выявления аденомы гипофиза. Кроме того, проводится КТ или МРТ надпочечников, при которых в случае БК выявляется двусторонняя гиперплазия. Эти же методы используются для визуализации кортикостеромы. Визуализация опухоли, обусловливающей эктопированный АКТГ-синдром, в ряде случаев затруднена. Как правило, она локализуется в легких или средостении (значительно реже в ЖКТ) и на момент диагностики имеет обширные метастазы.

5. Диагностика осложнений СК подразумевает проведение рентгенографии позвоночника для выявления компрессионных переломов позвоночника, биохимическое исследование с целью диагностики электролитных нарушений и стероидного сахарного диабета и прочее.

Дифференциальная диагностика

Проводится с заболеваниями и состояниями, клинические проявления которых напоминают таковые при СК. Очень часто имеет место гиподиагностика СК, и пациенты получают специализированную помощь примерно через 3-5 лет от появления даже явных проявлений заболевания.

♦ Ожирение подросткового периода, часто в сочетании с бурным линейным ростом, нередко сопровождается такими симптомами, как транзиторная артериальная гипертензия, появление розовых стрий. От СК это состояние позволяет дифференцировать отсутствие миопатии и других органных и костных изменений, свойственных СК. В проведении дексаметазоновой пробы необходимость возникает очень редко.

♦ Алкогольный «псевдокушинг» развивается у пациентов, хронически злоупотребляющих алкоголем. При этом некоторые клинические симптомы очень сходны с таковыми при СК. Так, развивается ожирение по верхнему типу с отложением жира в области живота и щек, кожа лица приобретает красноватый оттенок, характерна миопатия, особенно мышц ног. Кроме того, алкоголизму часто сопутствует сердечно-сосудистая патология, как правило, артериальная гипертензия.

♦ Отдельные проявления, которые встречаются при СК, такие как артериальная гипертензия, остеопороз, сахарный диабет, гипокалиемия, генерализованная миопатия, особенно в случае их сочетания нередко требуют проведения малой дексаметазоновой пробы.

♦ Малая дексаметазоновая проба или определение суточной экскреции кортизола с мочой входят в алгоритм обследования пациентов с инциденталомой надпочечника (случайно выявленное объемное образование).

Лечение

1. Ингибиторы стероидогенеза (хлодитан, аминоглютетимид) после постановки диагноза назначают большинству пациентов с эндогенным гиперкортицизмом. Пациенты, которым назначается протонотерапия на область гипофиза, вынуждены получать препараты длительно, до года и более в ожидании развития эффекта протонотерапии.

2. Тренссфеноидальное удаление кортитропиномы гипофиза является методом выбора при БК в ситуации, когда при МРТ удается четко

визуализировать аденому. Ремиссия развивается у 90 % прооперированных пациентов. Прогностически благоприятным после аденомэктомии является развитие транзиторного гипокортицизма, который может сохраняться от нескольких месяцев до года.

3. Протонотерапия на область гипофиза показана пациентам с БК, у которых не визуализируется аденома гипофиза. Развития стойкой ремиссии БК можно ожидать примерно через год после проведения протонотерапии.

4. Адреналэктомия является основным методом лечения кортикостеромы надпочечника. В ряде случаев при тяжелом течении БК, когда пациенту показано проведение протонотерапии, производится односторонняя адреналэктомия, которая позволяет несколько уменьшить выраженность гиперкортицизма. Двусторонняя адреналэктомия для лечения БК последние несколько десятилетий практически не используется. Тем не менее в ряде случаев при крайне тяжелом течении заболевания к ней приходится прибегать. После двусторонней адреналэктомии при БК может происходить значительный рост аденомы гипофиза (синдром Нельсона).

5. При эктопированном АКТГ-синдроме лечение будет зависеть от локализации и распространенности опухолевого процесса. В большинстве случаев радикальное лечение из-за распространенного метастазирования невозможно. В отдельных случаях показано симптоматическое проведение двусторонней адреналэктомии.

6. Симптоматическая терапия при гиперкортицизме включает назначение гипотензивных препаратов, калия, сахароснижающих препаратов, а также препаратов лечения остеопороза.

