

**Міністерство охорони здоров'я України  
Харківський національний медичний університет**

Кафедра Внутрішньої медицини №3  
Факультет VI по підготовці іноземних студентів

**ЗАТВЕРДЖЕНО**

на засіданні кафедри внутрішньої медицини №3  
«29» серпня 2016 р. протокол № 13  
Зав. кафедри д.мед.н., професор Л.В. Журавльова

**МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА  
для студентів  
ТЕМА 17**

з дисципліни «Внутрішня медицина (в тому числі з ендокринологією)  
студенти 4 курсу I, II, III медичних факультетів, V та VI факультетів по підготовці  
іноземних студентів

**Захворювання гіпоталамо-гіпофізарної системи.  
Ожиріння. Захворювання статевих залоз.  
Алгоритми діагностики та лікування:  
1.соматотропної недостатності;  
2.хвороби Іценко-Кушінга;  
3.акромегалії;  
4.гіпепролактинемії;  
5.нецукрового діабету;  
6.гіпопітуїтаризму;  
7.ожиріння;  
8.захворювання статевих залоз.**

Харків 2016

**Учебні цілі заняття №17:**

1. Навчити методиці визначення етіологічних та патогенетичних факторів захворювань гіпоталамо-гіпофізарної системи (ГГС) та статевих залоз (СЗ).
2. Відпрацювати методику дослідження вторинних статевих ознак.
3. Ознайомити студентів з класифікаціями захворювань ГГС, СЗ.
4. Визначення варіантів клінічної картини захворювань ГГС, СЗ.
5. Ознайомлення з атипovими клінічними варіантами захворювань ГГС, СЗ.
6. Ознайомлення студентів з можливими ускладненнями захворювань ГГС, СЗ.
7. Відпрацювання методології визначення основних діагностичних критеріїв захворювань ГГС, СЗ.
8. Складання плану обстеження хворих на захворювання ГГС, СЗ.
9. Аналіз результатів лабораторних та інструментальних досліджень, що застосовуються для діагностики захворювань ГГС, СЗ.
10. Тактика проведення диференціальної діагностики захворювань ГГС, СЗ.
11. Технологія обґрунтування та формулювання діагнозу захворювань ГГС, СЗ.
12. Складання плану лікування хворих на захворювання ГГС, СЗ.
13. Деонтологічні та психологічні особливості curaції хворих на захворювання ГГС, СЗ.

**Що повинен знати студент?**

1. Визначення поняття захворювань ГГС, СЗ.
2. Епідеміологія захворювань ГГС, СЗ.
3. Фактори ризику захворювань ГГС, СЗ.
4. Механізм гормональних та метаболічних порушень при захворюваннях ГГС, СЗ.
5. Етіологія та патогенез захворювань ГГС, СЗ.
6. Класифікації захворювань ГГС, СЗ.
7. Клінічна картина захворювань ГГС, СЗ.
8. Типова клінічна картина захворювань ГГС, СЗ.
9. Поліорганні ускладнення захворювань ГГС, СЗ.
10. Діагностичні критерії захворювань ГГС, СЗ.
11. Вибір методу лікування захворювань ГГС, СЗ.

**Що повинен вміти студент?**

1. Визначити фактори ризику захворювань ГГС, СЗ.
2. Діагностувати захворювання ГГС, СЗ.
3. Здійснювати пальпаторне дослідження статевих органів.
4. Визначити ступінь розвитку вторинних статевих ознак.
5. Визначити характер поліорганних ускладнень захворювань ГГС, СЗ.
6. Аналізувати результати гормональних досліджень та функціональних проб.
7. Оцінювати результати ультразвукового та рентгенологічного дослідження статевих органів та ГГС.
8. Проводити диференційну діагностику захворювань ГГС, СЗ.
9. Складання довгострокового плану лікування захворювань ГГС, СЗ та їх ускладнень, технологія залучення пацієнта до співучасті у лікувальному процесі.
10. Взаємодія із суміжними спеціалістами (хірургом, гінекологом, андрологом) на етапі встановлення повного діагнозу, вибору методу і тактики лікування та тривалого спостереження

**Зміст теми:**

**1. Гіпопітуїтаризм з переважною соматотропною недостатністю (гіпофізарний нанізм). Класифікація. Етіологія і патогенез. Клініка. Діагностика і диференційна діагностика. Лікування.**

Нанізм (наносомія, мікросомія, карликовість, затримка росту) – нейроендокринне захворювання, обумовлене порушенням секреції СТГ або його дії на периферичні тканини, що характеризується затримкою росту і фізичного розвитку.

Нанізм являється групою гетерогенних станів, що відрізняються один від одного по етіологічних чинниках, по патогенезу, по клінічних проявах і чутливості до терапії. Частота нанізму невелика – 1 на 10 000 населення, особи чоловічої статі хворіють в 2 рази частіше.

**Етіологія і патогенез**

Причини, що призводять до порушення секреції СТГ і затримки росту, різноманітні. У більшості хворих не вдається виявити безпосередню причину порушення секреції гормону росту. В окремих випадках етіологічними чинниками спорадичного або набутого нанізму являються органічні ураження гіпоталамо-гіпофізарної області (травми, крововиливи, менінгіти, гліоми, краніофарингіоми, менінгіоми, ангіоми, судинні аневризми, туберкульоз, сифіліс та ін.). У розвитку недостатності СТГ нерідко вирішальну роль відіграють ті або інші травматичні чинники: родова або операційна травма голови (пологи тазовим передлежанням, невідповідність розмірів голівки плоду і родових шляхів, багатоплідна вагітність, крупний плід і т.д.). У значної частини пацієнтів захворювання є генетично обумовленим.

Хворі з порушеннями росту, обумовленими недостатністю СТГ, можуть бути розділені на 3 великих групи: первинна недостатність гормону росту; дефектність рецепторів до СТГ; недостатність утворення або дії ІФР-1.

**Природжена (генетична) недостатність СТГ****А. Недостатність секреції СТГ*****1. Ідіопатична, або спорадична форма:***

Ідіопатична, або спорадична форма недостатності СТГ – форма захворювання, що найбільш часто зустрічається в клініці (60-70% всіх випадків затримки росту). Вона може бути наслідком ізольованої недостатності секреції СТГ або поєднуватися з недостатністю інших гормонів передньої частки гіпофіза.

***1.1. Гіпофізарна недостатність СТГ:***

- а) ізольована недостатність СТГ;
- б) недостатність СТГ у поєднанні з недостатністю інших гормонів;
- в) синдром розриву ніжки гіпофіза;

Впровадження в клінічну практику комп'ютерної томографії і ядерно-магнітного резонансу (ЯМР-томографія) дозволило виявити особливу форму ідіопатичної недостатності СТГ, спричинену розривом (переривом) ніжки гіпофіза і порушенням фізіологічного зв'язку передньої частки гіпофіза з гіпоталамусом, що виявляється порушенням функції аденогіпофіза.

***1.2. Гіпоталамічна ізольована недостатність соматоліберина.***

Ізольована недостатність секреції соматоліберина внаслідок зменшення кількості пептидергічних клітин, що секретують соматоліберин або недостатності функції нейротрансмітерної системи, що здійснює регуляцію секреції і вивільнення СТГ в портальну систему гіпофіза. Дефіцит соматоліберина викликає недостатність секреції СТГ і недостатній синтез в печінці ІФР.

***1.3. Психосоціальний нанізм (емоційний деприваційний синдром).***

Психосоціальний або деприваційний нанізм спричинений несприятливими емоціональними і соціальними умовами розвитку дитини, грубими відхиленнями від фізіологічних норм харчування (малобілкова дієта, полівітамінна недостатність).

Несприятливі умови розвитку, недостатність харчування призводять до транзиторного або функціонального гіпопітуїтаризму із зниженням секреції СТГ.

Психосоціальний нанізм характеризується вираженою затримкою росту і ознаками дефіциту білків і вітамінів - великий живіт, суха нееластична шкіра, затримка статевого розвитку, неадекватна харчова і соціальна поведінка. При нормалізації дієти і соціальних умов розвитку стан гіпоталамо-гіпофізарної системи поліпшується, секреція гормону росту швидко відновлюється до норми.

Виділяють деприваційний синдром 1-го типу (у патогенезі більше значення має порушення харчування) і деприваційний синдром 2-го типу (у патогенезі домінує психосоціальний компонент).

## **2. Спадкова, або сімейна форма:**

### **2.1. Ізольована недостатність СТГ 1А типу.**

Характерна повна пренатальна і постнатальна недостатність ендогенної секреції СТГ і при введенні екзогенного СТГ (спроба лікування) утворюються антитіла до гормону, які блокують його анаболічний і ростовий ефект.

Форма успадкування - аутосомно-рецесивна, хворі з ізольованою недостатністю СТГ (тип 1А) являються в більшості своїй гомозиготами за даною ознакою. Генетичний дефект - делеція гена СТГ-1 (GH-1) або дефект гена GH-1 («рамкові» мутації).

Даний варіант нанізму відрізняється низьким (не піддається визначенню) рівнем гормону росту в сироватці крові і високим вмістом антитіл до СТГ при лікуванні хворих гормоном росту.

### **2.2. Ізольована недостатність СТГ 1Б типу**

Вміст гормону росту в сироватці крові знижений, але не відсутній повністю, як при 1А типі, не спостерігається утворення антитіл до екзогенного СТГ – терапія гормоном росту дає хорошу клінічну відповідь.

Тип успадкування – аутосомно-рецесивний, хворі є гомозиготами за даною ознакою. Генетичний дефект - сплайсингова мутація G із втратою амінокислотних залишків з 103 по 126.

### **2.3. Ізольована недостатність СТГ 2-го типу.**

Тип успадкування - аутосомно-домінантний. Хворі є гетерозиготами за даною ознакою, мають одного з батьків, хворого на дане захворювання. Ступінь вираженості затримки росту у дітей і батьків різний. Генетичний дефект - сплайсингові мутації з втратою амінокислотних залишків з 32 до 71 в молекулі СТГ.

Характерний низький вміст СТГ в сироватці крові, рівень гормону підвищується у відповідь на стимуляцію. Хворі добре відповідають на лікування гормоном росту, у них відсутнє утворення антитіл на екзогенний СТГ.

### **2.4. Ізольована недостатність СТГ 3-го типу**

Тип успадкування – частіше доміантний, або аутосомно-рецесивний, або зчеплений з X-хромосою. Генетичний дефект - множинні локули делеції на гені СТГ. Захворювання поєднується з гіпоамаглобулінемією (іноді з агамаглобулінемією).

### **2.5. Сімейна пангіпопітуїтарна форма недостатності СТГ.**

Пангіпопітуїтарна форма характеризується недостатністю і СТГ, і ТТГ, ФСГ, ЛГ і АКТГ. Характерним є поєднання низькорослості з різними по вираженості проявами гіпотирозу (аж до кретинізму), порушенням секреції пролактину у відповідь на стимуляцію тироліберином.

Тип успадкування може бути як аутосомно-рецесивним, так і X-зчепленим. Генетичний дефект – мутації і делеція гена Pit-1, який активує ген СТГ, ТТГ і пролактину.

## **3. Сімейний синдром високого вмісту СТГ-зв'язуючого білка в сироватці крові.**

Типовий дуже високий рівень СТГ-зв'язуючого білка в сироватці крові – СТГ-зв'язуюча активність сироватки в 30-110 разів більша, ніж у здорових осіб. СТГ-зв'язуючий білок сироватки крові знижує швидкість метаболічного кліренсу і деградації

СТГ. Комплекс гормону росту із СТГ-зв'язуючим білком є біологічно неактивною формою депонування СТГ. Характерна часткова резистентність до гормону росту.

#### **4. Дефект рецепторів до гормону росту – синдром Ларона**

Описаний З. Лароном в 1966 р. Тип успадкування - аутосомно-рецесивний. Причиною захворювання є недостатність (або відсутність) рецепторів до СТГ в печінці і інших периферичних тканинах при одночасному зниженні рівня (або повній відсутності) СТГ-зв'язуючого білка в сироватці крові. Високоафінний СТГ-зв'язуючий білок сироватки крові ідентичний по амінокислотному складу позаклітинному домену мембранного рецептора до СТГ. Синтез СТГ-зв'язуючого білка і рецептора СТГ кодується одним геном.

Захворювання характеризується низьким вмістом ІФР-1 і компенсаторно підвищеним рівнем імунореактивного СТГ в сироватці крові. Типова резистентність до екзогенного гормону росту, що вводиться з метою лікування. Рівень інсуліноподібних факторів росту в сироватці крові не збільшується у відповідь на введення екзогенного СТГ, лікування СТГ не ефективне. Проте позитивний клінічний ефект (збільшення швидкості росту) у цих хворих спостерігається при лікуванні їх ІФР-1. Терапія ІФР-1 разом з прискоренням росту призводить до зменшення рівня гормону росту в сироватці крові, що свідчить про наявність збереженого зворотного зв'язку в регуляції секреції СТГ.

#### **5. Недостатність ІФР-1**

##### **5.1. Майже абсолютна відсутність ІФР-1 при нормальному рівні ІФР-2**

У певній кількості випадків причиною низькорослості може бути недостатність утворення ІФР-1 при нормальному рівні ІФР-2, який має невисоку біологічну активність.

##### **5.2. Карликовість африканських пігмеїв.**

Вміст СТГ в сироватці крові у пігмеїв у межах норми, але рівень ІФР-1 значно знижений. Особливо змінюється співвідношення СТГ/ІФР-1 в пубертатний період, коли у здорових людей спостерігається різке підвищення рівня ІФР-1 в сироватці крові, що і забезпечує фізіологічний «стрибок росту» пубертатного періоду. Генетичний дефект пов'язаний з порушенням гена, що відповідає за синтез ІФР-1.

##### **5.3. Відсутність рецепторів до ІФР-1.**

##### **5.4. Пострецепторний дефект дії ІФР-1.**

Причиною низькорослості може бути недостатність або відсутність рецепторів до ІФР-1 або дефект на пострецепторному рівні. Зниження або відсутність зв'язування ізотопних форм ІФР-1 в різних тканинах свідчить про патологію рецепторів. Про наявність пострецепторного дефекту у дії ІФР-1 свідчить нормальне зв'язування ІФР-1 фібробластами при зниженні або відсутності поглинання амінокислот цими тканинами.

**Б. Вроджені дефекти розвитку гіпофіза:** аненцефалія, відсутність передньої частки гіпофіза, ектопія передньої частки гіпофіза, гіпоплазія зорових нервів, заяча губа або вовча паща.

#### **Набута недостатність СТГ**

1. Пухлини: краніофарингіома, гермінома, гамартрома, гліома, саркома аденогіпофіза (фібрোসаркома, остеосаркома).

2. Травми: пологи в лицьовому або сідничному передлежанні, внутрішньочерепні крововиливи або тромбози, асфіксія, черепно-мозкові травми, стан після хірургічного втручання на гіпофізі або основі черепа.

3. Судинна патологія: аневризми внутрішньої сонної артерії і судин гіпофіза, ангиоми, інфаркт гіпофіза.

4. Інфільтративні захворювання: гістіоцитоз, туберкульоз, сифіліс, аутоімунний гіпофізит, саркоїдоз.

5. Радіо- або хіміотерапія з приводу лейкемії, ретинобластоми, інших пухлин голови та шиї.

6. Супраселлярні арахноїдальні кісти, синдром “порожнього” турецького сідла.

#### **Клінічна картина**

### **1. Маніфестація нанізму**

При народженні вага і зріст хворих із недостатністю СТГ не відрізняються від здорових дітей. У анамнезі багатьох хворих мають місце відхилення в неонатальному періоді: триваліша жовтяниця новонароджених, гіпоглікемія.

Перші ознаки захворювання з'являються у дітей у віці 2-3 років, коли вони починають відставати в рості від своїх однолітків. Швидкість росту у хворих із недостатністю СТГ також різко знижена і не перевищує 3-4 см в рік (у нормі 7-8 см в рік).

### **2. Затримка росту**

Карликовим вважається зріст у чоловіків нижче 130 см та у жінок менше 120 см. Критерієм нанізму є зменшення зросту дитини на 3 і більше стандартних відхилень від середнього зросту в популяції для даного хронологічного віку.

### **3. Затримка фізичного розвитку**

Характерна невідповідність між кістковим (рентгенологічним) і паспортним віком, затримка диференціювання і окостеніння скелета. Риси обличчя дрібні, ювенільні - випуклий лоб, "западаюче" перенісся. Кістки тонкі, їх кортикальний шар стоншений, нерідко спостерігаються структурна перебудова кісток, дегенеративні зміни хрящів, суглобів, субхондральних відділів епіфізів кісток. Порушується розвиток і зміна зубів – молочні зуби можуть зберігатися до 15-річного віку.

**Пропорції тіла** хворого нормальні, але типові для дітей - **ювенільні**.

**Шкіра хворих ніжна**, тонка, ювенільна. У нелікованих хворих рано з'являється старообразність і зморшкуватість шкіри (геродерма) внаслідок недостатньої анаболічної дії соматотропіна і повільної зміни клітинних генерацій. Іноді шкіра бліда, суха внаслідок відносного гіпотирозу, обумовленого порушенням конверсії в периферичних тканинах трийодтироніна з тироксина з утворенням неактивного реверсивного T<sub>3</sub>.

**Волосся тонке**, вії довгі, ювенільні.

Підшкірно-жировий шар розвинений недостатньо. Надлишок маси тіла більш характерний для синдрому Ларона.

**Розвиток м'язової системи слабкий**, не відповідає паспортному віку. Гіпотрофія м'язів обумовлена дефіцитом природних анаболіків – СТГ, андрогенів.

Голос високий, дитячий – зберігається ювенільна структура голосових зв'язок.

### **4. Дисфункція внутрішніх органів**

Внутрішні органи малих розмірів (**спланхномікрія**), але пропорційні зросту хворих. Специфічних для нанізму функціональних змін внутрішніх органів не описано.

Характерна схильність до **артеріальної гіпотонії** із зниженням як діастолічного, так і систолічного тиску. Особливо виражена гіпотонія при супутній недостатності наднирників.

Тони серця приглушені, вислуховуються функціональні шуми у зв'язку з трофічними змінами міокарду і вегетативними порушеннями. На ЕКГ – низький вольтаж зубців, особливо за наявності гіпотирозу, іноді зустрічається синусова брадикардія.

Розумовий розвиток хворих із недостатністю секреції СТГ частіше нормальний, нерідко це люди з хорошою пам'яттю і розвиненим інтелектом. Можливі реактивні астеничні, неврастенічні реакції, психіка хворих дуже вразлива. При затримці статевого розвитку відзначається ювенільність психіки, емоційний інфантилізм. У хворих із задовільним статевим розвитком психоемоційний розвиток адекватний. За наявності супутнього гіпотирозу та у хворих із синдромом Ларона спостерігається і затримка розумового розвитку.

Ознаки органічного ураження нервової системи (звуження полів зору, застійні явища на очному дні, симптоми внутрішньочерепної гіпертензії) виявляються за наявності пухлини або ураження гіпоталамо-гіпофізарної системи іншого генезу.

### **5. Інфантилізм**

У більшості хворих спостерігається затримка статевого розвитку – інфантилізм. Зовнішні і внутрішні статеві органи недорозвинені. Вторинні статеві ознаки розвинені недостатньо. У хлопчиків, як правило, мікропеніс, іноді виявляється крипторхізм. У хворих жіночої статі відсутні менструації, недостатньо розвинені придатки, матка, молочні залози. Хворі з дефіцитом секреції СТГ частіше безплідні.

При достатньо високому індивідуальному рівні залишкової секреції СТГ з'являються деякі ознаки статевого дозрівання, при цьому спостерігаються і ознаки дозрівання кісткової тканини, характерні для пубертата (закриття зон епіфізарного росту).

#### **Діагностика**

**Визначення базального (початкового) рівня СТГ в сироватці крові.** У більшості хворих, що страждають на затримку росту, спричинену недостатністю секреції СТГ, спостерігається статистично достовірне зниження концентрації СТГ до  $1,34 \pm 0,29$  нг/мл при нормі  $3,82 \pm 0,2$  нг/мл.

**Проведення проб, спрямованих на стимуляцію секреції СТГ,** суттєво підвищують достовірність діагнозу. Багато фізіологічних факторів (сон, фізичне навантаження, білкове харчування) і фармакологічних впливів (інсулін, клонідин, L-дофа та ін.) стимулюють вивільнення СТГ з гіпофіза. При проведенні проб із стимуляцією вміст СТГ оцінюється в крові, узятій безпосередньо перед введенням стимулятора і протягом 3 годин через кожні півгодини (0; 30; 60; 90; 120; 150 хвилин).

**Проба з інсуліном.** Інсулін вводять внутрішньовенно з розрахунку  $0,075-0,1$  ОД на 1 кг маси тіла. При адекватній гіпоглікемії (нижче  $2,2$  ммоль/л), яка клінічно виявляється пітливістю, у здорових дітей спостерігається підвищення рівня СТГ вище  $35-40$  нг/мл. У хворих з недостатністю секреції гормону росту концентрація СТГ не підіймається вище  $5$  нг/мл. Пік викиду СТГ відбувається на 60-й хвилині проби.

Проба небезпечна: багато хворих, що страждають на недостатність секреції СТГ, мають схильність до спонтанних гіпоглікемій і підвищену чутливість до інсуліну - у них при введенні вказаних доз інсуліну може розвинути глибока гіпоглікемія. В цьому випадку необхідно вводити внутрішньовенно глюкозу і гідрокортизон до усунення гіпоглікемії.

**Проба з клонідином (клофеліном).** Клонідин відноситься до  $\alpha$ -адренергічних агоністів і є одним з найсильніших стимуляторів СТГ. При прийомі клонідина всередину ( $0,15$  мг/м<sup>2</sup>) пік викиду СТГ спостерігається на 90-120-й хвилині дослідження. Клонідин можна вводити внутрішньовенно ( $0,2$  мкг/кг), інфузія проводиться повільно протягом 10 хвилин. При цьому максимальне вивільнення СТГ спостерігається на 30-й хвилині. Побічні ефекти: сонливість і артеріальна гіпотензія.

**Проба з L-аргініном.** L-аргінін – амінокислота з найбільш сильним стимулюючим впливом на секрецію гормону росту. 10% розчин L-аргініну монохлориду вводять внутрішньовенно у вигляді інфузії протягом 30 хвилин (для дорослого - 30 г сухого порошку, для дитини або хворого нанізмом –  $0,5$  г на 1 кг маси тіла). Пік секреції СТГ спостерігається на 60-й хвилині. Побічні явища: помірна гіпоглікемія і почервоніння обличчя.

**Проба з L-дофа.** Дофамінергічний агоніст призначають всередину ( $10$  мг/кг). Пік секреції СТГ спостерігається на 60-120-й хвилині. Побічні дії: нудота, блювота, головний біль. Підвищення відповіді СТГ на прийом L-дофа спостерігається при попередньому прийомі обзидана (індерала) з розрахунку  $0,75$  мг на 1 кг маси, але не більше  $40$  мг.

**Проба з глюкагоном.** Глюкагон в дозі  $100$  мкг/м<sup>2</sup> (максимально для дітей  $0,5$  мг, для дорослих –  $1$  мг; для осіб з масою тіла понад  $90$  кг –  $1,5$  мг) вводиться підшкірно або внутрішньом'язовий. Пік секреції СТГ спостерігається на 120-180-й хвилині.

**Проба з соматоліберином.** Соматоліберин в дозі  $100$  мкг (для дітей з розрахунку  $1-1,5$  мкг/кг маси) вводять внутрішньовенно. Пік підвищення СТГ спостерігається на 30-60-й хвилині.

**Критерії оцінки проб із стимуляцією синтезу СТГ.**

Нормальна реакція: у практично здорових осіб рівень СТГ в сироватці крові при проведенні перерахованих проб підвищується вище 10 нг/мл, що виключає наявність недостатності секреції СТГ.

“Часткова” недостатність СТГ: підвищення концентрації гормону росту у відповідь на стимуляцію від 7 до 10 нг/мл.

“Тотальна” недостатність СТГ: підвищення концентрації гормону росту у відповідь на стимуляцію від 5 до 7 нг/мл.

Для діагностики недостатності секреції СТГ, як правило, застосовується не менше 2 приведених стимулюючих тестів. У 25% випадків при проведенні вказаних проб мають місце псевдопозитивні результати, чим і викликана необхідність проведення декількох стимулюючих секрецію СТГ проб. Крім того, у 10% практично здорових осіб при проведенні однієї з проб відсутнє адекватне підвищення вмісту гормону росту, що свідчить про зменшення резервів СТГ в гіпофізі.

**Визначення ритму секреції СТГ в період сну:** у 3-4-у стадію сну (звичайно через 90 хвилин після засипання) вміст гормону росту в сироватці крові значно підвищується, у хворих із недостатністю секреції СТГ підвищення відсутнє.

**Визначення секреції СТГ у відповідь на фізичне навантаження.** Після 10-15 хвилинного фізичного навантаження (велоергометр, підйом по сходах та інш.) у практично здорових осіб вміст гормону росту в сироватці крові достовірно підвищується через 20-40 хвилин у порівнянні з початковим рівнем.

**Визначення СТГ у ранішній порції сечі** дозволяє отримувати динамічні дані про секрецію гормону росту, метод застосовний для скринінгу недостатності секреції СТГ.

**Рівень ІФР-1 і ІФР-2 в сироватці крові** - інтегрований показник, найточніше характеризує секрецію СТГ в порівнянні з іншими показниками. Вміст ІФР-1 і його основного зв'язуючого білка (ІФР-1-зв'язуючий білок 3-го типу) відображає не тільки абсолютний рівень СТГ в крові, але і його біологічну активність. Визначення концентрації цих показників особливо цінне при таких порушеннях, як синдром Ларона або стани, при яких секретується біологічно неактивний СТГ. ІФР-1-зв'язуючий білок є СТГ-залежним.

**Пробу з введенням СТГ протягом 5 днів** проводять для диференціальної діагностики синдрому Ларона. При синдромі Ларона рівень ІФР-1 і ІФР-1-зв'язуючого білка 3-го типу не підвищується після пробної терапії СТГ, тоді як при інших видах недостатності СТГ спостерігається достовірне підвищення вказаних показників.

**Вміст вазопресина** у здорових людей (на вільному водному режимі) при радіоімунологічному визначенні складає 0,6-4,3 нг/л, при біологічному тестуванні - 0,6-4 мМОд/л. Позбавлення води протягом 12 годин у здорових людей викликає підвищення концентрації вазопресину до 7,2 мМОд/л; екскреція вазопресину у здорових із нормальним споживанням рідини складає 160-1075 мкМОд/г.

**Рентгенологічне дослідження черепа** і прицільні знімки турецького сідла дозволяють візуалізувати форму і розміри турецького сідла, яке часто має зменшені розміри. При краніофарингіомі виявляється остеопороз і стоншення стінок турецького сідла, розширення його входу, супраселлярні або інтраселлярні вогнища відкладення вапняку. Гідроцефалія супроводжується наявністю пальцеподібних заглиблень і розходженням черепних швів.

**Комп'ютерна і ЯМР-томографія** дозволяє діагностувати гіпоплазію, аплазію і ектопію гіпофіза, синдром “порожнього” турецького сідла, ураження гіпоталамо-гіпофізарної області при системних захворюваннях (гістиоцитоз, ксантоматоз) та інші об'ємні процеси в черепі.

### **Диференціальна діагностика**

Недостатність секреції СТГ слід диференціювати від затримки і порушень росту, викликаних різними причинами:



- 1) сімейний низький зріст;
- 2) конституціонально уповільнений ріст із затримкою статевого розвитку або без неї;
- 3) хромосомні хвороби (синдром трисомії, агенезія і дисгенезія гонад, синдром Шерешевського-Тернера та інш.);
- 4) порушення формування кісток (ахондроплазія; гіпохондроплазія; синдром множинної епіфізарної дисплазії; захворювання хребта; псевдогіпопаратироз і псевдопсевдогіпопаратироз);
- 5) примордіальний нанізм;
- 6) ендокринні порушення (первинний гіпотироз, вроджена гіперплазія кори наднирників, синдром Моріака – важкий інсулінодефіцитний діабет дитячого віку, що погано компенсується, синдром Іценко-Кушинга дитячого віку, пухлини кори наднирників, медикаментозний гіперкортицизм, захворювання, що характеризуються надмірним утворенням естрогену або андрогенів і раннім закриттям зон росту).

Затримка росту спостерігається при захворюваннях печінки: зменшується кількість клітин, що секретують ІФР-1 та ІФР-2; рівень їх в сироватці крові знижений, а СТГ-підвищений. Затримка росту можлива і при тяжких захворюваннях нирок (азотемія блокує механізм синтезу ІФР-1 в печінці).

### Лікування

Патогенетичною є *терапія гормоном росту людини*. При затримці росту, спричиненою недостатністю секреції СТГ, терапія спрямована на збільшення зросту хворих. Терапія СТГ повинна бути довічною – після завершення індукції росту замісна терапія препаратами гормону росту запобігає швидкому старінню пацієнта.

На даний час використовується тільки гормон росту людини, отриманий методом рекомбінантної (генноінженерної) технології. Для полегшення точного дозування і безболісного введення СТГ, у тому числі й самим хворим, розроблені ін'єкційні шприц-ручки, подібні до шприців-ручок для введення інсуліну. Препарати гормону росту виробляються небагатьма провідними фармацевтичними фірмами світу: *нордитропін* (Данія); *генотропін* (Швеція); *хуматрон* (США); *сайзен* (Швейцарія). Вартість 1 мг препарату складає 40-50\$ і щорічні витрати на лікування одного хворого складають 20 000-35 000 \$.

СТГ звичайно призначається в дозі 0,05 мг/кг маси тіла (або 0,1 ОД/кг) 3 рази на тиждень у вигляді підшкірних або внутрішньом'язових ін'єкцій. Переважним є підшкірне введення препарату – безболісне, просте у технічному відношенні і досить ефективне. Максимально можлива індукована швидкість росту - 8-12 см на рік. Через 1-1,5 роки від початку лікування швидкість росту знижується до 6-7 см на рік.

Останнім часом застосовують інтенсивнішу терапію: призначають СТГ по 0,05 мг/кг щодня. Прискорення темпів росту при цьому не супроводжується збільшенням побічних ефектів. В період пубертата дозу СТГ необхідно збільшувати в 1,5-2 рази.

Побічні явища терапії: СТГ може спричинити виникнення різних пухлин.

*Анаболічні стероїди* широко застосовувалися в 60-80-і роки для лікування хворих із недостатністю СТГ. Лікувальні дози анаболічних стероїдів у деяких хворих підвищували концентрацію СТГ в сироватці крові, але їх ростостимулююча дія була незначною. Крім того, анаболічні стероїди мають андрогенний ефект, у дівчаток спричиняють розвиток вірилізації.

*Синтетичний соматоліберин* у вигляді підшкірних ін'єкцій або постійної пульсуючої терапії використовується для лікування затримки росту, викликаній недостатністю секреції соматоліберина. Вартість соматоліберина значно вища, ніж препаратів СТГ.

**Генно-інженерний ІФР-1** показаний для лікування затримки росту хворих, що страждають на синдром Ларіона. Вперше використовував даний метод лікування з позитивним клінічним ефектом Z. Laron в 1992 р.

**Гексарелін** є аналогом СТГ-вивільняючого пептиду-6, який здатний селективно симулювати секрецію гормону росту. Гексарелін стійкий до ферментів і окислювальної деградації, що збільшує його біодоступність і дозволяє вводити внутрішньовенно, підшкірно, інтраназально і перорально. При внутрішньовенному введенні здатність гексареліна до стимуляції СТГ у 2 рази вище у порівнянні з соматоліберином.

Зниження і недостатність секреції гонадотропінів вимагає відповідної замісної терапії. Статеві стероїди мають найбільший вплив на ініціацію прискорення пубертатного росту в порівнянні із СТГ або ІФР-1. Збільшення вмісту естрадіола в плазмі у дівчаток прискорює швидкість росту в пубертатному періоді. Дівчаткам із затримкою росту при кістковому віці 11-12 років призначають енітил-естрадіол в добовій дозі 0,1 мкг/кг всередину.

Зростання хлопчиків із конституціональною затримкою в пубертатному періоді залежить від об'єму тестикул і рівня тестостерона в плазмі крові більшою мірою, чим від рівня СТГ, ІФР-1 або білка-3, що зв'язує ІФР-1. Рівень тестостерона в плазмі крові, необхідний для прискорення росту, повинен бути вище 3,5 нмоль/л. В період пубертата у хлопчиків найвища швидкість росту спостерігається при індексі об'єму тестикул  $9,6 \pm 0,3 \text{ см}^2$  і рівні тестостерона в плазмі  $6,6 \pm 0,7 \text{ нмоль/л}$ .

Хлопчикам при кістковому віці 11-12 років призначають тестостерон внутрішньом'язово з розрахунку 50-100 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла на місяць. Хлопчикам із гіпопітуїтаризмом, у яких виявляється мікропеніс, призначають тестостерон енантат по 50 мг внутрішньом'язово раз на місяць. Якщо протягом місяця розміри статевого члена не нормалізуються, аналогічну дозу тестостерона призначають ще 2-3 рази.

Крім призначення статевих стероїдів, доцільне призначення *гонадотропінів*. Хлопчикам призначають хоріонічний гонадотропін в дозі 1000-1500 ОД 2-3 рази на тиждень протягом 3 міс із подальшою перервою на 8-9 міс. При цьому відбувається стимуляція інтерстиціальних ендокриноцитів (гланулоцитів яєчка, клітин Лейдіга) і збільшення секреції андрогенів.

При неповному ефекті від застосування хоріонічного гонадотропіна призначають **замісну терапію екзогенними андрогенами**: метилтестостерон в дозі 5 мг на день сублінгвально або препаратів тестостерона внутрішньом'язово 25 мг кожні 15 днів, які не зменшують фінальний зріст.

Дівчаткам у віці старше 16 років *лікування естрогеном* і препаратами гестагенної дії починають циклами. Протягом перших 16-20 днів кожного місяця застосовують естроген (мікрофоллін по 20 мкг на день або етінілестрадіол по 0,05-0,1 мг 2 рази на день), а в другій фазі циклу – гестагенні препарати (прогестерон по 5-10 мг на день внутрішньом'язово або прегнін по 10-30 мг під язик 3 рази на день).

При лікуванні СТГ слід уникати застосування глюкокортикоїдів, оскільки вони повністю блокують ростову дію СТГ. Тільки при вираженій гіпоглікемії і гіпотонії, інших ознаках вираженої недостатності кори наднирників можна призначати невеликі дози кортикостероїдів.

Обов'язковою є комплексна загальнозміцнююча терапія: повноцінне харчування з нормальним вмістом білків тваринного походження, овочів, фруктів. Показані вітаміни, препарати кальцію і фосфору. Слід забезпечити хворим працю і навчання відповідно до їх фізичного розвитку, а також повноцінний відпочинок.

Необхідна психосоціальна корекція – допомога у виборі професії, соціальна адаптація.

## **2. Хвороба Іценко-Кушинга. Етіологія і патогенез. Класифікація. Клініка. Діагностика та диференційна діагностика. Лікування.**

Хвороба Іценко-Кушинга - нейроендокринне захворювання, обумовлене порушенням регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи: первинне ураження гіпоталамуса з надмірною продукцією кортиколіберина стимулює синтез передньою часткою гіпофіза кортикотропіна, що викликає вторинну гіперплазію і гіперфункцію кори наднирників, що клінічно виявляється синдромом гіперкортицизму.

Жінки захворюють частіше у 5-6 разів, вік маніфестації - 20-40 років, але захворювання зустрічається і у дітей, і людей старше 50 років.

Від хвороби Іценко-Кушинга слід відрізнити *синдром Іценко-Кушинга* - гіперкортицизм, обумовлений первинною пухлиною кори наднирників, що продукує глюкокортикостероїди (глюкокортикостероюю).

Етіологія захворювання не встановлена. У жінок хвороба Іценко-Кушинга частіше виникає після пологів. У анамнезі у хворих незалежно від статі зустрічаються травми голови, струс мозку, енцефаліти, арахноїдити та інші ураження центральної нервової системи. Більшість кортикотропін-секретуючих аденом локалізуються в передній частці гіпофіза (60%), інші - в задній і середній частках. Макroadеноми зустрічаються лише у 10% хворих, найбільш характерні мікроаденоми (90%). Іноді при хворобі Іценко-Кушинга пухлина при морфологічному дослідженні не визначається - тільки гіперплазія базофільних клітин гіпофіза.

Патогенетичною основою хвороби Іценко-Кушинга є зміна в механізмі контролю секреції кортикотропіна.

Порушується білковий обмін: внаслідок підвищення рівня кортизола *прискорюються процеси розпаду білків* на фоні зниження їх синтезу, прискорюються процеси дессиміляції.

*Порушення вуглеводного обміну* обумовлене відносною недостатністю інсуліну внаслідок підвищення рівня деяких контрінсулярних гормонів - кортизола, глюкагона, соматостатина.

*Порушення електролітного обміну* обумовлене підвищенням рівня кортизола і особливо мінералокортикоїда альдостерону: спостерігається затримка натрію в організмі, гіпернатріємія на фоні втрати калія і гіпокаліємії.

### **Клінічна картина**

#### **1. Ожиріння**

Спостерігається у 92% хворих. Відбувається перерозподіл підшкірно-жирової клітковини по диспластичному типу (навіть якщо вага хворого залишається незмінною) – жир накопичується у області обличчя (місяцеподібне обличчя), шиї, тулуба, живота. Нерідко утворюється жировий горбок у області верхніх грудних хребців. На кінцівках підшкірно-жирова тканина редукована.

#### **2. Артеріальна гіпертонія**

Ранній і стійкий симптом, виявляється у 90% хворих. Підвищується і діастолічний артеріальний тиск, і систолічний. Гіпертонія обумовлена підвищенням рівня реніна і гіпернатріємією. Накопичення натрію в судинній стінці призводить до підвищення її чутливості до ендогенних пресорних речовин. Гіпернатріємія сприяє гіперволемії. Артеріальна гіпертонія супроводжується змінами судин сітківки і нирок - гіпертонічної ангіопатії сітківки і нефросклерозом. Розвивається гіпертрофія лівого шлуночку міокарду.

#### **3. Електролітно-стероїдна кардіопатія**

Метаболічні і електролітні зрушення, переважання в серцевому м'язі процесів розпаду білка і гіпокаліємія сприяють швидкому розвитку недостатності кровообігу. Електролітно-стероїдна кардіопатія, що розвивається, веде до структурних уражень міокарду і зниження скорочувальної здатності серцевого м'яза. Кардіопатія виявляється тахікардією, аритміями. Швидко розвивається недостатність кровообігу – з'являється задишка, набряки, збільшення печінки.