Прогноз

При отсутствии адекватного лечения смертность при СК в первые 5 лет от начала заболевания достигает 30-50 % пациентов. Прогноз наиболее благоприятен при СК, вызванном доброкачественной кортикостеромой, хотя восстановление функции второго надпочечника происходит не у всех пациентов (80 %). При БК прогноз благоприятен при ранней диагностике и своевременно начатом лечении. После достижения эукортицизма большинство пациентов требует длительного лечения развившихся осложнений, в первую очередь, остеопороза. Наиболее неблагоприятен прогноз при эктопированном АКТГ-синдроме и при распространенном метастазировании злокачественной кортикостеромы. При злокачественной кортикостероме 5-летняя выживаемость составляет до 20-25 %; средняя продолжительность жизни пациента - 14 месяцев.

### **Акромегалия**

Акромегалия (от греческих слов acron — конечность, megalos — большой) — заболевание, связанное с усиленной продукцией гормона роста (соматотропного гормона) гипофизом. Характеризуется диспропорциональным ростом скелета, мягких тканей и внутренних органов. Впервые описана в 1886 г. Marie. Акромегалия встречается у лиц обоего пола, преимущественно в возрасте 20–40 лет

*Этиология и патогенез*

Заболевание чаще всего обусловлено эозинофильной аденомой передней доли гипофиза и усиленной выработкой соматотропного гормона. Реже развитие акромегалии связано с поражением гипоталамуса (опухоли, воспалительные процессы, травмы, инфекционное и сифилитическое поражение межуточного мозга).

##### *Патологическая анатомия*

Выявляется эозинофильная аденома или диффузная гиперплазия эозинофильных клеток передней доли гипофиза; иногда морфологические изменения захватывают межуточный мозг.

##### *Клиническая картина*

Больные жалуются на головокружение, головные боли, слабость, повышенную утомляемость, нарушение зрения, боли в суставах и пояснице. Внешний вид больного своеобразен (рис. 103). Наблюдается значительное увеличение верхних и нижних конечностей. Кисти и стопы приобретают лопатообразный вид. Отмечается увеличение надбровных дуг, скул, носа, губ и ушей. Нижняя челюсть увеличена, выступает вперед (прогнатизм) (рис. 104). Язык увеличен, с трудом умещается во рту. Голос грубый. Отмечается усиление растительности на лице (гипертрихоз). Кожа, подкожная клетчатка, слизистая оболочка и внутренние органы гипертрофированы. Наблюдается атрофия внутренних половых органов. В начальных стадиях заболевания отмечается гипертрофия скелетной мускулатуры и повышение мышечной силы, которые в дальнейшем сменяются атрофическими изменениями в мышцах и мышечной слабостью.



Часто развивается кифоз в грудном отделе позвоночника и лордоз — в поясничном отделе. Верхний отдел грудной клетки увеличен. Увеличиваются размеры сердца (кардиомегалия). Может развиться сердечная недостаточность. Отмечается увеличение печени, почек, селезенки и кишечника. У мужчин наблюдается увеличение молочных желез (гинекомастия), у женщин могут появиться усы и борода, нарушается менструальный цикл. Может наступить бесплодие. Могут развиться тиреотоксикоз, сахарный диабет, наблюдается снижение половой активности.

При рентгенологическом исследовании черепа обнаруживается увеличение его размеров, утолщение костей свода черепа, увеличение размеров турецкого седла и изменение его формы, увеличение и деформация нижней челюсти.

**Лечение**. Гамма-терапия межуточно-гипофизарной области, протонотерапия области гипофиза, хирургическое удаление аденомы гипофиза. Препараты, снижающие секрецию гормона роста: парлодел, лизинил. До лечения проводят пробу на чувствительность к парлоделу (2,5 мг препарата внутрь утром натощак с определением в пробах крови до и через 2 и 4 ч после его приема уровня гормона роста). Для лечения парлодел применяют в среднем в дозе 10-20 мг/сут. Препарат способствует снижению секреции соматотропина и пролактина, уменьшению размеров опухоли, интенсивности головной боли, нормализации менструальной функции у женщин. Эффект сохраняется только на фоне приема препарата.