#### **4. Стероїдна міопатія**

Спричинена порушенням білкового обміну, дистрофічними змінами м'язів, зменшенням їх маси і вираженими електролітними зрушеннями – зниженням концентрації внутрішньоклітинного калія (так звана стероїдна міопатія). Спостерігається виражена м'язова слабкість, можлива атрофія м'язів, особливо кінцівок.

#### **5. Зміна шкіри (стероїдна дерматопатія)**

**Атрофія шкіри** обумовлена порушенням синтезу білків і колагену. Шкіра стоншена, суха. Внаслідок просвічування капілярів через дерму спостерігається виражений «мармуровий» судинний малюнок на грудях, кінцівках, багряно-ціанотичний відтінок шкіри грудей, спини, обличчя. Часто акроціаноз.

**Стрії (смуги розтягування)** спостерігаються у 80% хворих, обумовлені швидким відкладенням жиру. Стрії широкі, червоно-фіолетові, локалізовані на грудях, животі, внутрішній поверхні плечей, стегон, у області грудних залоз. Стрії можуть досягати довжини 8-10 см і ширини 2-3 см (мал.4). Забарвлення стрій змінюється на різних фазах захворювання: при зворотному розвитку ознак хвороби вони стають білуватими.

**Гіперпигментація шкіри** у місцях тертя виявляється у 10% хворих. Симптом обумовлений підвищенням рівня меланотропного гормону.

**Гіпертрихоз, гірсутизм** обумовлені підвищенням синтезу андрогенів у наднирниках. У жінок розвивається облісіння по чоловічому типу. Часті гнійничкові висипання на обличчі, грудях, спині.

#### **6. Остеопороз**

Спостерігається у 80% хворих. Пізній симптом, вираженість остеопорозу залежить від тяжкості захворювання. Остеопороз виявляється осальгіями, спонтанними компресійними переломами грудних і поперекових хребців, ребер, грудини, кісток черепа.

При виникненні хвороби Іценко-Кушинга в дитячому віці спостерігається відставання у зрості, гальмування розвитку епіфізарних хрящів.

#### **7. Порушення кальцієвого обміну**

Знижується фіксація кальцію в кістковій тканині і абсорбція кальцію в шлунково-кишковому тракті. Збільшується виведення кальцію нирками, нерідко розвивається сечокам'яна хвороба, калькульозний пієлонефрит, нефрокальциноз, ХНН.

#### **8. Порушення вуглеводного обміну**

Порушення толерантності до вуглеводів виявляють у 50-90% хворих. Стероїдний діабет, спричинений надлишком глюкокортикоїдів, спостерігається у 10-20% хворих, відрізняється резистентністю до інсуліну, дуже рідкісним виявленням кетоацидозу і порівняно легко регулюється дієтою і призначенням бігуанідів.

#### **9. Інволюція лімфоїдної тканини**

Кортикостероїди пригнічують специфічний імунітет, що призводить до розвитку вторинного імунодефіциту і до утворення трофічних виразок, гнійничкових уражень шкіри, хронічного пієлонефриту. Високий ризик приєднання сепсису.

#### **10. Порушення статевої функції**

Порушення статевої функції має місце у 72% хворих. Статеві розлади – ранні та постійні симптоми захворювання, обумовлені зниженням гонадотропної функції гіпофіза і підвищенням секреції тестостерона наднирниками.

У жінок спостерігається порушення менструального циклу (**опсоменорея, аменорея**), пізні статеве дозрівання, вторинне безпліддя. Якщо вагітність виникає, характерний патологічний перебіг. Типове дрібнокистозне переродження яєчників – зменшення премордіальних фолікулів із виникненням кіст у кортикальному шарі та фіброз стромі. Можливі й інші прояви **вірилізації**: гіпертрихоз, ріст волосся на верхній губі, підборідді, грудях, спині, кінцівках, по білій лінії живота, атрофія молочних залоз, акне, фолікуліт, зрідка спостерігається збільшення клітора. Вираженість вірильного синдрому визначається мірою збільшення синтезу 17-КС.

У чоловіків знижується лібідо, розвивається імпотенція.

## **11. Психоемоційні порушення**

**Астенодінамичний синдром** наявний у 97% хворих, обумовлений підвищеним рівнем кортикотропіна і серотоніна. Спостерігаються виражені зміни з боку нервово-психічної сфери: дратівливість, погіршення пам'яті, забудькуватість, зниження інтересу до оточуючих, схильність до депресії. Характерні іпохондричні стани. Порушується сон.

### **Класифікація**

Клінічна класифікація передбачає розподіл по мірі тяжкості захворювання.

- Легкий ступінь тяжкості: симптоми помірно виражені, немає остеопорозу.
- Середньої тяжкості: всі симптоми виражені, але відсутні ускладнення.
- Важкий ступінь: наявні ускладнення - недостатність кровообігу, переломи кісток, нефросклероз, психічні порушення, цукровий діабет.

Перебіг хвороби може бути прогресуючим або торпідним.

- Прогресуючий перебіг характеризується швидким (протягом декількох місяців) розвитком і подальшим наростанням всіх симптомів та їх ускладнень. Хворі швидко втрачають працездатність.
- При торпедному перебігу відбувається повільний поступовий розвиток захворювання.

### **Діагностика**

**Зміна гормонального фону.** Рівень кортизола в сироватці крові підвищений у 5-7 разів при використанні високочутливих методів дослідження. Нормальний рівень у сироватці крові для дітей старше 1 року і дорослих на 7-9-у години ранку становить 250 - 650 нмоль/л.

Підвищений вміст і кортикотропіна, при цьому змінений його добовий ритм секреції – відсутнє зниження рівня гормону вночі. Нормальний рівень у сироватці крові АКТГ у дорослих вранці о 8-ій годині - 5,5-24,6 пмоль/л, ввечері о 18-ій – 0,2-6,0 пмоль/л.

У частини хворих підвищений рівень мінералокортикоїда альдостерону. Нормальний рівень у сироватці крові альдостерону - 100-400 пмоль/л.

Змінена екскреція гормонів та їх метаболітів з сечею. Різко підвищений рівень 17-ОКС (оксикортикостероїдів), що визначаються спектрофотометричним методом, до складу яких входять кортизол, кортизон, їх метаболіти. 17-ОКС сечі є сумою глюкокортикоїдів кори наднирників і їх метаболітів, куди входять: кортизол, кортизон, 11-дезоксикортикостерон, тетрагідрокортизол і тетрагідрокортизон у вільній та зв'язаній формах. Визначення вмісту 17-ОКС дозволяє оцінити глюкокортикоїдну активність кори наднирників.

17-кетостероїди (17-КС) сечі - андростанові стероїдні гормони кори наднирників і продукти обміну тестостерону. 17-КС сечі відображають групу слабкодіючих андрогенів. У чоловіків близько 2/3 загальної кількості 17-КС надходить із наднирників і 1/3 - з яєчок. У жінок джерелом 17-КС практично повністю є наднирники, лише мізерна кількість надходять з яєчників. При гіперкортицизмі вміст 17-КС може бути підвищеним або нормальним.

### **Функціональні проби**

**Стимулюючі функціональні проби** передбачають введення фармакологічних препаратів, що стимулюють наднирники – синактена, кортикотропіна, метопірона. Після введення одного із стимуляторів визначають зміну рівня кортизола крові або 17-ОКС в сечі. При хворобі Іценко-Кушинга наднирники "відповідають" на стимул - рівень кортизола або 17-ОКС підвищується у 2-3 рази. При синдромі Іценко-Кушинга (пухлина наднирників, глюкокортикостерома) рівень кортизола і 17-ОКС не змінюється - "глухі" наднирники, пухлина продукує гормони в своєму власному темпі.

**Функціональна проба, що пригнічують** продукцію ендогенних кортикостероїдів - проба із дексаметазоном (по 2 мг кожні 6 годин протягом двох діб). При хворобі Іценко-Кушинга наднирники "відповідають" на введення екзогенних глюкокортикоїдів зниженням рівня кортизола і екскреції 17-ОКС більше ніж на 50% від початкового рівня (проба позитивна). При синдромі Іценко-Кушинга продукція гормонів пухлиною залишається незмінною (проба негативна).

**Рентгенологічне дослідження скелета** - остеопороз виявляється у 95% хворих.

#### **Візуалізація ураження гіпоталамо-гіпофізарної системи**

Макроаденоми турецького сідла (10% випадків) діагностуються при рентгенографії турецького сідла. Мікроаденоми при цьому дослідженні не виявляються, необхідне застосування комп'ютерної томографії або магнітно-резонансної томографії (ЯМР). Дослідження інформативні у 60% хворих. У решти хворих топографічні зміни в гіпоталамо-гіпофізарній системі відсутні.

#### **Візуалізація ураження наднирників**

Застосовуються ультразвукове сканування наднирників або сцинтиграфія наднирників (радіоізотопне сканування з холестерином, міченим радіоактивним ізотопом). Застосовують рентгенологічні дослідження наднирників - ангиографія, оксигеносупрарентгенографія, комп'ютерна томографія, ЯМР-томографія.

У 50% хворих наявна двостороння гіперплазія наднирників, можливий вторинний мікроаденоматоз наднирників. При відсутності збільшення розмірів наднирників спостерігається збільшення щільності їх кори.

При синдромі Іценко-Кушинга (глюкокортикостеромі) виявляється гіперплазія одного наднирника, що уражений пухлиною, та компенсаторна атрофія другого наднирника. При роздільній катетеризації вен наднирників вміст гормонів у правій і лівій вені буде різним.

Найбільш інформативним диференціально-діагностичним тестом є ангиографія із селективним забором крові з вен наднирників для визначення вмісту в них кортизола. При вторинній двосторонній гіперплазії наднирників вміст кортизола в крові вен наднирників підвищений з обох боків, при пухлинах – значно підвищений на стороні пухлини і знижений або нормальний з протилежної сторони.

Комп'ютерна томографія дозволяє визначити не тільки характер ураження наднирників, але і виявити ектоповані гормонально-активні пухлини.

### **Диференціальний діагноз**

**Синдром Іценко-Кушинга** по клінічних проявах не відрізняється від хвороби Іценко-Кушинга. Рентгенологічні та радіоізотопні методи дозволяють визначити локалізацію пухлини. Проби з кортикотропіном, метопіроном, дексаметазоном не призводять до зміни вмісту 17-ОКС в сечі, оскільки продукція гормонів пухлиною не залежить від гіпоталамо-гіпофізарних впливів.

Для **пубертатно-юнацького диспітуїтаризму** характерні рівномірне ожиріння, рожеві тонкі стрії, артеріальна гіпертонія, найчастіше транзиторна. Стрії і гіпертензія можуть зникати спонтанно або при схудненні. На відміну від хвороби Іценко-Кушинга, хворі завжди нормального або високого зросту. При захворюванні відсутні зміни кісткової структури, диференціювання і зростання скелета прискорені. Все це говорить про переважання анаболічних процесів при диспітуїтаризмі.

### **Лікування**

Для лікування застосовуються методи патогенетичної терпії, спрямовані на нормалізацію гіпофізарно-надниркових взаємовідносин, і методи симптоматичної терапії, що сприяють компенсації обмінних порушень.

**Патогенетична терапія.** Медикаментозний метод включає терапію, спрямовану на зниження функції гіпофіза і наднирників під впливом препаратів, що пригнічують

секрецію кортикотропіна (*резерпін, дифенін, ципрогептадин, бромкриптин, парлодел*), і речовин, що блокують біосинтез кортикостероїдів у корі наднирників (еліптен, хлодитан). **Резерпін** використовують в дозі 1 мг на добу та призначають протягом 3-6 місяців для нормалізації артеріального тиску і зниження активності гіпофіза. **Ципрогептадин** застосовують по 80-100 мг, парлодел - по 5 мг на добу протягом 6-12 місяців.

Консервативне лікування хвороби Іценко-Кушинга проводиться з використанням інгібітору кори наднирників **хлодитану**. Препарат блокує синтез кортизола, знижує секрецію андрогенів і не впливає на продукцію мінералокортикоїдів. При хворобі Іценко-Кушинга препарат призначають в таблетках по 6-8 г/добу (0,1 г/кг маси хворого). Клінічний ефект хлодитану проявляється через 15-18 днів – поліпшується загальний стан, зменшується біль у кістках, бліднуть стрії, знижується маса тіла.

Ефективне поєднання хлодитану з **перитолом**, інгібітором синтезу серотоніну.

**Симптоматична терапія** спрямована на компенсацію і корекцію білкового, електролітного і вуглеводного обміну, артеріального тиску і серцево-судинної недостатності, лікування остеопорозу, гнійних ускладнень, пієлонефриту і психічних порушень.

Широко застосовуються **анаболічні стероїди** (ретаболіл по 0,5 г внутрішньом'язово 1 раз на 10-15 днів).

Для лікування гіпокаліємічного алкалозу доцільно поєднувати **препарати калія** і верошпірона.

При стероїдному діабеті застосовуються **бігуаніди**, іноді у поєднанні з сульфаніламидами.

Серцево-судинна недостатність вимагає терапії серцевими глікозидами. Застосування сечогінних засобів повинно бути обмежено.

При септичних проявах призначають антибіотики широкого спектру дії з урахуванням чутливості.

Лікування остеопорозу є дуже важливою метою, тому що зміни в кістках піддаються зворотному розвитку повільно і не у всіх хворих. Підвищення всмоктування кальцію досягається призначенням похідних вітаміну D<sub>3</sub>, зокрема, оксидевіа, а введення в організм препарату кальцитоніну, кальцитрина і солей кальцію сприяє підвищенню кальцинації кісток. Лікування остеопорозу повинне проводитися протягом 12-18 місяців. **Кальцитрин** призначається курсами з 150-200 ОД на курс, щодня або через день по 3-5 ОД внутрішньом'язово. Препарати кальцію призначають по 3 г на добу. Оксидевіт рекомендують приймати без перерв протягом 4-6 місяців.

При **легкій формі** хвороби Іценко-Кушинга у 65% хворих стійка ремісія захворювання досягається за допомогою консервативних методів.

При хворобі **легкої і середньої тяжкості** застосовується опромінення гіпофізарної області – дистанційна променева терапія: гамма-терапія (доза 40-50 Грей) і протоновий пучок (доза 80-100 Грей на курс). Опромінення гіпофізарної області призводить або до зникнення більшості клінічних проявів захворювання, або частини симптомів. Ці зміни настають через 6-12 місяців після закінчення курсу лікування. В більшості випадків при середній тяжкості захворювання застосовується комбіноване лікування: оперативне видалення одного наднирника і променева терапія гіпофізарної області.

При **важкому перебігу** захворювання, резистентності до хлодитану проводять односторонню адреналектомію. Раніше при важкій формі захворювання виконували оперативне видалення обох наднирників у два етапи. Після видалення одного наднирників і загоєння операційної рани приступали до другого етапу - видалення другого наднирника з аутотрансплантацією ділянок кори наднирників у підшкірну клітковину. Це робилося в цілях зменшення дози замісної терапії гормонами, яка має бути довічною у хворих після двосторонньої тотальної адреналектомії. Проте двостороння субтотальна адреналектомія часто супроводжується рецидивуванням захворювання. Тотальна двостороння адреналектомія стійко усуває симптоми гіперкортицизму, але вимагає довічної замісної

терапії стероїдними гормонами. У 10% цих хворих розвивається синдром Нільсена - аденома гіпофіза.

### **3. Акромегалія. Гіпофізарний гігантизм. Етіологія і патогенез. Клініка. Діагностика та диференційна діагностика. Лікування.**

Акромегалія – захворювання нейроендокринної системи, обумовлене підвищеною секрецією гормону росту (СТГ), що клінічно виявляється патологічним диспропорційним зростанням кісток скелета, м'яких тканин і внутрішніх органів.

**Акромегалія** у більшості випадків розвивається у осіб із завершеним фізіологічним ростом і закритими епіфізарними ростовими зонами, коли зростання кісток в довжину вже неможливе. Захворювання виявляється патологічним диспропорційним зростанням кісток скелета, хрящів і м'яких тканин, порушенням різних видів обміну речовин.

Акромегалія і гігантизм - захворювання однієї природи, вікові варіанти одного і того ж процесу.

**Гігантизм** – ювенільний варіант акромегалії, гіперсекреція СТГ виникає у молодому віці, до закриття епіфізарних зон зростання і відбувається пропорційно, але надмірно зростання всього скелета та інших органів і тканин - розвивається гігантизм. Клінічно гігантизм виявляється пропорційним надмірним ростом вище 190 см. При тривалій наявності гіперсекреції СТГ без адекватної терапії у пацієнтів із гігантизмом можуть виникати ознаки акромегалії. Дуже рідко гіперсекреція СТГ в дитячому віці при відкритих зонах зростання супроводжується не гігантизмом, а акромегалією.

Акромегалія – досить рідкісне захворювання, поширність складає 40-70 випадків на 1 млн. населення, а захворюваність – 3-4 випадки на 1 млн. Зустрічається практично однаково часто як у чоловіків, так і у жінок. Найбільш частий вік маніфестації акромегалії - 35-45 років.

#### **Етіологія і патогенез**

Акромегалія - синдром, причиною якого може бути ураження ЦНС на різних рівнях і винятково рідко – не церебральні чинники.

**1. Соматотропінома** - первинна пухлина гіпофіза з автономною гіперсекрецією СТГ, є причиною акромегалії в 95% випадків. Соматотропінома – гормонально активна пухлина, що складається з еозинофільних (ацидофільних) клітин, що надмірно секретує СТГ. Генетичні причини виникнення соматотропіном - активація домінантних онкогенів або інактивація рецесивних пухлинних супресивних генів. У 50% випадків соматотропіном є делеція 11-ї хромосоми або мутація Gsp-гена.

**2. Ектоповані гормонально активні пухлини** різної локалізації (АПУД-оми), що секретують СТГ, є причиною акромегалії або гігантизму в 1% випадків. Позагіпофізарні пухлини, що здійснюють ектоповану секрецію гормону росту, можуть мати різноманітну локалізацію - рак молочної залози, рак яєчника, легень, підшлункової залози, кишечника. У тканині таких пухлин визначається високий вміст гормону росту, а після видалення пухлини вміст СТГ та ІФР-1 в сироватці крові нормалізується.

Акромегалія може бути наслідком ектопованої секреції соматоліберина (СТГ-РФ) різними пухлинами (карциноїдні пухлини, дрібноклітинний бронхогенний рак, пухлини підшлункової залози, пухлини наднирників і воріт нирки та інш.) або підвищеним утворенням соматоліберина гіпоталамусом (гангліоцитом). Надмірна секреція соматоліберина призводить до гіперплазії соматотрофів гіпофіза, гіперсекреції СТГ і, можливо, спричиняє проліферацію генетично клона, мутанта соматотрофів.

**3. Первинна патологія гіпоталамуса** або вищерозташованих відділів ЦНС із вторинною гіперплазією клітин гіпофіза. Описані випадки розвитку хвороби після травми, вагітності, в клімактеричний період, особливо велике значення мають інфекційні процеси в гіпоталамічній області.

**4. Підвищення чутливості периферичних тканин до СТГ** або соматомединів - клініка акромегалії у 3% хворих розвивається на фоні нормального вмісту СТГ.



Основний метаболічний ефект гормону росту - посилення синтезу білка. Тому при його гіперсекреції спостерігається посилення анаболічних процесів у вигляді інтенсивного росту кісток скелета, збільшення об'єму м'язів і внутрішніх органів (спланхномегалія).

### **Клінічні прояви**

#### **1. Зміна зовнішності.**

У хворих на акромегалію можлива «дистанційнийна» діагностика – попередній діагноз можна встановити «з першого погляду» за специфічними змінами зовнішності.

***Facies acromegalica*** – типова зміна зовнішності робиться хворих схожими один на одного (мал. 1). Виявляється зростання кісток черепа, особливо лицьового – збільшується опуклість надбрівних дуг, кісток вилиць і підборіддя, нижня щелепа видається вперед, подовжується і розширюється ніс. Розростання хрящових тканин обличчя викликає збільшення розмірів губ, вух, носа.

***Макроглюсія*** (збільшення язика) з відбитками зубів на бічних поверхнях.

***Мутація голосу*** – голос стає низьким і хриплим внаслідок проліферації хрящів гортані та голосових зв'язок.

Обличчя хворого набуває суворого вигляду, риси обличчя стають грубими. Порушується прикус (прогнатизм), розширюються міжзубні проміжки (діастема) (мал. 2).

***Збільшуються в розмірах кисті і стопи*** - хворі змушені часто міняти взуття та рукавички.

Кисті широкі, пальці потовщені і видаються вкороченими. Збільшується ширина і довжина стопи.

***Деформації скелета*** вираженості виникають у тяжких випадках захворювання: кіфосколіоз, ригідність грудної клітини, грудна клітина набуває бочкоподібну форму.

***Акромегалічна артропатія*** обумовлена розростанням хрящової тканини, виявляється болями в суглобах і їх потовщенням, деформацією.

#### **2. Зміна шкіри**

***Шкіра товщена, ущільнена***, з'являються глибокі складки (особливо на потилиці) внаслідок активної проліферації компонентів сполучної тканини. Шкіра на кистях і стопах значно потовщена, особливо на долонній поверхні.

***Шкіра волога і масна***, з вираженими порами внаслідок гіпертрофії потових і сальних залоз (жирна себорея).

***Гіпертрихоз*** обумовлений гіпертрофією волосяних фолікулів.

***Гіперпигментація*** шкіри найбільш виражена у області складок шкіри та у місцях підвищеного тертя, при акромегалії спостерігається нечасто, як правило, при супутній відносній наднирковій недостатності.

#### **3. Міопатія**

***Справжня гіпертрофія*** м'язових волокон спостерігається лише на початку захворювання, супроводжується нетривалим підвищенням фізичної сили і працездатності.

***Псевдогіпертрофія м'язів*** формується в подальшому: збільшення об'єму м'язів відбувається за рахунок розростання сполучнотканинних компонентів, м'язова сила знижується.

***Проксимальна міопатія*** розвивається пл мірі виникнення дистрофічних і фіброзних змін у м'язах, проявляється м'язовою слабкістю, грубими порушеннями електричної активності міофібрил (за даними електроміографії) і прогресуючими морфологічними порушеннями (за даними біопсії).

#### **4. Периферична нейропатія**

***Акроарестезії*** різної вираженості спостерігаються у 30-40% хворих, обумовлені

здавленням нервових стовбурів потовщеними фіброзними піхвами, набряклими м'якими тканинами.

**Периферичні полінейропатії** обумовлені потовщенням периневральних структур. Хворих непокоять заніміння, слабкість у окремих групах м'язів, можливе обмеження і хворобливість рухів.

**Карпальний синдром** - втрата чутливості та заніміння пальців рук внаслідок здавлення середнього нерва у карпальному каналі.

### 5. Ураження центральної нервової системи.

При значних розмірах пухлини (3-5 см в діаметрі) спостерігається підвищення внутрішньочерепного тиску. Виходячи за межі турецького сідла і розташовуючись супраселлярно, пухлина здійснює тиск на розташовані поряд мозкові структури. Симптоми порушення функції черепних нервів і здавлених пухлиною відділів проміжного мозку з'являються по мірі зростання пухлини при виході її за межі турецького сідла.

**Головний біль**, спочатку епізодичний, поступово посилюється і може набувати інтенсивного, постійного характеру. Зрідка головні болі дуже сильні, доводять хворого до цілковитої знемоги. Головний біль локалізується звичайно в лобово-скроневих областях, у області надбрівних дуг, перенісся і очних яблук. Болі пов'язані з тиском пухлини гіпофіза на діафрагму турецького сідла, з напруженням твердої мозкової оболонки в місцях прикріплення її до кісток черепа або з підвищенням внутрішньочерепного тиску.

Головний біль може поєднуватися із запамороченням, шумом у вухах, порушенням сну, диплопією.

**Астенічний синдром** досить типовий - скарги на дратівливість, загальну слабкість, розбитість, зниження працездатності

**Вогнищеві неврологічні симптоми** обумовлені здавленням пухлиною довколишніх тканин головного мозку.

**1. Порушення зору** (зниження гостроти зору, застійні явища на очному дні, бітемпоральна геміанопсія на червоний, а потім і на білий колір) з'являються при здавленні перехрестя зорових нервів. При офтальмоскопії виявляють венозний застій, набряк і атрофію зорового нерва, можливий розвиток цілковитої сліпоти.

**2. Порушення сну** (підвищена сонливість), пітливість, погана переносимість підвищеної температури навколишнього середовища, епізоди гіпертермії, симптоми нецукрового діабету (поліурія, спрага), з'являються у разі зростання пухлини у напрямі гіпоталамуса.

**3. Епілепсія, геміпарез, гомонімна геміанопсія** спостерігаються у випадку пухлинної інвазії в скроневу область.

**4. Птоз, диплопія, офтальмоплегія, невралгії, зниження слуху** формуються при розвитку пухлини у бік кавернозних синусів і ядер III, IV, V, VI пар черепномозкових нервів.

### 6. Вісцеромегалія (спланхномегалія).

Акромегалія супроводжується гіпертрофією внутрішніх органів. Легені, печінка, шлунок, нирки за розмірами і масою у 2-4 рази перевищують норму. Виявляється також збільшення привушних і підщелепних залоз.

#### 6.1. Ураження міокарду

**Кардіомегалія** - один з проявів вісцеромегалії. Більш ніж у 15% хворих має місце виражене збільшення розмірів і маси серця до 1-1,3 кг. У 65-80% хворих виявляється помірна гіпертрофія лівого шлуночку. "Акромегалічна кардіоміопатія" спостерігається досить рідко, на пізніх стадіях захворювання, характеризується важкою серцевою недостатністю. Тривалий некомпенсований перебіг акромегалії закономірно призводить до розвитку вираженої серцевої недостатності. Акромегалія характеризується майже двократним збільшенням смертності внаслідок серцево-легеневої недостатності.

Механізми ураження міокарду при акромегалії різноманітні.

**1. Міокардіодистрофія і кардіосклероз** формуються внаслідок переважного

розростання сполучної тканини і неадекватної гіпертрофії міофібрил.

**2. Дисфункція клапанного апарату** обумовлена невідповідністю клапанних структур збільшеним розмірам камер серця.

**3. Блокади серця** викликані фіброзом міжпередсердної і міжшлуночкової перегородок.

**4. Артеріальна гіпертонія** спостерігається у 25-35% хворих і супроводжується підвищенням навантаження на міокард. Підвищення АТ обумовлене звуженням периферичних судин внаслідок проліферації і гіпертрофії гладеньких м'язів і сполучнотканинної оболонки дрібних судин з підвищенням загального периферичного опору. Можливий вторинний гіперальдостеронізм.

**5. Прогресуючий атеросклероз** спричинений атерогенними порушеннями ліпідного обміну.

#### **6.2. Ураження органів дихання.**

**Зниження вентиляційної функції легень** обумовлене кіфосколиозом, обмеженням рухливості ребер, ригідністю грудної клітини, зниженням м'язової сили дихальних м'язів. Грудна клітина набуває бочкоподібної форми.

**Гіпертрофія хрящів бронхів** викликає формування синдрому бронхіальної обструкції. Легко приєднуються хронічні бронхіти, емфізема легень. При акромегалії швидко формується дихальна і легенево-серцева недостатність.

**Синдром зупинки дихання** (апное) під час сну, обумовлене западанням збільшеного язика, спостерігається рідко.

#### **6.3. Ураження шлунково-кишкового тракту.**

**Гепатомегалія і фіброз** печінки можуть супроводжуватися печінково-клітинною недостатністю.

**Поліпоз кишечника** спостерігається у 50% хворих на акромегалію, часто поєднується із стигмами на шкірі - папіломатозом.

Підвищене всмоктування кальцію через шлунково-кишковий тракт внаслідок підвищення активності паратироїдних залоз.

Нирковокам'яна хвороба розвивається у 15% хворих на акромегалію.

#### **6.4. Ендокринні порушення**

З боку ендокринних залоз спостерігається двофазна реакція. На початку хвороби можливе підвищення утворення тропних гормонів гіпофіза, що клінічно виявляється гіперплазією і підвищенням функції щитоподібної і прищитоподібних залоз, а також гіперфункцією надниркових і статевих залоз. На пізніх стадіях хвороби гіперфункція ендокринних залоз змінюється на їх гіпофункцію, що особливо демонстративно відображається на функціональному стані наднирків (гіпокортицизм) і статевих залоз.

##### ***Дисфункція щитоподібної залози.***

**Вузловий зоб**, частіше без порушення функції щитоподібної залози, спостерігається у 50% хворих на акромегалію.

**Псевдотиротоксикоз** - клінічні ознаки підвищення функції щитоподібної залози (серцебиття, пітливість, дратівливість, підвищення основного обміну) на тлі нормального поглинання радіоактивного йоду щитоподібною залозою і рівня тироїдних гормонів у крові спостерігається нерідко, але не вимагає додаткової корекції.

**Гіпотироз** може розвинути після проведеного лікування акромегалії (рентгенотерапія, імплантація в гіпофіз радіоактивного ітрію або золота, гіпофізектомія, кріотерапія, опромінення протоновим пучком) з руйнуванням частини інтактної тканини гіпофіза, що призводить до зниження продукції ТТГ.

##### ***Порушення вуглеводного обміну.***

**Порушення толерантності до глюкози** спостерігається у 60% хворих на акромегалію. Причиною порушення вуглеводного обміну є стимуляція глюконеогенезу

надлишком СТГ на тлі нормо- або гіперінсулінемії.

**Цукровий діабет** є у 20% хворих на акромегаію, як правило, при перебігу легкої або середньої тяжкості. Типовою є інсулінорезистентність: зменшення кількості рецепторів до інсуліну і відносна інсулінова недостатність викликають компенсаторне збільшення продукції інсуліну (гіперінсулінізм). Вміст імунореактивного інсуліну в сироватці крові хворих на акромегалію підвищений і натщесерце, і у відповідь на навантаження глюкозою. Посилне обмінні порушення гіперліпідемія, що блокує гліколіз у периферичних тканинах. Діабет при акромегалії резистентний до інсулінотерапії, компенсується за допомогою бігуанідів. Ремісія захворювання супроводжується поліпшенням перебігу цукрового діабету. Декомпенсація вуглеводного обміну свідчить про прогресування акромегалії.

**Дисфункція статевих залоз.**

**Порушення менструального циклу** аж до аменореї наявне у 70-80% жінок, хворих на акромегалію.

**Галакторея** виявляється у 30-40% жінок, хворих на акромегалію, особливо у молодих. Симптом є наслідком підвищення секреції пролактину або результатом надлишку СТГ, який також має лактогенну активність. Галакторея у чоловіків, хворих на акромегалію, зустрічається вкрай рідко.

**Зниження потенції і лібідо**, порушення сперматогенезу і атрофія семінників мають місце у 30-45% чоловіків, хворих на акромегалію.

### **Особливості перебігу акромегалії**

Стадії розвитку акромегалії.

**Преакромегалічна стадія** характеризується найбільш ранніми ознаками захворювання, які звичайно важко діагностуються.

**Гіпертрофічна стадія** реєструється при наявності у хворих характерних для захворювання явищ гіпертрофії і гіперплазії тканин і органів.

**Пухлинна стадія** характеризується домінуванням ознак патологічного впливу пухлини гіпофіза на навколишні тканини - підвищення внутрішньочерепного тиску, очні та неврологічні порушення.

**Кахектична стадія** є наслідком тяжкого прогресування захворювання.

**Фази захворювання:** по мірі вираженості активності патологічного процесу розрізняють активну і стабільну фази акромегалії. Критеріями активності процесу є:

- 1 - відновлення або зростання головного болю;
- 2 - подальше збільшення кінцівок (розміру взуття);
- 3 - збільшення розмірів турецького сідла (рентгенологічно);
- 4 - підвищення вмісту СТГ і неорганічного фосфору в сироватці крові.

**Варіанти перебігу** акромегалії: доброякісний і злоякісний.

**Доброякісний** частіше виявляється у хворих старше за 45 років. Захворювання починається повільно, без виражених клініко-лабораторних ознак активності процесу. Без лікування хворі живуть від 10 до 30 і більше років.

При **злаякісному** перебігу захворювання виникає у молодшому віці, характеризується швидко прогресуючим розвитком клінічних симптомів, значним збільшенням розмірів пухлини гіпофіза з виходом її за межі турецького сідла і порушенням зору. При відсутності своєчасного і адекватного лікування тривалість життя хворих становить 3-4 роки.

Центральні форми акромегалії умовно розділяються на гіпофізарну і гіпоталамічну. Доброякісний варіант перебігу частіший при гіпоталамічній формі акромегалії, злоякісний - при гіпофізарній формі.

**Додаткові дослідження**

**Біохімічні дослідження.**

**Гіперліпідемія.** Прискорення процесів ліполіза та окислення жирів у периферичних тканинах супроводжується підвищенням вмісту в сироватці крові неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК), холестерину, ліпопротеїдів, навіть кетонових тіл. Підвищення тригліцеридів і НЕЖК у сироватці крові виявляється у 40% хворих. Чим активніше прогресує захворювання, тим вище рівень НЕЖК у крові.

Знижується активність ліпопротеїнової ліпази і печінкової тригліцеридної ліпази, при успішному лікуванні захворювання активність цих ферментів нормалізується.

**Підвищуються показники основного обміну:** окислення субстратів у базальних умовах при акромегалії підвищене у порівнянні з нормою, що обумовлене хронічним надлишком СТГ і ІФР-1.

Посилення синтезу нуклеїнових кислот і білка викликає затримку азоту в організмі.

**Порушення мінерального (фосфорно-кальцієвого) обміну.** Гіперфосфатемія і гіперкальційурія, що спостерігаються при активній фазі акромегалії, пояснюються впливом гормону росту на процеси реабсорбції цих елементів в ниркових каналцях - підвищенням реабсорбції фосфору і зменшенням реабсорбції кальцію. У активній фазі захворювання вміст неорганічного фосфору в сироватці крові був достовірно підвищений  $4,84 \pm 0,03$  мг% (при нормі  $3,43 \pm 0,07$  мг%). У хворих, що перебувають у фазі ремісії без клінічно виражених ознак прогресування захворювання, вміст неорганічного фосфору в сироватці крові становить  $3,71 \pm 0,19$  мг%. Для активної фази захворювання характерне підвищення екскреції кальцію із сечею до  $462,34 \pm 34,71$  мг/добу; тоді як у хворих, у яких виявляється стабілізація захворювання, ці показники були на рівні  $299,77 \pm 37,91$  мг/добу.

**Рентгенологічні дослідження.**

**Рентгенографія кісток скелета.** Виявляються периостальний гіперостоз у поєднанні з остеопорозом

**Рентгенографія черепа.** Характерне потовщення кісток черепа, обумовлене гіперостозом внутрішньої пластини кісток черепа, особливо у області лобової кістки, склепіння черепа і потиличного горба. У 70-90% випадків істотно збільшуються розміри турецького сідла. Соматотропіноми практично у 100% випадків являються макроаденомами (діаметр 13 мм і більше), що полегшує діагностику – призводить до збільшення розмірів турецького сідла, що виявляється на рентгенограмах черепа, а не лише при виконанні комп'ютерної томографії або ЯМР-дослідження. При ектопованій секреції СТГ або соматоліберина відсутнє збільшення розмірів турецького сідла як на оглядових (бічних) рентгенограмах, так і при проведенні комп'ютерної або ЯМР-томографії. Типовий остеопороз стінок турецького сідла, пов'язаний не лише з тиском пухлини, але й загальним посиленням процесів резорбції кісток. Збільшується об'єм додаткових пазух черепа, особливо лобових і верхньощелепних. Зростання нижньої щелепи спричиняє формування дійсного прогнатизма і розходження зубів.

**Рентгенографія хребта.** Характерне зникнення "талії" у вентральних відділах хребців грудного відділу. Можливий кіфосколіоз.

**Рентгенографія кистей.** Кістки кистей потовщені, структура їх звичайно збережена. Збільшена ширина внутрішньосуглобового хряща, іноді наявні кістозні зміни у кістках зап'ястка. Нігтьові фаланги пальців пагодоподібно потовщені. Постійна ознака акромегалії - розростання "шпор" на ліктях. Типове потовщення м'яких тканин кінцевих фаланг і долонь.

**Рентгенографія стоп.** Аналогічні зміни, розростання "шпор" на кістках п'ят. Характерне збільшення товщини м'яких тканин підшви стопи, даний симптом є діагностичним критерієм акромегалії. У нормі товщина м'яких тканин стопи у області п'яти менше за 22 мм, а у хворих на акромегалію товщина м'яких тканин стопи незалежно від статі хворого завжди більша за 22 мм.

**Зміна гормонального балансу.**

**Базальна секреція СТГ** – першочерговий тест. Вміст соматотропного гормону в крові визначається не менше 3-х разів з інтервалом 1-2 дні. Середнє значення отриманих

показників беруть за базальний рівень. Вміст гормону росту в сироватці крові у хворих на активну фазу захворювання становить  $20,51 \pm 2,06$  нг/мл при нормі  $3,82 \pm 0,24$  нг/мл.

**Середньодобовий рівень гормону росту** в сироватці крові (інтегрована концентрація СТГ за 24 год) при акромегалії в 3-10 разів перевищує даний показник у практично здорових осіб. У нормі вміст гормону росту протягом дня близький до нижньої межі чутливості методу, а опівночі і подальші декілька годин є піки підвищення концентрації СТГ. У хворих на акромегалію ця періодичність секреції СТГ порушена і цифри вмісту гормону росту в сироватці крові протягом доби залишаються монотонно високими.

**Моніторинг добової секреції гормону росту** передбачає забір крові для дослідження кожні 5-10 хвилин протягом 24 год за допомогою спеціальних катетерів. У хворих на акромегалію порушується добовий ритм пульсуючої секреції гормону росту - в 2-3 рази збільшується кількість дискретних пульсових хвиль.

**Концентрація інсулінопобідного фактору росту -1 (ІФР-1)** у сироватці крові - найбільш адекватний тест для діагностики акромегалії. Рівень ІФР-1 в сироватці крові є інтегрованим показником секреції СТГ за 24 год, оскільки є пряма кореляція між рівнем ІФР-1 в сироватці крові і рівнем добової секреції СТГ. Для акромегалії характерне підвищення вмісту ІФР-1 в сироватці крові, яке в нормі складає 0,4-2,0 ОД/л.

Оскільки підвищення рівня СТГ в сироватці крові зустрічається при неврогенній анорексії, хронічній нирковій недостатності, цирозі печінки, голодуванні, недостатності білкового харчування, бажане проведення функціональних тестів на стимуляцію і пригнічення секреції гормону росту.

#### **Функціональні проби, що стимулюють секрецію СТГ.**

**Проба з інсуліном.** Інсулін вводять внутрішньовенно одномоментно з розрахунку 0,2-0,3 ОД/кг маси тіла. Кров для визначення СТГ беруть за 30 хвилин до введення інсуліну, і через 15, 30, 60, 90 та 120 хвилин після введення інсуліну. Гіпоглікемія, спричинена введенням інсуліну, є потужним стимулятором секреції СТГ у здорових людей. При проведенні проби з інсуліном у хворих на акромегалію вміст гормону росту в сироватці крові до 60-ї хвилини після введення інсуліну підвищується недостатньо (відносно початкової величини) і залишається таким до 120-ї хвилини дослідження.