Симптоматическое лечение: диетотерапия, гипогликемизирующие средства; женщинам с целью восстановления менструального цикла - гормонотерапия эстрогенами и прогестероном, мужчинам - препараты тестостерона. При головной боли - средства, снижающие внутричерепное давление, и анальгезирующие препараты.

**ГИПОПИТУИТАРИЗМ(Гипофизарный нанизм)**

Гипоталамо-гипофизарная недостаточность (гипопитуитаризм) - клинический синдром, развивающийся в результате деструкции аденогипофиза с последующим снижением продукции тропных гормонов и нарушением деятельности периферических эндокринных желез.

Выделяют пангипопитуитаризм - дефицит всех гормонов аденогипофиза и встречающийся значительно чаще парциальный гипопитуитаризм.

Этиология

1. Опухоли гипофиза, приводящие к его деструкции с выпадением продукции тропных гормонов.

2. Окологипофизарные опухоли (краниофарингиома, менингиома, метастазы различных опухолей и проч.).

3. Оперативные вмешательства в гипоталамо-гипофизарной области, облучение гипофиза.

4. Апоплексия гипофиза (септико-эмболический или ишемический инфаркт) или синдром Шиена-Симмондса (СШС). Классический СШС описан у женщин после родов, осложненных сепсисом, тромбоэмболиями и массивной кровопотерей. Гипертрофия передней доли гипофиза во время беременности, сменяющаяся ее инволюцией после родов, способствует тому, что все перечисленные осложнения ведут к нарушению кровообращения в гипофизе, ангиоспазмам, гипоксии и некрозу. В последние годы встречается редко. Синдром аналогичный СШС описан при кровопотерях другого генеза, в том числе и у мужчин.

5. Инфильтративные заболевания (саркоидоз, лимфоцитарный гипофизит, гемохроматоз, гистиоцитоз).

6. Тяжелая черепно-мозговая травма

7. Синдром «пустого» турецкого седла. Как правило, легкий парциальный гипопитуитаризм, часто в сочетании с гиперпролактинемией, обнаруживается не более чем у 10 % пациентов.

8. Врожденные и наследственные синдромы:

- наследственный дефицит гормона роста и ряда тропных гормонов (мутация гена гормона роста, генов Pit-1 и Prop-1);

- дефекты развития гипоталамо-гипофизарной системы (голопрозэнцефалия, септооптическая дисплазия, врожденная аплазия и гипоплазия гипофиза и др.);

- идиопатический дефицит ГР и тропных гормонов гипофиза.

Патогенез

В основе патогенеза пангипопитуитаризма лежит дефицит тропных гормонов и гормона роста (ГР). В зависимости от локализации, обширности и интенсивности деструктивного процесса выпадение или снижение гормонообразования в гипофизе может быть равномерным и полным (пангипопитуитаризм) или частичным, при котором сохраняется продукция одного или нескольких гормонов. Хотя некротические процессы в гипофизе отмечены в 1,1-8,8 % всех аутопсий, частичная гормональная недостаточность развивается при поражении 60-70 % передней доли, а пангипопитуитаризм - при поражении 90 % и более. В результате наступает вторичная гипофункция коры надпочечников, щитовидной и половых желез. В редких случаях одновременного вовлечения в патологический процесс задней доли или ножки гипофиза возможно снижение уровня вазопрессина с развитием несахарного диабета. Одновременное снижение содержания АКТГ и кортикостероидов, антагонистичных вазопрессину в отношении водного обмена, может нивелировать, смягчать клинические проявления недостаточности вазопрессина. Выпадение продукции пролактина приводит к агалактии. При парциальном гипопитуитаризме наиболее часто страдают гонадотропная и соматотропная функции, значительно реже нарушается продукция АКТГ и ТТГ. У взрослых снижение продукции ГР с его универсальным влиянием на белковый синтез приводит к прогрессирующей атрофии гладкой и скелетной мускулатуры и внутренних органов.