**Проба з тироліберином.** Внутрішньовенно одномоментно вводять 200-500 мкг тироліберина. Вимірюють вміст СТГ за 30 хвилин до стимуляції і через 15, 30, 60, 120 хвилин після введення.

У практично здорових осіб введення тироліберина практично не впливає на вміст СТГ. При акромегалії, особливо в активній фазі, виявляється приріст рівня СТГ на протязі тесту (через 30-120 хвилин) на 200% і більше відносно базального рівня (який у початковій пробі вже істотно перевищував нормальні значення). Ця зміна чутливості соматотрофів до тироліберину у хворих на акромегалію настільки специфічна, що дана проба використовується для діагностики і диференціальної діагностики акромегалії, а також для оцінки ефективності лікування акромегалії. Псевдопозитивні результати мають місце у хворих на важку патологію печінки, нирок, при нервовій анорексії.

**Проба з соматоліберином.** Вводять внутрішньовенно одномоментно 100 мкг соматоліберина. Вимірюють вміст СТГ за 30 хвилин до стимуляції і через 15, 30, 60, 120 хвилин після введення стимулятора. Для акромегалії характерна гіперергічна реакція секреції гормону росту на введення соматоліберина.

**Проба з агоністами дофаміна** (L-Дофа, парлодел та інш.). Стимулятори допамінергічних рецепторів у нормі стимулюють секрецію СТГ, тоді як у хворих на акромегалію спостерігається парадоксальне зниження рівня СТГ у сироватці крові під впливом агоністів дофаміну.

Агоністи дофаміну призначають всередину (L-Дофа - 500 мг, парлодел (бромокріптин) – 2,5 мг). Вранці натщесерце у хворого двічі беруть кров (за 30 хвилин і безпосередньо перед прийомом препарату) для визначення вмісту СТГ. Повторні проби

крові беруть через 2 та 4 години після прийому стимулятора. Протягом всього тесту хворий не приймає їжі і повинен перебувати в горизонтальному положенні в ліжку - при спробі встати може виникнути ортостатична гіпотонія, іноді колапс, втрата свідомості.

Прийом агоністів допаміна у здорових або пацієнтів, що мають підвищення базального вмісту гормону росту в сироватці крові без акромегалії, спричиняє значне підвищення концентрації СТГ через 2 і 4 години після прийому препаратів. При акромегалії прийом агоністів допаміна викликає парадоксальне значне зниження рівня гормону росту в сироватці крові. Тест вважається позитивним, якщо через 4 години після прийому рівень гормону росту знижується на 50% і більше від базального. Тест із агоністами допаміна дозволяє одночасно визначити і ефективність можливої подальшої терапії даними препаратами.

#### **Функціональні проби на пригнічення секреції СТГ.**

**Глюкозотолерантний тест.** Дослідження проводиться натщесерце після знаходження хворого у спокої не менше 30 хвилин, після чого беруть пробу крові для визначення початкового (базального) рівня СТГ і глюкози. Після цього хворий приймає розчин, що містить 75 г глюкози, і через 30, 60, 90 і 120 хвилин беруть зразки крові для визначення тих же показників (глюкоза і СТГ).

У нормі на 60-ій хвилині у крові вміст гормону росту в сироватці крові знижується нижче 2 нг/мл. У активній фазі акромегалії відсутнє зниження рівня гормону нижче 2 нг/мл протягом 2-3 годин (тест позитивний). Більше того, часто спостерігається "парадоксальний" викид гормону у відповідь на навантаження глюкозою. Тест несе подвійну інформацію: він дозволяє також оцінити стан вуглеводного обміну і виявити порушення толерантності до глюкози. Завдяки доступності і хорошій переносимості тест із глюкозою найчастіше застосовується в клінічній практиці. Єдиним протипоказанням для його проведення є наявність цукрового діабету у хворого.

**На ЕКГ** виявляють симптоми порушення внутрішньошлуночкової провідності, розширення комплексу QRS, зниження інтервалу ST.

#### **Диференціальний діагноз**

**Хвороба Реклінгхаузена** (гіперпаратироз) розвивається при аденомі прищитоподібних залоз. При цьому спостерігається деформація хребта і трубчастих кісток, збільшення і потовщення кісток черепа. Відмітними ознаками даного захворювання є остеопороз, наявність типових кістозних ділянок у кістках, спонтанні переломи при відсутності збільшення турецького сидла і акромегалоїдних рис.

**Хвороба Педжета** (деформуючий остеоартроз) характеризується маленькою лицьовою часткою і значним збільшенням лобових і тім'яних кісток (баштовий череп). Збільшені і потовщені проксимальні частки трубчастих кісток, ноги криві, турецьке сидло нормальних розмірів.

**Гіпертрофічна остеоартропатія** (пахідермопериостоз) супроводжується явищами періостальної проліферації кісток, потовщенням шкіри і деяким збільшенням носа, вух, кистей, стоп.

**Гіпотироз** нерідко супроводжується укрупненням рис обличчя, потовщенням кінцівок за рахунок мікседематозного набряку тканин. Огрубіння голосу посилює схожість цих захворювань. Проте при цьому не можна не помітити набряків на обличчі і ногах, гіподинамію, брадикардію - симптомів, характерних для гіпотирозу. Турецьке сидло не змінене. Лікування тироїдином коригує зовнішність хворого.

**Акромегалоїдизм:** зовнішність "акромегалоїдних" хворих дуже схожа із зовнішністю більшості хворих акромегалією. Відмінні риси: відсутнє потовщення шкіри і збільшення турецького сидла, рівень СТГ у сироватці крові у нормі і виявляється стимуляція його секреції у відповідь на введення інсуліну і аргініну, функція інших ендокринних залоз (статеві залози, підшлункова залоза, наднирники) не порушена.

Нарешті, порівняння фотографій, зроблених у різному віці, показує, що акромегалоїдні риси виявляється у хворого впродовж багатьох років.

**Множинний ендокринний аденоматозу** (МЕА I типу) може протікати з наявністю аденоми гіпофіза, а також аденоми прищитоподібних залоз, що супроводжується клінікою гіперпаратирозу, як правило, його родинні форми – аденоми острівців підшлункової залози з клінікою інсуліноми, ВПП-оми або гастриніоми і аденоми гіпофіза з клінікою пролактиніоми, синдрому Іценко-Кушинга або акромегалії. За наявності синдрому МЕА I типу має місце клінічна картина порушення функції однієї із залучених до процесу ендокринних залоз, але при обстеженні виявляються і порушення функції інших перерахованих залоз при нечіткій клінічній картині. Гіперпаратироз виявляється гіперкальціємією, сечокам'яною хворобою.

**Євнухоїдизм** слід диференціювати з гігантизмом. При євнухоїдизмі високий зріст поєднується з недорозвиненням статевих органів і вторинних статевих ознак. Виражена диспропорційна статура за рахунок непромірно довгих кінцівок. М'язова сила розвинена слабо, а трубчасті кістки тонкі.

**Конституціонально-спадковий високий зріст** характеризується наявністю високого зросту у батьків при відсутності у них рентгенологічних і обмінних порушень, характерних для акромегалії і гігантизму.

**Церебральний гігантизм** може успадковуватися як аутосомно-рецесивне захворювання. Деякі клінічні симптоми виявляються вже при народженні: доліхоцефалія, високе піднебіння, прогнатизм, м'язова гіпотонія, різні аномалії скелета. Вміст СТГ в сироватці крові не відрізняється від норми. Зустрічається й інший тип “церебрального гігантизму”, для якого характерні макрокранія, великі кисті і стопи, ознаки дисфункції мозку, розумова відсталість. Секреція СТГ також не змінена. Можливо, церебральний гігантизм пов'язаний з порушенням добового ритму СТГ або ще не ідентифікованих пептидів, що мають ефекти ІФР-1 і соматотропіна.

**Синдром Беквіча-Відемана** зустрічається дуже рідко. Окрім гігантизму, спостерігається екзофтальм, макрогловія, вісцеромегалія, можливі гіпоглікемії внаслідок гіперінсулінізму. Секреція СТГ не порушена.

### **Лікування**

Лікування акромегалії спрямоване на зниження рівня гормону росту в сироватці крові шляхом пригнічення, деструкції або видалення активної СТГ-секретуючої пухлини, що досягається за допомогою радіологічних, хірургічних, фармакологічних методів та їх комбінацією. При виборі методу лікування необхідно враховувати сукупність чинників: 1 - розміри і характер зростання аденоми; 2 - стан зору; 3 - рівень гормону росту; 4 - вік хворого; 5 - наявність у хворого важкої гіпертонії, ішемічної хвороби серця та інш.

Показання до хірургічного лікування акромегалії: порушення з боку зору і неврологічні розлади, сильні головні болі, схильність до прогресування захворювання, неефективність медикаментозної терапії.

**Метод трансфеноїальної мікрохірургії** аденом гіпофіза дозволив розширити показання до оперативного лікування акромегалії. Метод дозволяє візуалізувати пухлину гіпофіза і виконати повну резекцію аденоми, уникаючи при цьому можливого ушкодження перехрестя зорових нервів. Успішне видалення аденоми із зниженням базального рівня СТГ нижче 5 нг/мл спостерігається у 80-90% прооперованих хворих. Післяопераційні ускладнення (скороминущий нецукровий діабет, рінорея, синусит, менінгіт, парез черепних нервів) зустрічаються менш ніж у 5% оперованих. Недостатність гонадотропної, тиротропної і адренкортикотропної функцій гіпофіза різного ступеня зустрічається у 3-60% оперованих хворих.

**Транскраніальні методи** видалення аденоми гіпофіза, що супроводжуються значною летальністю і травматичністю, на даний час практично не застосовуються, за винятком випадків великих супраселлярно поширених пухлин гіпофіза.



**Кріогіпофізектомія** здійснюється рідким азотом, що дозволяє повністю руйнувати гіпофіз. Побічні явища (нецукровий діабет, порушення зору) носять скороминущий характер.

**Опромінення гіпофіза** є найбільш поширеним методом консервативного лікування акромегалії, в більшості випадків дає добрі результати, застосовується протягом десятків років, широко застосовувався до розробки мікрохірургічних методів. Еозинофільні пухлини гіпофіза досить чутливі до рентгенотерапії.

**Стереотаксичний метод** лікування полягає в імплантації гранул радіоактивного золота, ітрію або іридію в гіпофіз з використанням трансектмоїдального, трансназального доступу. Кількість введеного ізотопу залежить від розміру пухлини, а форма і розмір гранул відповідають індивідуальним особливостям розмірів аденоми.

**Медикаментозна терапія** може застосовуватися при протипоказаннях до оперативного лікування або самостійно. Найбільш виражену пригнічуючу дію на вивільнення СТГ аденомою гіпофіза виявляють агоністи дофаміна: 1-дофа і особливо бромокриптин (парлодел).

**Парлодел** - найбільш популярний у лікувальній практиці препарат, є напівсинтетичним алкалоїдом споринї, вибірково і тривало блокує соматотропну секрецію. Враховуючи, що в перші дні прийому препарату можуть бути побічні явища у вигляді нудоти, гіпотонії та інші, парлодел рекомендують приймати, починаючи з невеликих доз. Перший день призначають 1,25 мг - 1/2 таблетки, в наступні 4 дні дозу препарату збільшують до 10 мг на день і до кінця тижня хворий приймає по 20-25 мг на день: по 2 таблетки 4 рази на день з інтервалом у 6 годин під час їжі.

Застосовуються й інші агоністи дофаміна (метизергід, лерготрил, перголід, лізурид і каберголін).

**Сандостатин (октреотид)**, аналог соматостатина, період напіврозпаду якого в сироватці крові складає близько 90 хвилин, тривало пригнічує вивільнення СТГ і у здорових, і у хворих на акромегалію (більше 8 годин). При підшкірному введенні сандостатин більше ніж у 20 разів сильніше пригнічує вивільнення гормону росту, ніж соматостатин. Зниження рівня СТГ та ІФР-1 у сироватці крові більше ніж на 50% виявлено у всіх пролікованих хворих на акромегалію, а майже у половини вміст гормону росту був нижчий 5 нг/мл.

Сандостатин призначають по 100 мкг підшкірно 3 рази на день. Слід зазначити, що у деяких хворих ефективна доза препарату (яка нормалізує секрецію СТГ) становить 100 мкг на добу, тоді як у інших необхідне її збільшення до 1000 і навіть 1500 мкг на добу, що пов'язано з різною кількістю рецепторів до соматостатину на мембранах клітин аденоми гіпофіза. Показано також, що у ряді випадків більш виражене пригнічення секреції СТГ настає при комбінованій терапії сандостатином і парлоделом. Лікування сандостатином може супроводжуватися побічними явищами у вигляді зниження апетиту, нудоти, блювоти, болів у животі, підвищеного газоутворення в кишечнику, діареї, стеатореї та більш рідко – здуття живота, сильний біль в епігастральній області. Сандостатин застосовують перед проведенням хірургічного лікування, а також у разі рецидиву або неефективності проведеного променевого лікування акромегалії.

## **5. Нецукровий діабет. Етіологія і патогенез. Клініка. Діагностика та диференційна діагностика. Лікування.**

Нецукровий діабет – нейроендокринне захворювання, обумовлене дефіцитом антидіуретичного гормону або нечутливістю периферичних тканин до нього, клінічно виявляється порушенням водно-електролітного балансу.

Поширеність нецукрового діабету: 0,5-0,7% ендокринних захворювань, з однаковою частотою зустрічається у жінок і у чоловіків, найчастіше – у віці 20-40 років.

### **Етіологія і патогенез**

Захворювання спричиняється недостатністю (абсолютною або відносною) антидіуретичного гормону (АДГ, або вазопресина). АДГ активує реабсорбцію води у

дистальних каналцях ниркового нефрону, завдяки чому він отримав назву «антидіуретичний гормон». Недостатність АДГ знижує реабсорбцію рідини у нирках і сприяє виділенню великої кількості гіпоосмолярної неконцентрованої сечі.

**Центральний нецукровий діабет** (нейрогенний, гіпоталамічний) спричинений абсолютним дефіцитом антидіуретичного гормону внаслідок недостатньої його продукції гіпоталамусом. Причиною центральних форм нецукрового діабету можуть бути запальні, дегенеративні, травматичні, пухлинні та інші ураження різних ділянок гіпоталамо-нейрогіпофізарної системи (передні ядра гіпоталамуса, супраоптико-гіпофізарний тракт, задня частка гіпофіза), що призводять до недостатньої продукції вазопресина. Дійсному нецукровому діабету можуть передувати гострі або хронічні інфекції: грип, менінгоенцефаліт (диенцефаліт), ангіна, скарлатина, коклюш, всі види тифів, септичні стани, туберкульоз, сифіліс, малярія, бруцельоз, ревматизм. Грип із його нейротропним впливом зустрічається частіше за інші інфекції.

Захворювання може виникати після черепномозкової (випадкової або хірургічної) травми, сильного психоемоційного стресу, ураження електричним струмом, переохолодження, а також під час вагітності, незабаром після пологів або абортів. Причиною може бути і родова травма дитини.

Іноді нецукровий діабет виникає на тлі первинної пухлини гіпоталамо-гіпофізарної системи (аденома, тератома, гліома, краніо-фарингіома, саркоїдоз) або метастатичного ураження при раці молочної залози, щитовидної залози, бронхів. Певну роль можуть відігравати гемобластози: лейкоз, еритромієлоз, лімфогранульоматоз.

Почастішали випадки аутоімунного ураження гіпоталамуса. Нецукровий діабет нерідко поєднується з іншими ендокринними захворюваннями: гіпофізарним нанізмом, акромегалією, гігантизмом, адіпозо-генітальною дистрофією.

**Периферичний нецукровий діабет** (нефрогенний, нирковий, вазопресинрезистентний) обумовлений відносним дефіцитом антидіуретичного гормону - нечутливістю рецепторів ниркових каналців до даного гормону внаслідок генетичної їх патології. Периферичний нецукровий діабет розвивається на тлі нормальної продукції вазопресина, причиною захворювання є різке зниження чутливості рецепторів ниркових каналців до гормону або інактивація вазопресина в печінці, нирках, плаценті. Даний варіант нецукрового діабету частіше спостерігається у дітей.

Важкий нецукровий діабет з діурезом 40-50 л/добу може привести до приєднання нефрогенного нецукрового діабету, особливо при використанні неочищених імуногенних препаратів (особливо адиурекрина). Утворення аутоантитіл до препарату викликає аутоімунне ураження рецепторів до АДГ, нирковий епітелій втрачає чутливість до екзогенного вазопресину, що спричинює неможливість модулювати здатність нирок концентрувати сечу.

### **Клінічна картина**

Початок захворювання може бути раптовим або поступовим. Поступовий розвиток властивий ідіопатичним формам.

**1. Порушення водного гомеостазу. Поліурія** до 3-15-40 і більше л/добу, сеча безбарвна, з низькою питомою вагою 1000-1005. У дітей першим симптомом захворювання може бути енурез.

**Полідипсія** адекватна втраті рідини з сечею, імперативна спрага однаково виражена і вдень, і вночі. Кількість рідини, що випивається, коливається від 3 до 15 л, але іноді для насичення потрібно 20-40 і більше літрів води. Обмеження рідини хворим не рекомендується і навіть небезпечно - може призвести до розвитку гіперосмолярного кризу. Вираженість поліурії і полідипсії залежить від ступеня нейросекреторної недостатності.

**Симптоми дегідратації** виявляються і при огляді хворого: шкіра суха, пітливості не буває навіть тоді, коли втрата води із сечею повністю компенсується прийомом рідини.

**2. Астенічний синдром.** У зв'язку з необхідністю частого прийому рідини, зокрема вночі, у хворих виникає безсоння, підвищена дратівливість. Характерні психічні та емоційні порушення: головні болі, емоціональна лабільність, психози, зниження розумової активності.

Фізична астенізація виявляється схудненням (дуже рідко спостерігається ожиріння), діти відстають в зрості, фізичному і статевому розвитку.

**3. Дисфункція шлунково-кишкового тракту.** Зниження слиновиділення, інтенсивний питний режим спричиняє вторинне порушення секреторної і кислотоутворюючої функції шлунку - **анорексія**, симптоми гіпоацидного гастриту. Перерозтягнення шлунку великою кількістю води, що випивається, викликає опущення шлунку. Порушується транзит і формування калових мас - з'являються постійні **закрепи, коліт**.

**4. Дисфункція серцево-судинної системи.** При високій поліурії із зменшенням об'єму циркулюючої плазми формується компенсаторна тахікардія, лабільність пульсу, артеріальна гіпотонія, порушення терморегуляції.

Зміни внутрішніх органів не виражені - легені, печінка звичайно не страждають.

**5. Статева дисфункція.** У жінок - порушення менструальної функції, безпліддя. У чоловіків - зниження лібідо, потенції.

**6. Дисфункція центральної нервової системи.** При центральному нецукровому діабеті можуть спостерігатися неврологічні симптоми, пов'язані з підвищенням внутрішньочерепного тиску, здавленням деяких відділів мозку. При внутрішньочерепній пухлині можливі постійний головний біль, бітемпоральна геміанопсія, параліч очних м'язів, набряк дисків зорових нервів, зниження зору. Для ксантоматозу характерне ураження кісток черепа.