Врожденный дефицит ГР в наиболее манифестной форме проявляется **синдромом нанизма** (от лат. nanos - карлик), который харак-

теризуется резким отставанием в росте и физическом развитии. **Гипофизарный нанизм**, не является однородным по этиологии и патогенезу состоянием: у большинства больных возникает патология регуляции и секреции других гипофизарных гормонов, как правило, имеются нарушения секреции ФСГ, ЛГ, ТТГ, что сопровождается различными сочетаниями эндокринных и обменных нарушений (пангипопитуитарный нанизм). Наследственные варианты недостаточности ГР, сочетающейся с дефицитом других тропных гормонов, чаще всего связаны с дефицитом фактора Ргор-1 или фактора Pit-1. Фактор Pit- 1 уже в ранних стадиях эмбриогенеза присутствует в соматотрофах, лактотрофах и тиротрофах, где играет важную роль в инициации экспресии генов, ответственных за синтез гормонов этими клетками аденогипофиза. Фактор Prop-1 (prophert, предвестник Pit1) определяет первоначальную закладку сомато-, пролакто- и тиреотрофов, дифференциация которых происходит при участии активатора транскрипции Pit-1. Мутации в указанных генах вызывают комбинированный дефицит ГР, пролактина и ТТГ. Большинство случаев гипофизарного нанизма приходятся на идиопатический дефицит ГР.

Эпидемиология

Точные данные о распространенности различных форм гипопитуитаризма отсутствуют. СШС в настоящее время следует рассматривать, как весьма редкое заболевание; в большинстве случаев он описывается у женщин в возрасте 20-40 лет. Гипофизарный нанизм встречается с частотой 1:15 000 жителей; разница в заболеваемости у мужчин и женщин отсутствует. Дефицит гормона роста, впервые возникший во взрослом возрасте, встречается с частотой 1:10 000.

Клинические проявления

1. Парциальный гипопитуитаризм клинически проявляется вторичным гипотиреозом, гипогонадизмом и гипокортицизмом в различных сочетаниях, а также весьма неспецифической симптоматикой дефицита ГР.

2. Пангипопитуитаризм при классическом течении синдрома Шиена-Симмондса (СШС) в большинстве случаев развивается медленно, в течение нескольких лет. Характерна неуклонно нарастающая потеря массы тела, при тяжелом течении достигающая 25-30 кг. Истощение обычно равномерное, мышцы атрофируются, внутренние органы уменьшаются в объеме. Характерны изменения кожных покровов: истончение и сухость придают коже вид папиросной бумаги, отмечаются сморщивание, шелушение в сочетании с бледно-желтушной, восковидной окраской. Исчезают волосы в подмышечных впадинах и на лобке, депигментируются соски и кожа в области промежности. Характерны аменорея, снижение либидо, эректильная дисфункция, постепенная атрофия половых органов и молочных желез. При развитии заболевания после родов характерны агалактия. В типичном случае обнаруживается синдром «7А» (Аменорея, Агалактия, потеря Аксиллярного оволосения, депигментация Ареол, «Алебастровая» бледность и гипотрофия кожи, Апатия, Адинамия). Для поздних стадий характерна резкая общая слабость, апатия, адинамия, вплоть до полной обездвиженности, гипотермия, ортостатический коллапс и коматозное состояние, которые без лечения приводят к гибели больного. Острая аденогипофизарная недостаточность (гипофизарная кома) представляет собой сочетание острой надпочечниковой недостаточности и гипотиреоидной комы.