**Гіперосмолярний криз** розвивається при неадекватному відновленні втраченої з сечею рідини. З'являються симптоми зневоднення: різка загальна слабкість, нудота, блювота, пронос, болі в животі, лихоманка, головні болі, судоми, психомоторне збудження, тахікардія, гіпотонія, колапс. Під час дегідратації, не зважаючи на зменшення об'єму циркулюючої крові і зниження клубочкової фільтрації, поліурія зберігається, незмінною залишається і гіпоосмолярність сечі.

Характерні лабораторні ознаки згущення крові: підвищення рівня натрію, гемоглобіну, еритроцитів, залишкового азоту, осмолярності крові.

#### **Діагностика**

Одночасне визначення осмолярності плазми і сечі дає достовірну інформацію про порушення водного гомеостазу, характерне для нецукрового діабету.

Типова **гіпоосмолярність сечі** (100-200 мосмоль/л). Осмолярність сечі вимірюється безпосередньо осмометром або розраховується по формулі.

Осмолярність сечі (мосмоль/л) = (Питома вага сечі – 1000) x 33,3.

Сеча, що виділяється, знебарвлена, не містить ніяких патологічних елементів. Характерна **гіпоізостенурія**: зниження питомої ваги сечі у всіх порціях до 1000-1005.

Другий найважливіший діагностичний критерій – **гіперосмолярність плазми крові** більше 290 мосмоль/л. Осмолярність плазми крові вимірюється безпосередньо осмометром або розраховується по формулі (всі параметри сироватки враховуються в ммоль/л).

Осмолярність плазми (мосмоль/л) = 2 (Na сив.+К сив.) +Глюкоза сив. +Сечовина сив.

**Гіпернатріємія** перевищує 150 ммоль/л.

**Діагностичні проби** проводяться для диференціальної діагностики з психогенною полідипсією.

**1. Дегідратаційний тест** (проба із сухоїдінням)

Проба провокаційна, проводиться в умовах стаціонару, тривалість не повинна перевищувати 6-8 годин, у виняткових випадках 14 годин. Щогодини збирається вся сеча,

що виділяється, точно визначається її об'єм і питома вага, хворий зважується, визначається ЧСС і АТ. Повністю забороняється вживання рідини.

У здорових або пацієнтів з психогенною полідипсією діурез знижується, осмолярність сечі збільшується, через 2-4 години осмолярність сечі досягає величини осмолярності плазми і продовжує збільшуватися до 800 мосмоль/л.

У хворих на нецукровий діабетом погіршується загальний стан, спрага стає болісною, з'являються симптоми зневоднення, але кількість сечі, що виділяється, та її осмолярність і відносна щільність суттєво не змінюються. Осмолярність сечі залишається низькою (50-200 мосмоль/л), а осмолярність крові збільшується до небезпечних величин (більше 290 мосмоль/л).

При втраті ваги на 2% від початкового рівня або появі ознак важкої дегідратації (блювота, головний біль, гіпотонія, тахікардія) проба повинна бути припинена негайно.

### **2. Проба із внутрішньовенним введенням 2,5% розчину хлористого натрію.**

Хворому натщесерце дають випити воду з розрахунку 20 мл на 1 кг маси тіла. Через 30 хвилин катетеризують сечовий міхур для отримання проб сечі через кожні 15 хвилин незалежно від наявності позивів на сечовипускання. Після стабілізації темпу діурезу внутрішньовенно краплинно протягом 45 хвилин вводять 2,5% розчин хлориду натрію – 0,2 мл на 1 кг маси тіла, продовжуючи збирати 15-хвилинні порції сечі.

У здорових або при психогенній полідипсії на тлі сольового навантаження знижується діурез, підвищується питома вага сечі, осмолярність крові залишається нормальною.

При нецукровому діабеті об'єм і концентрація сечі істотно не міняються, зберігається гіпоосмолярність сечі, при цьому осмолярність крові значно підвищується.

### **3. Проба з препаратами вазопресина (десмопресином)**

При введенні підшкірно 5 ОД десмопресина через 1 годину у хворих на центральний нецукровий діабет поліпшується загальний стан, знижується діурез, підвищується питома вага сечі, осмолярність сечі збільшується більше ніж на 10% від початкової.

При психогенній полідипсії розвивається водна інтоксикація - головний біль, зменшення діурезу. При нефрогенному нецукровому діабеті вазопресин неефективний.

З метою з'ясування причини захворювання необхідно насамперед досліджувати стан гіпоталамо-гіпофізарної системи (детальне рентгенологічне, неврологічне і офтальмологічне дослідження). При необхідності вдаються до комп'ютерної томографії. Вирішальне значення в діагностиці могло б мати визначення базального і стимульованого рівня вазопресина в плазмі.

### **Класифікація**

По патогенезу виділяють нецукровий діабет:

- Істинний (первинний, ідіопатичний, родинний).
- Симптоматичний (набутий).

За результатами дегідратаційної проби виділяють декілька типів центрального нецукрового діабету.

1. Цілковита відсутність секреції АДГ (незначне підвищення осмолярності сечі на тлі зростання осмолярності плазми).

2. Ступінчасте зростання секреції АДГ (ступінчасте збільшення осмолярності сечі).

3. Запізнення секреції АДГ у відповідь на стимуляцію осморцепторів.

4. Знижена секреторна відповідь АДГ у відповідь на стимуляцію осморцепторів.

### **Диференціальний діагноз**

Проводять з цукровим діабетом, психогенною полідипсією, хронічним дифузним гломерулонефритом у стадії компенсаторної поліурії, з гіперпаратиреозом і первинним альдостеронізмом.

При *цукровому діабеті* поліурія рідко досягає такого високого рівня, як при нецукровому діабеті. Поліурія поєднується з глюкозурією і високою відносною щільністю сечі, підвищенням глікемії. При поєднанні цукрового і нецукрового діабету висока поліурія залишається після компенсації цукрового діабету і усунення глюкозурії.

**Психогенна полідипсія** (ідіопатична або у зв'язку з психічним захворюванням) характеризується первинною спрагою. Вона обумовлена функціональними або органічними порушеннями в центрі спраги, що призводять до безконтрольного прийому великої кількості рідини. Обмеження прийому рідини і дегідратація, що стимулюють утворення ендогенного вазопресину у хворих на психогенну полідипсію, на відміну від хворих на нецукровий діабет, не порушують загальний стан, кількість сечі, що виділяється, відповідно зменшується, а її осмолярність і відносна щільність нормалізуються. Прийом діуретичних засобів при психогенній полідипсії супроводжується збільшенням кількості добової сечі, при нецукровому діабеті спостерігається парадоксальний ефект - зниження діурезу.

**Хронічне захворювання нирок** у стадії компенсаторної поліурії характеризується порівняно невеликим зростанням кількості добової сечі (до 3-5 л), гіпо- та ізостенурією у межах 1010-1012, протеїнурією, наявністю патологічного сечового осаду та інших симптомів недостатності нирок.

**Гіперпаратироз** (хвороба Реклінгхаузена) також може протікати з поліурією. Проте при даному захворюванні не буває такої вираженої полідипсії і такої низької відносної щільності сечі. Типовими симптомами гіперпаратирозу є зміни скелета у вигляді остеопорозу, підвищення у крові рівня кальцію і зниження вмісту фосфору, сечокам'яна хвороба.

**Альдостеронізм** (підвищення мінералокортикоїдної функції кори наднирників) супроводжується, окрім спраги і поліурії, іншими типовими симптомами: слабкістю м'язів, судомами, парестезіями, артеріальною гіпертензією, гіпоглікемією.

### **Лікування**

**Дієта** хворих на нецукровий діабет передбачає обмеження солі, білків, виключення алкогольних напоїв. Призначається їжа з великою кількістю овочів, фруктів, молочних продуктів. Для зменшення спраги рекомендуються лимони, яблучні компоти, які слід вживати холодними.

**Етіотропне лікування** спрямоване на ліквідацію основної причини захворювання (якщо її вдасться встановити). При пухлинах гіпофіза або гіпоталамуса - хірургічне втручання або променева терапія, введення радіоактивного ітрію, кріодеструкція. При запальній природі захворювання - антибіотики, специфічні протизапальні засоби, дегідратація. При гемобластозах - терапія цитостатиками.

Основним і дуже ефективним методом лікування нецукрового діабету є **патогенетична замісна терапія** різними препаратами задньої частки гіпофіза.

**Адіурекрин** – препарат із порошкоподібно подрібненої висушеної задньої частки гіпофіза великої рогатої худоби, порошок вдихають через ніс. Через 20-30 хвилин після "понюшки" зменшується спрага, позиви до сечовипускання стають рідше, відносна щільність сечі дещо підвищується, але все таки не досягає нормальних цифр. Антидіуретичний ефект адіурекрина зберігається 6-8 годин. "Понюшка" препарату увечері у більшості хворих забезпечує спокійний нічний сон. Початкова доза адіурекрина – 0,03 г, при неефективності дозу збільшують до 0,05 г на прийом. При гострому і хронічному

запаленні слизової оболонки носа або навколоносових пазух введення порошку через ніс може бути неефективним.

**Адіуретин** – синтетичний аналог вазопресина. Вводять інтраназально по 1-4 краплі 2-3 рази на день.

**Десмопресин** – генно-інженерний аргінін-вазопресин, відрізняється високою ефективністю. Десмопресин вводять інтраназально по 1-2 краплі (по 10 мкг 1-2 рази на добу) або приймають всередину таблетки (100-200 мкг) 1-3 рази на день..

Коли інтраназальне вживання препаратів задньої частки гіпофіза виявляється неможливим або недостатньо ефективним (наприклад, внаслідок риніту), вдаються до ін'єкцій пітуїтрину, екстракту задньої частки гіпофіза. Пітуїтрин (вазопресин з оксітоцином) вводять підшкірно по 1 мл (5 ОД) 2-3 рази на день. Препарат виявляє виражену антидіуретичну дію впродовж 8-10 годин.

При передозуванні вазопресина та інших препаратів антидіуретичної дії можуть розвинути симптоми водної інтоксикації: збудження, головний біль, сплутана свідомість, судоми, болі в животі, пронос, затримка рідини, іноді кома. Ці явища пов'язують з набуханням мозку внаслідок затримки рідини.

Для **симптоматичного лікування** нецукрового діабету, особливо при гіпоталамічному і нефрогенному нецукровому діабеті, використовують деякі сечогінні препарати тіазидної групи - **зіпотиазид** по 100 мг/добу. У хворих на нецукровий діабет гіпотіазид виявляє парадоксальний ефект - знижує клубочкову фільтрацію і екскрецію натрію, кількість сечі, що виділяється, знижується на 50-60%. При цьому екскреція калія посилюється. Препарат ефективний не у всіх хворих.

Пероральний цукрознижуючий препарат **хлорпропамід** також виявляється ефективним у низки хворих на нецукровий діабет, особливо при поєднанні його із цукровим діабетом. Хлорпропамід призначають в добовій дозі 250 мг 2-3 рази на день. Механізм його антидіуретичної дії повністю не з'ясований, можливо, хлорпропамід потенціює ефект ендогенного вазопресина, підвищує чутливість рецепторів нирок до гормону. Ефект з'являється через 3-4 дні щоденного прийому. Щоб уникнути гіпоглікемії та гіпонатріємії під час вживання хлорпропаміда, необхідно контролювати рівень глюкози і натрію в крові.

## **6. Гіпопітуїтаризм. Етіологія і патогенез. Клініка. Діагностика і диференційна діагностика. Лікування.**

Пангіпопітуїтаризм - це зниження або випадіння тропних функцій гіпофіза, із вторинною гіпофункцією інших периферичних ендокринних залоз. До гіпопітуїтарних синдромів належать гіпофізарна кахексія (хвороба Симмондса) і післяродовий гіпопітуїтаризм (хвороба Шихана).

### **ХВОРОБА СИММОНДСА**

Гормональна недостатність гіпоталамо-аденогіпофізарної системи розвивається на ґрунті інфекційних, токсичних, судинних (при системних захворюваннях сполучної тканини), травматичних, пухлинних, алергічних, аутоімунних уражень передньої частки гіпофіза і (або) гіпоталамуса. Аналогічний клінічний синдром виникає також в результаті променевої або хірургічної гіпофізектомії.

Захворюванню можуть передувати грип, енцефаліт, тифи, дизентерія, гнійні процеси в різних органах і тканинах із тромбоемболічними ускладненнями і некрозом гіпофіза, черепно-мозкові травми, що супроводжуються внутрішньомозковими крововиливами в гіпоталамус або гіпофіз.

Однією з найбільш частих причин захворювання у жінок є аборт і особливо пологи, вагітності, що ускладнилися еклампсією, сепсисом, тромбоемболією, масивними (700-1000 мл) крововтратами, які ведуть до порушень гемоциркуляції в гіпофізі, ангіоспазмам, гіпоксії і некрозу. У ряду хворих причини гіпопітуїтаризма виявити не вдається (ідіопатичний гіпопітуїтаризм).

Морфологічною основою даного захворювання є атрофія гіпофіза із заміщенням його залозистих елементів сполучною тканиною.

### **Клінічна картина**

Клінічна симптоматика захворювання варіабельна і складається із специфічних симптомів гормональної недостатності та поліморфних нейровегетативних проявів. Частіше хворіють жінки у віці 30-40 років.

**1. Синдром гіпогонадизму** обумовлений зниженням або цілковитим випадінням гонадотропної регуляції статевих залоз. Ці порушення нерідко передують появі всіх інших симптомів. Втрачається статеве бажання (лібідо), знижується потенція, випадає волосся на лобку і в пахвових западинах. Зовнішні і внутрішні статеві органи поступово атрофуються. У жінок рано і швидко зникають менструації, грудні залози зменшуються в об'ємі, ареоли сосків втрачають пігментацію. У чоловіків зникають вторинні статеві ознаки (статеве, пахвове овоłosіння, вуса, борода), атрофуються яєчка, передміхурова залоза, сім'яники, статевий член.

**2. Синдром гіпотирозу** обумовлений зменшенням продукції тиротропіну, формується швидко або поступово. Виникає сонливість, млявість, адинамія, знижується розумова і фізична активність. Тироїдна гіпофункція призводить до порушення метаболічних процесів в міокарді. Сповільнюються скорочення серцевого м'яза, тони серця стають глухими, артеріальний тиск знижується. Розвивається атонія шлунково-кишкового тракту і запори.

**3. Синдром гіпокортицизма** визначається ступенем зниження функції надниркових залоз. Важкий гіпокортицизм знижує опірність хворих до інфекційних захворювань і різних стресових ситуацій, посилює загальну слабкість, адинамію, гіпотонію і сприяє розвитку гіпоглікемії. Характерні спонтанні ранкові гіпоглікемії з втратою свідомості.

**4. Синдром обмінно-трофічних порушень** проявляється різким схудненням, зникненням підшкірної клітковини, атрофією м'язів, *передчасним старінням (прогерія)*. Шкіра суха, атрофічна, зморшкувата, бліда із землистим відтінком, тургор значно знижений. Очі у хворих западають. Волосся стає ламким, тьмяним, втрачає нормальне забарвлення, випадає. З'являється ламкість нігтів. Зуби розхитуються і руйнуються. Нижня щелепа атрофується, як у старечому віці. Розвивається *дифузна декальцинація кісток*, що супроводжується больовими відчуттями в кістках і явищами остеопорозу.

**5. Гіпоталамічний компонент** в клінічній симптоматиці може проявлятися порушенням терморегуляції частіше з гіпотермією, але іноді з субфебрилітетом і вегетативними кризами (гіпоглікемія, озноб, тетанічний синдром, поліурія). Нерідко розвиваються порушення периферичної нервової системи з поліневритами, полірадікулоневритами.

**Психічні порушення** спостерігаються при всіх варіантах гіпоталамо-гіпофізарної недостатності. Характерне зниження емоційної активності, байдужість до того, що оточує, депресія та інші психічні відхилення аж до шизофреноподібного галлюцинаторно-параноїдного психозу.

Деякі відмінності в клінічній симптоматиці можуть бути пов'язані з неоднаковими етіологічними чинниками. Так, за наявності пухлинного процесу на перший план можуть виступати **симптоми підвищеного внутрішньочерепного тиску** - головний біль, погіршення зору і зміна очного дна (застійний сосок зорового нерва), блювота центрального походження. Вірусний менінгоенцефаліт дає клініку вогнищевої неврологічної симптоматики і хронічної рецидивуючої інфекції. При підбугровій локалізації ураження спостерігається клінічна картина гіпоталамічного синдрому з періодичними кризами.

## ХВОРОБА ШИХАНА

Своєрідною формою полігландулярної недостатності є **післяпологовий гіпопітуїтаризм** - хвороба Шихана (Шиена, Шехана, Sheehan).

Первинним чинником розвитку патологічного процесу є спазм артеріальних судин передньої частки гіпофіза внаслідок крововтрати і колапсу в період пологів, що призводить до порушення портального кровопостачання аденогіпофіза. Встановлено, що при короткочасному спазмі (до однієї години) мають місце лише функціональні порушення, при тривалішому - гинуть залозисті елементи аденогіпофіза. Область ураження може бути різною і не перебуває в прямій залежності від тяжкості кровотечі.

Частота хвороби Шихана, за даними різних авторів, складає приблизно один випадок на 60-70 ускладнених пологів.

**1. Симптоми маніфестації** спостерігаються вже в перші 3-4 дні. З'являються **головні болі, запаморочення, епізоди втрати свідомості**, сноподібне затьмарення свідомості, оглушеність, підвищення температури тіла, агалактия. Одночасно розвиваються **різка загальна слабкість, анорексія, нерідко блювота, спрага**, часте сечовипускання з поліурією до 10 л на добу (транзиторні форми нецукрового діабету). Період післяпологового перебування в стаціонарі, як правило, затягується до 1-3 місяців.

**2. Виражена астенія, зниження трофіки, анорексія**, поступово наростаючі вегетативно-трофічні та обмінно-ендокринні порушення супроводжують перебіг хвороби впродовж наступних років. Хворих турбують загальна слабкість, нездужання, відчуття мерзлякуватості, відсутність апетиту, раннє постаріння і схуднення.

При об'єктивному обстеженні звертають на себе увагу **прогерія, зниження трофіки, "алебастрова" блідість**, іноді жовтушне забарвлення і сухість шкіри, схильність до набряків, депігментація окремих ділянок шкіри, навколососкових ареол. Волосся випадає, причому на голові їх ріст до певної міри звичайно відновлюється, а на лобку, в пахвових западинах волосся повністю відсутнє. Виявляються й інші порушення трофіки - ламкість нігтів, руйнування зубів та ін.

**3. Синдром гіпогонадизму:** молочні залози атрофуються, менструальний цикл не відновлюється (менструації відсутні або бувають нерегулярними і мізерними). При гінекологічному дослідженні виявляється вторинна гіпоплазія статевого апарату

**4. Синдром гіпотирозу** із всією характерною симптоматикою може іноді переважати у в клінічній картині.

**5. Симптоми надниркової недостатності** виразно виявляються рідко. Однією з таких ознак є схильність до гіпоглікемії, аж до важких коматозних станів.

**6. Недостатність антидіуретичної функції** нерідко має місце та проявляється транзиторними формами нецукрового діабету або ізостенурією з відносно низькою відносною щільністю сечі (1006-1012) і помірною поліурією.

Гіпопітуїтарні порушення можуть виявитися не відразу після ускладнених пологів, а через певний проміжок часу, будучи при цьому спровоковані різними стресовими ситуаціями - несприятливими умовами життя, недоїданням. У таких випадках гіпопітуїтаризм може виявитися коматозним станом.