3. Гипофизарный нанизм проявляется резким отставанием в росте и физическом развитии. К людям карликового роста относят мужчин, имеющих рост ниже 130 см, и женщин - ниже 120 см. Наименьший описанный рост карлика составил 38 см. Дети с классической соматотропной недостаточностью чаще рождаются с нормальной массой и длиной тела, и начинают заметно отставать в развитии с 2-4-летнего возраста. Для детей с органическим генезом дефицита ГР (краниофарингиома, черепно-мозговая травма и т.п.) характерны более поздние сроки проявления дефицита роста, после 5-6-летнего возраста. При идиопатическом гипофизарном нанизме на фоне отставания в росте отмечаются нормальные пропорции тела ребенка. У нелеченных взрослых отмечаются детские пропорции тела. Черты лица мелкие («кукольное лицо»), переносица западает. Кожа бледная, с желтоватым оттенком, сухая, иногда наблюдаются цианоз, мраморность кожи. У нелеченных больных рано появляются «старообразность», истончение и морщинистость кожи (геродерма), что связано с недостаточностью анаболического действия ГР и замедленной сменой клеточных генераций. Распределение подкожной жировой клетчатки колеблется от истощения до ожирения с преимущественно верхним, или «кушингоидным» (висцеральным) отложением. Волосы могут быть как нормальными, так и сухими, тонкими, ломкими. Вторичное оволосение чаще отсутствует. Мышечная система развита слабо. У мальчиков, как правило, имеется микропенис. Половое развитие задержано и наступает в сроки, когда костный возраст ребенка достигает пубертатного уровня. Значительная доля детей с дефицитом ГР имеет сопутствующий дефицит гонадотропинов.

Диагностика

Для диагностики гипопитуитаризма у взрослых важнейшее значение имеют данные анамнеза (операции и облучение гипофиза, осложненные массивным кровотечением роды и т.д.). При гормональном исследовании определяется сочетание низких уровней гормонов периферических эндокринных желез (Т4, тестостерон, эстрадиол, кортизол) со сниженными или низкими уровнями тропных гормонов и ГР. В большинстве случаев необходимо подтверждение дефицита тропных гормонов и ГР в стимуляционных пробах . Всем пациентам показано проведение МРТ головного мозга.

Основными методами клинической диагностики гипофизарного нанизма являются антропометрия и сопоставление ее результатов с перцентильными таблицами. Для исключения различных скелетных дисплазий (ахондроплазия, гипохондроплазия) оцениваются пропорции тела. При рентгенографии кистей и лучезапястных суставов определяется костный (рентгенологический) возраст, при этом для гипофизарного нанизма характерна значительная задержка окостенения. Дефицит ГР необходимо подтвердить пробой с инсулиновой гипогликемией. Весьма ценным исследованием в диагностике дефицита ГР является определение уровня ИРФ-1.

Дифференциальная диагностика

У взрослых гипоталамо-гипофизарную недостаточность необходимо дифференцировать с целым рядом заболеваний, приводящим к похудению (злокачественные опухоли, туберкулез, энтероколиты, спру и спруподобные синдромы, порфириновая болезнь и др.), в том числе от нервной анорексии. Сочетание недостаточности нескольких эндокринных желез встречается в рамках аутоиммунных полигландулярных синдромов.

Идиопатический гипофизарный нанизм дифференцируют от других форм низкорослости: при врожденном гипотиреозе, раннем половом созревании, врожденной дисфункции коры надпочечников, сахарном диабете (синдром Мориака, Нобекур), на фоне тяжелых соматических заболеваний, при генетических остеоартропатиях, а также с так называемой семейной низкорослостью (конституциональная задержка роста). В последнем случае, как правило, удается выявить аналогичные случаи низкорослости у одного из родителей.

Гипофизарный нанизм необходимо дифференцировать от ряда редких генетических синдромов, таких как прогерия (синдром Гетчинсона-Гилфорда), синдром Ларона (периферическая нечувствительность к ГР в результате дефекта гена его рецептора), синдром Рассела-Сильвера (внутриутробная задержка роста с асимметрией туловища), синдром Секкеля (птицеголовые карлики), синдром Прадера-Вилли (задержка роста с рождения, ожирение, крипторхизм, гипоспадия, олигофрения), синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бидля (низкорослость, пигментная дегенерации сетчатки, атрофии дисков зрительных нервов, гипогонадизм, задержка умственного развития), ахондроплазия (задержка роста за счет диспропорционального укорочения конечностей).

Лечение

1. При возможности устранение причины заболевания (удаление опухоли гипофиза или гипоталамуса).