На відміну від гіпоталамо-гіпофізарної кахексії Симмондса для хвороби Шихана не характерне різке виснаження і важкі обмінно-дистрофічні порушення. Типово поєднання гіпотирозу і гіпокортицизма при відносно меншому порушенні функції статевих залоз.

### Діагностика гіпопітуїтарних синдромів

При **клінічних і біохімічних лабораторних дослідженнях** у хворих із гіпопітуїтарними синдромами нерідко визначається нормохромна анемія, іноді лейкопенія із зниженням кількості нейтрофілів. Можуть бути мікроальбумінурія і гіпоізостенурія, переважно при підбугровій локалізації ураження і залученні в процес нейрогіпофізу. Рівень цукру в крові натщесерце знижений або в межах нижньої межі норми, глікемічна крива сплюснена. Дещо знижений рівень натрію і хлору в крові, підвищений вміст холестерину, але ці зміни, як і інші біохімічні показники, недостатньо специфічні.



**Гормональні дослідження** свідчать про значне зниження в крові аденогіпофізарних гормонів (кортикотропіну, тиротропіну, фолітропіна, соматотропіна). У плазмі крові зменшений вміст глюкокортикоїдів, тироксину, а також йоду, пов'язаного з білками крові. Знижена добова екскреція з сечею 17-кетостероїдів, 17-оксикортикостероїдів, естрогену, гонадотропінів. Знижене захоплення радіоактивного ізотопу йоду щитоподібною залозою.

Вторинний характер **гіпотирозу** підтверджується пробою з тиротропіном: після внутрішньом'язового введення 10 ОД тиротропіну поглинання йоду щитоподібною залозою підвищується протягом 1-3 діб. Основний обмін знижений.

Для підтвердження вторинного характеру **гіпокортицизму** проводять пробу з кортикотропіном: у відповідь на введення кортикотропіну підвищується рівень 11-ОКС і кортизола в плазмі крові, а також екскреція 17-ОКС і 17-КС із сечею.

По мірі зниження рівня гормонів периферичних залоз, у відповідь реакції на введення тропних гормонів (тиротропіну і кортикотропіну), можна судити про вираженість гіпофізарної недостатності і, отже, про тяжкість захворювання. Певну допомогу надають проби, спрямовані на виявлення функціональних резервів аденогіпофіза. Зокрема, про резерви адренкортикотропіної функції дає відповідь проба з метапіроном, який вибірково пригнічує синтез кортизола в корі наднирників: при збережених резервах гіпофіза, на фоні прийому метапірона (по 0,5 г 4 рази на добу) відбувається підвищення екскреції 17-ОКС із сечею. Про резерви тиротропіної функції роблять висновок по підвищенню рівня тиротропіну в крові у відповідь на введення синтетичного тироліберина, про резерви соматотропіної функції - по реакції у відповідь на введення аргініну.

#### **Диференціальний діагноз**

Диференціальний діагноз проводять із захворюваннями, що супроводжуються виснаженням (злоякісні новоутворення, хроніосепсис, туберкульоз), хворобою Аддісона, гіпотирозом, нервовою анорексією.

При **соматичній кахексії** спостерігається відповідна симптоматика і дані лабораторних досліджень основного захворювання.

**Первинна недостатність надниркових залоз** не супроводжується соматичною кахексією, гіпотирозом, недостатністю статевих залоз і характеризується типовою пігментацією. Проба з кортикотропіном негативна – введення кортикотропіна не супроводжується підвищенням низького рівня кортикостероїдів в крові та сечі.

При **первинному гіпотирозі** є більш виражена та ізольована недостатність щитоподібною залози. Проба з тиротропіном негативна.

**Нейрогенна анорексія** розвивається у дівчаток в пубертатному періоді та у молодих жінок. Про нейрогенну анорексію свідчить розвиток захворювання після нервового потрясіння, в результаті прагнення до схуднення за рахунок обмеження в їжі, а також загальний задовільний стан, відсутність ознак гіпотирозу і гіпофункції статевих залоз, не спостерігається випадіння волосся на тілі та атрофія грудних залоз. Вміст гормонів у крові і екскреція їх із сечею не змінені.

Вираженість анемії інколи дає підставу для диференціальної діагностики із **захворюваннями крові**, а важкі гіпоглікемії можуть симулювати пухлини підшлункової залози - **інсуліноми**.

#### **Лікування гіпопітуїтарних синдромів**

Незалежно від природи захворювання при всіх формах органічного гіпопітуїтаризма лікування повинне бути наполегливим, систематичним і проводитися майже завжди протягом всього життя.

**Дієта** хворих повинна бути висококалорійною із підвищеним вмістом білків, вуглеводів, мінеральних солей і вітамінів. Вітаміни А, Е, С, групи В вводять додатково. Показано призначення білкових кровозамінників.

**Етіологічне лікування** залежить від причини і характеру патологічного процесу, що лежить в основі захворювання. При пухлинах підбугорно-гіпофізарної області рекомендується їх оперативне видалення, кріодеструкція, підсадка радіоактивного золота або ітрію, глибока променева терапія. Наявність запального процесу вимагає призначення антибіотиків, антигістамінних та інших протизапальних засобів. При хронічному запаленні показані розсмоктуючі і дегідратуючі засоби. При підозрі на туберкульозне ушкодження необхідне призначення специфічної терапії.

**Патогенетичне лікування.** Замісна гормональна терапія починається звичайно з препаратів надниркових та статевих гормонів і, в останню чергу, тироїдних гормонів.

Для **усунення гіпокортицизму** використовують лікарські речовини перорального введення, але у важких випадках лікування починають з парентеральних засобів. Призначаються глюкокортикоїди: гідрокортизон (50-200 мг щодня), преднізолон (5-15 мг) або кортизон (25-75 мг) на добу.

Мінералокортикоїдна недостатність усувається 0,5% дезоксикортикостерону ацетату (ДОКСА) по 0,5-1 мл внутрішньом'язово щодня, через день або 1-2 рази на тиждень, надалі переходять на сублінгвальні таблетки по 5 мг 1-2 рази на день. Використовується також 2% суспензія дезоксикортикостерону триметилацетата двотижневої пролонгації. Ефективна підшкірна імплантація кристала ДОКСА, що містить 100 мг, тривалістю дії 4-6 місяців.

На тлі замісної терапії кортикостероїдами (через 10-15 днів від її початку) додають кортикотропін короткої або (краще) пролонгованої дії (24-30 годин). Велика ефективність і краща переносимість спостерігається при використанні "синактен-депо" для парентерального введення (1 мл (100 ОД) 1-3 рази на тиждень).

**Недостатність статевих залоз** компенсується у жінок за допомогою естрогену і прогестинів, а у чоловіків - препаратів андрогенної дії. Лікування статевими гормонами поєднують із введенням гонадотропінів. Замісною терапією у жінок штучно відтворюється менструальний цикл; 15-20 днів вводиться естроген (мікрофоллін), а в наступні 6 днів - гестагени (прегнін, прогестерон, туринал). При синдромі Шихана використовують із замісною метою синтетичні комбіновані прогестіно-естрогенні препарати (інфекундин, бісекурин, нон-овлон, ригевідон, тризистон та інш.). Крім специфічного впливу на статевий апарат, відповідні гормони виявляють позитивний трофічний і анаболічний ефекти.

У чоловіків із замісною метою застосовують метилтестостерон по 5 мг 3 рази на день під язик, тестостерон-пропіонат по 25 мг 2-3 рази на тиждень внутрішньом'язово або препарати пролонгованої дії: 10% розчин тестената по 1 мл кожні 10-15 днів, сустанон-250 1 мл 1 раз на 3-4 тижні.

**Тироїдна недостатність** усувається тироїдними гормонами, що вводяться одночасно з кортикостероїдними препаратами, оскільки посилення обмінних процесів посилює гіпокортицизм. Останніми роками використовують переважно синтетичні комбіновані препарати, що містять тироксин і трийодтиронін (тиреокомб, тиреотом).

Всім хворим призначають **анаболічні стероїди**: метандростенолон (5 мг 2 рази на день), метандростендіол під язик (25 мг 2 рази на день) або ретаболіл (1 мг 1 раз на 3 тижні).

У зв'язку з вираженим зневодненням в дієту додають натрію хлорид, внутрішньовенно вводять ізотонічний розчин натрію хлориду (500-700 мл) в поєднанні з 5% розчином глюкози (200-300 мл). Схеми лікування і дози гормонів, що вводяться, підбирають в умовах стаціонару.

Доцільно призначати *препарати загальнозміцнюючої і загальнотонізуючої дії*, а також препарати, що поліпшують функцію кровотворення. Рекомендуються залізовміщуючі речовини, фолієва кислота, вітамін В<sub>12</sub>.

Не слід призначати хворим з метою стимуляції апетиту інсулін, тому що навіть малі дози його можуть викликати важку гіпоглікемію.

## **7. Ожиріння. Етіологія та патогенез. Класифікація. Клініка. Діагностика. Лікування. Ожиріння у дітей та підлітків.**

Ожиріння - захворювання, що протікає з порушенням обміну ліпідів і підвищенням маси тіла.

Ожиріння різного ступеня виявляється у 12% населення, значно частіше у жінок (18,5%), ніж у чоловіків (7,8%), рідше серед людей фізичної праці (10,6%), ніж у інженерно-технічних працівників (13,1%). Серед школярів ожиріння спостерігається у 11,2%. Надлишок маси тіла на 20-55% зменшує тривалість життя на 3,3 роки.

Жирова тканина є самостійним утворенням, що розвивається з особливого ретикулярного зачатка. У жировій тканині відбувається утворення і відкладення жиру. Вона виконує три функції: синтез тригліцеридів з ліпідів і глюкози; збереження їх у жирових депо; звільнення вільних жирних кислот (ліполіз).

У зрілій жировій клітині цитоплазма виражена навколо ядра і містить ліпідні включення. Мембрани жирових клітин мають високочутливі рецептори до всіх гормонів.

Існує два різновиди жирової тканини, що відрізняються одна від одної по структурі і функції. Виділяють однопорожнинні *білі жирові клітини* крупних розмірів (120 мкм в діаметрі) і багатопорожнинні *бурі жирові клітини* малих розмірів (25-40 мкм). У огрядних людей виявляється збільшення розмірів і кількості жирових клітин, які слабо метаболізують глюкозу.

### **Етіологія і патогенез**

У виникненні і розвитку ожиріння велике значення мають зовнішні і внутрішні фактори, що призводять до невідповідності між кількістю енергії, що витрачається, і надходженням енергетичних субстратів. Провідне місце посідає *аліментарний чинник*, розвиток ожиріння внаслідок надмірного споживання їжі, перш за все вуглеводів, які легко засвоюються в організмі. Надмірне надходження в організм харчових речовин призводить до того, що вони перетворюються на жирове депо.

Певне значення в етіології ожиріння має *спадково-конституціональний чинник*. Схильність до ожиріння успадковується. У однойцевих близнят частіше одночасно розвивається огрядність, ніж у двояцевих. Ожиріння є спадковим розладом метаболізму і пов'язане з певним генетичним дефектом.

Найчастіше ожиріння розвивається у дорослих *після 40 років*. Разом із зміною активності залоз внутрішньої секреції і зниженням окислювальних процесів, певне значення в розвитку ожиріння у літніх людей мають порушення у ферментних системах.

Звичайно ожиріння у жінок розвивається у 2 рази частіше, ніж у чоловіків, що пов'язане з більшою лабільністю у функціонуванні у них залоз внутрішньої секреції і статевих залоз.

Основна причина ожиріння полягає в порушенні центральних нервових регуляторних механізмів, допоміжними чинниками є *надмірне споживання їжі та гіподинамія*.

Важливу роль у розвитку ожиріння відіграє *порушення гіпоталамічних центрів*: стресові фактори (переохолодження, перегрівання та інш.), психічні травми, травми черепа, нейрохірургічні втручання, внутрішньоутробні пошкодження черепа, нейроінфекції, ревматизм, ангіна, малярія, туберкульозний менінгіт, епідемічний паротит, пухлини головного мозку. При *недостатній функції гіпофіза* зменшується продукція тиротропіну і ліпотропіну, підвищується функція острівцевого апарату підшлункової залози, відбувається гальмування мобілізації жиру, посилений перехід вуглеводів у жири,

збільшується споживання тканинами вуглеводів, у зв'язку з чим знижується рівень цукру в крові та виникає відчуття голоду.

При **дефіциті тиреоїдних гормонів** спостерігається виражена гіперліпемія, гіперхолестеринемія і посилюється відкладення жиру в тканинах.

Значний вплив на жировий обмін робить **кора наднирників**. Найбільш суттєва роль належить глюкокортикоїдам, що сприяють збільшенню вмісту жиру в організмі внаслідок посилення процесів ліпогенезу. При тривалому надлишку кортизола спостерігається гіперліпемія і гіперхолестеринемія. Розлад водно-сольового обміну у хворих на ожиріння до певної міри пов'язують з порушеннями мінералокортикоїдної функції кори наднирників внаслідок підвищеної секреції альдостерону.

Існує взаємозв'язок між розвитком ожиріння і **недостатньою функцією статевих залоз**. Нерідко огрядність спостерігається у чоловіків, що хворіють на первинний гіпогонадізм, адіпозо-генітальну дистрофією, синдромом Клайнфельтера. У жінок ожиріння частіше зустрічається при вагітності та в клімактеричний період.

Розрізняють три типу сегментарного відкладення жиру: **верхнє** (на обличчі, тулубі та верхній частині живота), **середнє** (на сідницях, навколо тазу і в нижній частині живота) і **нижнє** (у області нижніх кінцівок). Сегментарне ожиріння пов'язують з порушенням трофічної і регулюючої функцій центральної нервової системи (через симпатичну і парасимпатичну системи).

### **Класифікація**

Класифікація ожиріння (Д.Н.Шуригін, П.О.Возіцький, К.А.Сидоров)

1. Форми первинного ожиріння:

1.1. Аліментарно-конституціональне ожиріння.

1.2. Нейро-ендокринне ожиріння:

1.2.1. гіпоталамо-гіпофізарне ожиріння

1.2.2. адіпозо-генітальна дистрофія (у дітей і підлітків).

2. Форми вторинного (симптоматичного) ожиріння:

2.1. Церебральне.

2.2. Ендокринне:

2.2.1. гіпотироїдне

2.2.2. гіпооваріальне

2.2.3. клімактеричне

2.2.4. наднирникове.

3. Стадії ожиріння:

3.1. прогресуюче;

3.2. стабільне.

4. Ступені ожиріння:

- перший ступінь (фактична маса тіла перевищує "ідеальну" не більше ніж на 20%)
- другий ступінь (надлишок маси тіла становить 30-49%)
- третій ступінь (фактична маса тіла перевищує "ідеальну" на 50-99,9%)
- четвертий ступінь (фактична маса тіла перевершує "ідеальну" на 100% і більше).

**Аліментарно-конституціональна форма ожиріння:** є переїдання або асиметричне харчування при різко обмеженому фізичному навантаженні, найближчі родичі страждають на ожирінням.

**Гіпоталамо-гіпофізарна форма ожиріння:** у хворих надлишок маси, є порушення функції гіпоталамуса (розлад сну, булімія, полідипсія, раннє порушення статевої функції, стійка гіпертонія). Відкладення жиру спостерігається у області живота, тазового поясу,

тулуба, молочних залоз, обличчя. У хворих відсутні ознаки синдрому Іценко-Кушинга, але виявляється виражена гіпертонія.

**Адіпозо-генітальний синдром** характеризується прогресуючим ожирінням, затримкою росту і розвитку статевої системи. До адіпозо-генітальної дистрофії відносяться ті випадки захворювання у дітей і підлітків, в основі яких лежать функціональні порушення гіпоталамо-гіпофізарної системи.

Ожиріння, що поєднується з недорозвиненням органів статевої системи, що виникає в дитячому або підлітковому віці внаслідок хромобобної аденоми гіпофіза, краніофарінгіоми або яких-небудь інших органічних процесів у центральній нервовій системі, дозволяє діагностувати адіпозо-генітальний синдром.

#### **Клінічні прояви ожиріння**

Для визначення середньої (нормальної) маси тіла і діагностики ожиріння запропоновано ряд способів.

1. **Показник Брока:** нормальна маса тіла особи в кг: *зріст (см) - 100*.

2. **Показник Брейт мана:** нормальна маса тіла рівна: *[зріст (см) x 0,7] мінус 50*.

3. **Показник Давепорта:** *[маса тіла (г) / зріст (см)]<sup>2</sup>*

Показник вище 3,0 свідчить про наявність ожиріння.

4. **Показник Борогардта** *[зріст (см) x об'єм грудної клітки (см)] / 240*

Якщо перевищує норму на 15-30, то у хворого ожиріння.

Вказані показники розраховані на чоловіків у віці 25-30 років, що мають нормостенічну конституцію і середній розвиток мускулатури.

Використовується також метод визначення товщини складки шкіри (по А.А.Коровіну) в підреберній області (у нормі вона становить 1-1,5 см). Товщина основи складки більше 2 см свідчить про ожиріння.

Для практичних цілей при обчисленні ідеальної маси тіла використовують таблиці, в основу яких покладені показники зросту, статі, віку, особливості конституції.

Характерна **підвищена стомлюваність**, зниження фізичної і розумової працездатності, загальне нездужання, головні болі, відчуття тяжкості в голові, задишка при фізичному навантаженні.

Періодично хворі скаржаться на **відчуття голоду**, слабкість, пітливість, тремтіння кінцівок, запаморочення. Подібні напади частіше виникають ввечері або вночі.

При гіпоталамо-гіпофізарних формах ожиріння спостерігається спрага, підвищений апетит, сонливість.

При гіпотироїдних формах огрядності переважають млявість, апатія, мерзлякуватість, запори.

При супутніх захворюваннях органів травлення хворі скаржаться на печію, болі в животі, нудоту, розлади дефекації.

При ураженні серцево-судинної системи спостерігається **задишка, серцебиття**, болі у області серця, набряки на ногах. Іноді хворі скаржаться на болі в суглобах, м'язові болі та болі в поперековій області.

Для **аліментарно-конституціонального ожиріння** характерний рівномірний розподіл жирової клітковини по всьому тілу.

При **гіпоталамо-гіпофізарної форми** ожиріння відкладення жиру визначається переважно у області обличчя, плечового поясу, молочних залоз, живота і кінцівок.

При **гіпооваріальному ожирінні** жирові відкладення локалізуються переважно у області тазу і стегон, іноді в потиличній області. При гіпотироїдному ожирінні розподіл жиру рівномірний.

**Шкірні покриття** при ожирінні можуть бути нормального, блідого або червонуватого забарвлення. У осіб молодого віку іноді визначаються вузькі, червонуватого кольору, атрофічного характеру **стриї**, розташовані на шкірі живота, молочних залоз, на внутрішніх поверхнях плечей і стегон. Внаслідок застійного характеру

кровообігу виникають зміни судинної мережі шкіри і підшкірної клітковини, що виявляються розвитком телеангіоектазій.

Нерідко у хворих спостерігається підвищене потовиділення, виникає мацерація шкіри, іноді екзема, піодермія, фурункульоз, себорея волосистої частини голови, випадіння волосся, підвищена ламкість нігтів.

Внаслідок місцевого порушення крово- і лімфообігу, підвищеного навантаження на суглобовий апарат через велику масу тіла виявляється **недорозвинення м'язів і ураження опорно-рухового апарату**. Розвивається остеохондроз, деформуючий спондиліоз, остеоартроз, остеопороз.

Внаслідок значного накопичення жиру і ослаблення стінки живота виникають пупкові та пахові грижі, розходження прямих м'язів живота.