2. Заместительную гормонотерапию начинают с компенсации вторичного гипокортицизма препаратами кортикостероидов. Назначение тиреоидных гормонов до компенсации гипокортицизма может привести к развитию острой надпочечниковой недостаточности. Недостаточность половых желез компенсируется с помощью эстрогенов, прогестинов и препаратов тестостерона. Гипотиреоз компенсируется препаратами левотироксина.

3. В основе патогенетической терапии гипофизарного нанизма лежит заместительная терапия препаратами генно-инженерного человеческого ГР (0,07-0,1 ЕД/кг массы тела ежедневно подкожно в 20.00-22.00 часа). Для лечения дефицита ГР у взрослых рекомендуемые дозы препарата составляют 0,125-0,25 ЕД/кг).

4. Лечение при гипопитуитарной коме аналогично таковому при острой надпочечниковой недостаточности.

Прогноз

Определяется конкретным заболеванием, при котором развился гипопитуитаризм. При крупных аденомах гипофиза, по поводу которых предпринималось оперативное вмешательство, а также при инфильтративных заболеваниях процесс обычно необратим. При гипофизарном нанизме вовремя начатая заместительная терапия ГР позволяет достичь пациенту приемлемого для социальной адаптации роста.

1. Этиологическими факторами болезни Иценко-Кушинга могут быть:

а) черепно-мозговая, психическая травма

б) инфекционные болезни, нейроинфекция, интоксикации

в) опухоли гипофиза

г) гормональгая перестройка в период беременности, родов, климакса

д) все верно

Правильный ответ: д

2. Этиологическими факторами развития глюкостеромы (синдрома Иценко-Кушинга) могут являться все перечисленные факторы, кроме:

а) генетической предрасположенности

б) дефекта иммунитета

в) влияния канцерогенных факторов

г) влияния радиации

д) нейроинфекции

Правильный ответ: д

3. В патогенезе развития основных симптомов болезни Иценко-Кушинга главную роль играет:

а) пролактин

б) альдостерон

в) кортизол

г) дегидроэпиандростерон

д) эстрадиол

Правильный ответ: в

4. В генезе артериальной гипертензии при болезни Иценко-Кушинга важную роль играет:

а) активация симпато-адреналовой системы

б) развитие вторичного альдостеронизма

в) задержка в организме натрия

г) нарушение обмена кальция

д) повышенное выделение с мочой калия

Правильный ответ: в

5. Основным звеном патогенеза болезни Иценко-Кушинга является:

а) развитие макроаденом гипофиза с повышением секреции АКТГ

б) катаболическое действие кортикостероидов

в) снижение уровня АКТГ в связи с нарушением секреции кортиколиберина

г) развитие выраженных электролитных нарушений

д) понижение чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к кортикостероидам

Правильный ответ: д

6. Главная причина артериальной гипертензии при болезни Иценко-Кушинга:

а) активация симпатоадреналовой системы

б) развитие вторичного гиперальдостеронизма

в) задержка в организме натрия

г) нарушение обмена кальция

д) повышенное выделение с мочой калия

Правильный ответ: в

7. Чем первично обусловлено развитие остеопороза при болезни Иценко-Кушинга?

а) нарушением белковой матрицы кости

б) нарушением всасывания кальция в желудочно-кишечном тракте

в) снижением адсорбции кальция в костной ткани и повышением его экскреции с мочей

г) повышением продукции минералкортикоидов наряду с глюкокорти-коидами

д) всем перечисленным

Правильный ответ: д

9. У больного выраженное повышение массы тела, изменение внешнего вида, полосы растяжения на теле , головные боли. Диспластическое ожирение, лунообразное лицо, матронизм, широкие полосы растяжения на груди. АД 190/100 мм. Сахар крови 11,0 ммоль/л. Рентгенологически - диффузный остеопороз. Ваш диагноз?

а) гипоталамический синдром

б) гипертоническая болезнь

в) болезнь Иценко-Кушинга

г) алиментарное ожирение

Правильный ответ: в

10. При болезни Иценко-Кушинга происходит повышение секреции следующих гормонов:

а) ТТГ

б) катехоламинов

в) альдостерона

г) кортизола

Правильный ответ: г