При ожирінні вражаються всі органи і системи організму, але найчастіше страждає **серцево-судинна система**. У кожного четвертого хворого підвищується артеріальний тиск. Висота артеріального тиску залежить від ступеня ожиріння. Причина гіпертонії у огрядних людей обумовлена збільшеним хвилинним об'ємом серця при нормальному периферичному опорі судин. Причиною підвищення хвилинного об'єму циркуляції при ожирінні є збільшене споживання кисню жировою тканиною, в якій посилений кровообіг.

**Підвищення артеріального тиску** у огрядних хворих пов'язане і з невідповідністю збільшеного хвилинного об'єму крові та не зміненого при збільшенні маси тіла, об'єму судинного русла. При накопиченні жиру в організмі збільшується механічний опір потоку крові та посилення метаболічних процесів.

Відкладення жирової тканини веде до збільшення площі судинного русла, утруднюючи його регуляцію і сприяючи виникнення **судинної дистонії**. Крім того, гіпертензію у хворих на ожирінням пов'язують з електролітними порушеннями і первинним альдостеронізмом.

Для всіх форм ожиріння характерний **підвищення прекапілярного опору** потоку крові, що може бути спричинене нейрогуморальним впливом (симпатикотонія) і механічною перешкодою (збільшення об'єму жирової тканини).

У зв'язку з гіпертонією збільшується навантаження на міокард, виявляється **гіпертрофія лівого шлуночку**, рідше розширення серця в поперечнику. Окрім перевантаження міокарду гіпертонією, робота серця утруднена через механічні перешкоди (високе стояння діафрагми, жирові відкладення в черевній порожнині, м'язі серця і перикарді). Відкладення жиру між м'язовими волокнами викликають дистрофію міокарду, а потім і атрофію. Дистрофічні зміни в серці зустрічаються у 23% огрядних хворих і спостерігаються частіше у жінок, ніж у чоловіків.

Ожиріння сприяє також **атеросклерозним змінам** в серцево-судинній системі. Вважають, що ожиріння саме по собі потенціює розвиток атеросклерозу. Збільшена кількість жиру збільшує навантаження на серце і судини і прискорює розвиток атеросклерозу. Дистрофічні зміни в міокарді і атеросклерозний процес призводить до помітного зниження скорочувальної здатності м'яза серця.

Ожиріння впливає також на **функціональний стан легень**. Головну роль в порушенні функції легень при ожирінні відіграє механічна перешкода (відкладення жиру в мезентеріально-оментальній і припиркових областях, що значною мірою перешкоджає екскурсії діафрагми). **Утруднення дихання** виникає не тільки у зв'язку з високим стоянням діафрагми, а також із здавленням вен заднього середостіння, що веде до венозного застою в плеврі та накопичення рідини в плевральних порожнинах.

Виникає **дихальна недостатність** з відносною гіповентиляцією і як наслідок - гіперкапінія з недостатнім насиченням артеріальної крові киснем і легенева гіпертензія. Ожиріння супроводжується зменшенням експіраторного об'єму дихання і розвитком вентиляційної недостатності. **Гіповентиляція** є ознакою легенево-серцевої недостатності. У хворих на ожирінням під час фізичного навантаження швидко настає задишка і почастішання пульсу, що супроводжується посиленням утворення молочної кислоти.

У 1956 р. описаний **синдром Піквіка**, що виявляється вираженим ожирінням, сонливістю, ціанозом, періодичним диханням, судомами, поліцитемією і гіпертрофією лівого шлуночку. Існує думка, що синдром Піквіка - це захворювання діенцефального генезу. На користь цього свідчить той факт, що розвитку синдрому Піквіка у дітей передують нейроінфекція.

У хворих на ожиріння часто виявляються захворювання **травного тракту**. Цьому сприяє підвищення тиску в черевній порожнині, ослаблення регулюючого впливу м'язів черевного преса внаслідок слабкості м'язів, а також застою крові у венозних сплетіннях органів черевної порожнини.

Нерідко спостерігається порушення зовнішньосекреторної функції підшлункової залози, іноді ожиріння поєднується з цукровим діабетом. Найбільш поширена патологія печінки при ожирінні - **стеатоз печінки**.

Поряд із ознаками зниження концентраційної **функції нирок**, майже у половини хворих на ожиріння виявляється протеїнурія, іноді мікрогематурія, що поєднується у ряді випадків з лейкоцитурією та циліндрурією, які пов'язують із застійними явищами в нирках.

При всіх формах ожиріння виявляються ознаки **ураження нервової системи**. Причиною неврологічних симптомів при ожирінні вважають безпосередній вплив підвищеного рівня кортикостероїдів на нервову тканину, порушення мозкового кровообігу на ґрунті гіпертензії і внаслідок підвищеного внутрішньочерепного тиску. Всю неврологічну симптоматику можна розділити на ряд синдромів:

- а) синдром ураження підкоркових (гіпоталамо-стовбурових) структур;
- б) синдром розсіяної органічної мікро симптоматики;
- в) синдром іритациї периферичних нервових утворень;
- г) синдром неврозоподібних нервових розладів.

**Гіпоталамо-гіпофізарне ожиріння** є наслідком зменшення секреції тропних гормонів, підвищення функції інсулярного апарату підшлункової залози, що призводить до гальмування мобілізації жиру, посиленого переходу вуглеводів у жири, збільшеного споживання вуглеводів тканинами, до зниження цукру в крові та до виникнення відчуття голоду. Підвищене споживання їжі при нестачі фізичної активності веде до розвитку ожиріння.

Істотна роль в патогенезі ожиріння належить **зниженій функції щитоподібної залози**. Звертається увага на роль прищитоподібних залоз, у огрядних хворих нерідко спостерігається схильність до каменеутворення в нирках, жовчному міхурі та інших органах.

Виявлений тісний взаємозв'язок між ожирінням і цукровим діабетом. У огрядних осіб досить часто спостерігається **порушення толерантності до вуглеводів**. Ожиріння є діабетогенним фактором, служить поштовхом до виникнення спадкового цукрового діабету.

Можливі **гематологічні зрушення**: базофілія, лімфоцитозом, відносна нейтропенія, ретикулоцитопенія.

У огрядних людей виявляються **порушення водно-сольового обміну**, зміни в обміні мікроелементів, активності ферментів та вітамінів.

### **Лікування**

Терапія ожиріння повинна бути комплексною з використанням лікувального харчування, фізіотерапевтичних методів, медикаментозного і хірургічного лікування.

Головним методом лікування є **дієтичне харчування**. Рекомендується обмеження жирів і легкозасвоюваних вуглеводів при нормальному вмісті білка, вітамінів і мінеральних речовин. У всіх випадках розвитку гіперліпопротеїдемії необхідно виключити харчові продукти, багаті холестерином (печінку, м'язи, ікру, яєчні жовтки).

Для корекції порушень в обміні ліпідів поряд із дієтотерапією застосовують **гіполіпопротейдемічні препарати** (бета-ситостерин, холестирамін, нікотинова кислота, місклерон), **ліпотронні речовини**, гепарин і гепариноїди.

**Дієта №1** складена з розрахунку на 1 кг маси тіла хворого - білків 1,5 г, жирів 0,9 г, вуглеводів 4,5 р. Кількість рідини в добовому раціоні - 2,5 л.

**Дієта №2** з різким обмеженням калорійності призначається в умовах стаціонару протягом 25-35 днів, в ній міститься (з розрахунку на 1 кг маси тіла хворого) 1,5 г білків, 0,9 г жирів і 1,5 г вуглеводів.

Застосовується також **дієта №8** (по Певзнеру), що передбачає обмеження загальної калорійності їжі за рахунок вуглеводів і жирів.

При помірному підвищенні маси тіла, коли надлишок фактичної маси тіла не перевищує 50% в порівнянні з ідеальною, слід зменшити у 2 рази прийом продуктів, багатих вуглеводами і жирами. Для зменшення відчуття голоду необхідно використовувати продукти, багаті білками (250-300 г м'яса, 250-300 г сиру, 2-3 склянки кефіру, кислого молока або молока). Для запобігання авітамінозу необхідно щодня приймати по 2 краплі вітаміну А і вітаміну Д.

Необхідною частиною лікувального харчування при ожирінні є застосування розвантажувальних днів - 1-2 рази на тиждень, серед яких виділяють:

- а) вуглеводні (переважно фруктово-овочеві)
- б) жирові (в основному сметанні)
- в) білкові
- г) комбіновані і комплексні.

Комплексні розвантажувальні дні включають розвантажувальну дієту (вуглеводну, жирову або білкову) в комбінації з одноразовим прийомом 50-100 мг гіпотіазиду (фуросемід, альдактон).

Іноді застосовують лікування голодом. Проте вважається загальновизнаним, що лікування голодом є нефізіологічним і допустиме лише в деяких випадках в умовах стаціонару.

Велике значення в терапії огрядності мають **фізичні методи**, що сприяють підвищенню тону центральної нервової системи, посиленню обмінних процесів у організмі і збільшенню його енергетичних витрат. Одним з фізичних чинників лікувальної дії є **лікувальна гімнастика**, ефективна лише при аліментарно-конституціональних формах огрядності, що призначається з урахуванням стану серцево-судинної системи. Можна призначати **плавання, прогулянки**, сонячні та повітряні ванни.

**Статеві гормони** (чоловічі і жіночі) застосовують при наявності гіпофункції статевих залоз у хворих на ожиріння. У жінок із ожирінням і зниженням функції статевих залоз застосовують естрогени (мікрофоллін, фоллікулін, синестрол.), у чоловіків використовують андрогени (метилтестостерон, тестостерон-пропіонат внутрішньом'язово). Застосування статевих гормонів показане при адипозо-генітальних формах ожиріння. Лікування проводиться хоріональним гонадотропіном (500-1000 ОД внутрішньом'язово 2 рази на тиждень) і тестостерон-пропіонатом (по 1 мл 5% розчину внутрішньом'язово 2 рази на тиждень). Лікування проводиться двома або трьома курсами з двомісячною перервою.

Широкого поширення набули **анорексигенні препарати**, що пригнічують апетит. Застосовуються фенамін (по 50-100 мг за 30 хвилин до їжі протягом 4-6 тижнів), який стимулює центральну нервову систему і знижує апетит.

У огрядних хворих на цукровий діабетом дієтотерапію поєднують із застосуванням **бігуанідів**.

Одним з важливих моментів при лікуванні огрядності є обмеження прийому рідини і застосування **сечогінних препаратів** (гіпотіазид, альдактон).

Методи **хірургічного лікування** ожиріння можуть бути спрямовані на усунення етіологічної причини захворювання (пухлина гіпофіза) і усунення зовнішніх дефектів



фігури (косметична хірургія). Видаленню підлягають не тільки пухлини гіпофіза, але і пухлини яєчників, наднирників та інших ендокринних залоз.

### **8. Захворювання статевих залоз.**

**Агенезія гонад (анорхія, агонадизм, тестикулярна регресія, синдром відсутності тестікул, синдром дійсного агонадизму).**

Індивид має чоловічий генотип та каріотип 46XY, але фенотип невизначений: порушене утворення зовнішніх статевих органів. У хворих зовнішні геніталії невизначені, практично відсутні. Є лише нижня третина піхви.

Порушення функції яєчок відбувається на 8-12-му тижню ембріонального розвитку. На цьому терміні продукція тестостерона яєчками ще незначна, але секреція антимюллерова гормону вже висока. Достатній рівень антимюллерова гормону забезпечує припинення розвитку похідних протоків Мюллера - матки, маткових труб, верхньої третини піхви.

У деяких хворих можуть спостерігатися вроджені вади розвитку хребта, кісток краніо-лицьового черепа і серця.

### **Синдром Шерешевського – Тернера (дисгенезія гонад).**

Є хромосомним захворюванням, характерний каріотип 45X (у 50%). У 25% виявляють мозаїцизм без структурних порушень (46 XX/45 X), у інших – структурні порушення X-хромосоми з мозаїцизмом або без нього. Варіант 45 X обумовлений втратою хромосоми в процесі гаметогенезу у любого з батьків або помилкою мітозу при одному з ранніх поділів заплідненої зиготи. Соматичні зміни є наслідком втрати генетичного матеріалу з короткого плеча X-хромосоми.

Фенотип жіночий, з обох сторін наявні гонадальні тяжі. Хворі відрізняються дуже специфічною зовнішністю, яка отримала назву «фенотип Шерешевського – Тернера». Супутні соматичні аномалії стосуються передусім скелету та сполучної тканини.

У дитячому віці хворобу діагностують по наявності лімфатичного набряку кистей та стоп, складчасті шиї, низькій лінії росту волосся, надмірності складок шкіри на потилиці, щитоподібній грудній клітині з широко поставленими сосками та недостатній масі тіла при народженні. Типовим є обличчя з маленькою щелепою, епікантус, низько розміщені або деформовані вушні раковини, рибячий рот та птоз. У 50% є вкорочення IV п'яних кісток, у 20% - коарктація аорти.

Зріст у дорослих не перевищує 150 см. Супутні порушення включають пороки розвитку нирок, пігментні родимі пляма, гіпоплазія нігтів, схильність до кетозу, глухота, у 20% гіпотиреоз.

Характерна низькорослість та числені вроджені аномалії: коротка шия з крилоподібними складками, високе піднебіння, низько розташована лінія росту волосся на шиї, вальгусна деформація ліктьових суглобів, безліч кісткових деформацій, уроджені порушення серцево-судинної системи, молочні залози не розвинені, сосок втягнутий, статевий хроматин часто негативний, вторинні ознаки нерозвинені.

Характерна первинна аменорея та статевий інфантилізм. Внутрішні геніталії предсталевлені інфантильними матковими трубами та маткою. У широких зв'язках з обох сторін присутні гонадальні тяжі. В процесі ембріогенезу транзиторно з'являються примордіальні зародкові клітини, ала зникають внаслідок швидкої атрезії. До часу очікуваного статевого дозрівання ці тяжі вже не містять фолікулів та яйцеклітин, в их є лише фіброзна тканина, аналогічна сторомі яєчників.

В період очікуваного статевого дозрівання оволосіння пахвових западин та лобка мізерне, молочні залози недорозвинені, менструацій немає.

Вміст ФСГ у сироватці крові у новонароджених підвищений, в дитячому віці знижується до норми, у віці 9-10 років знижується до рівня, відповідного кастрованим

особам. У цей час вміст ЛГ у сироватці підвищений, а рівень естрадіолу у плазмі знижений (менше 10 пг/мл).

**Лікування.** Під час очікуваного статевого дозрівання починають замісну терапію естрогенами, що індукувати ріст молочних залоз, статевих губ, піхви, маточних труб. Під час першого року лікування естрадіолом швидкість росту скелета в довжину, дозрівання кісток збільшується. Гонадальні тяжі слід видаляти при наявності ознак вірилізації.

### **Синдром істинного гермафродитизму.**

Істинний гермафродитизм – стан, про якому у хворого є і яєчники, і яєчки або гонади з гістологічними особливостями і чоловічої, і жіночої статі (овотестіс).

Хворих поділяють на три групи:

- 1) У 20% з обох сторін присутня і тестикулярна, і яєчникова тканина (овотестіс);
- 2) У 40% на одній стороні є овотестіс, на іншій – або яєчник, або яєчко;
- 3) У 40% на одній стороні є яєчко, а на іншій – яєчник.

Зовнішні статеві органи у хворих знаходяться на різних стадіях переходу віч чоловічих до жіночих. Близько 60% достатньо маскулінізовані та виховуються як хлопчики. Нормальні статеві чоловічі органи мають лише 10% хворих, у більшості є гіпоспадія, у 50% - неповне зрощення статевих губ у мошонку.

У 60% осіб із жіночим фенотипом збільшений клітор, у більшості є урогенітальний синус. Матка звичайно гіпоплазована, має один ріг. Яєчники займають нормальне положення, але яєчки або овотестіс можуть виявлятися на будь-якому рівні вздовж шляху опущення яєчка в ембріогенезі і часто поєднуються з паховою грижею. У 30% тестикулярна тканина локалізується у мошонці або губномошоночній складці, у 30% - у паховому каналі, у 30% - у області живота.

Період статевого дозрівання характеризується фемінізацією або вірилізацією у тій чи іншій мірі. У 75% хворих з'являється гінекомастія, у 50% - менструації. У осіб з чоловічим фенотипом овуляція може проявлятися болями у яєчках. Описані фертильні індивіди з жіночим фенотипом, у яких були видалені овотестіс, а також «чоловіки», що мали дітей. Вроджені дефекти інших систем зустрічаються рідко.

У 60% хворих каріотип 46 XX, у 10% - каріотип 46 XY, у інших – хромосомний мозаїцизм, при якому присутня клітинна лінія з Y-хромосомою. У цих випадках присутня достатня кількість генетичного матеріалу Y-хромосоми, щоб індукувати розвиток тестикулярної тканини.

Оскільки в яєчниках більш ніж 25% хворих містяться жовті тіла, у таких індивідів нормально функціонує жіноча нейроендокринна система. Фемінізація (гінекомастія та місячні) обумовлена секрецією естрадіолу наявною яєчничковою тканиною. У маскулінізованих індивідів секреція андрогенів переважає над секрецією естрогенів, і у деяких з них утворюються сперматозоїди.

Лікування. Якщо діагноз встановлений у новонародженого або дитини молодшого віку, вибір статі залежить від анатомічних ознак. У літєй старшого віку та дорослих слід видаляти гонади та їх внутрішні протоки, що не відповідають переважаючому фенотипу та статі виховання. У деяких випадках відповідно змінюють зовнішні статеві органи.

### **«Чиста» дисгенезія гонад (синдром Свайера)**

Описаний G.I.M. Swyer в 1955 р. як випадок чоловічого псевдогермафродитизму. У хворих каріотип чоловічий - 46XY, але фенотип жіночий. У пацієнтів є «стрічкові гонади», які не секретують ні тестостерон, ні антиміллеров гормон. Відсутність утворення антиміллерова гормону створює умови для розвитку протоків Міллера в період внутрішньоутробного життя з формуванням жіночих геніталій – матки, лабіоскротальних губ, піхви.

Зріст нормальний або злегка підвищений. Вторинні статеві ознаки розвинені недостатньо (статевий інфантилізм). Характерна первинна аменорея (відсутнє менархе – менструації не з'являються).

Молекулярно-генетичні дослідження показують, що при синдромі Свайера наявний той або інший варіант хромосомної аномалії:

- 1) делеція на короткому плечі Y хромосоми (Yp), що спричиняє її функціональну неповноцінність;
- 2) транслокація фрагмента XR на нормальну Y хромосому (генотип 46Yxp);
- 3) у невеликого числа хворих на дану патологію виявляється делеція короткого плеча Y хромосоми, де локалізується ген SRY (ген, що визначає розвиток яєчок);
- 4) при сімейних випадках часткової 46XY дисгенезії гонад в патогенез захворювання залучені не гени, що визначають стать і розташовані на Y хромосомі, а якісь інші гени, що визначають стать, але локалізовані на X хромосомі.

Для захворювання характерний низький рівень статевих стероїдів у сироватці крові та підвищений вміст гонадотропінів. У пубертатний період і пізніше рекомендується замісна терапія естрогенами. У зв'язку з великим ризиком переродження “стреків гонад” в гонадобластому, дисгерміномі або семіному, рекомендується хірургічне видалення таких “стреків гонад”.

### **Крипторхізм.**

Яєчко опускається в мошонку на VII-му місяці вагітності. Гонадотропіни матері та плаценти, які впливають на тестикулярну тканину яєчка, індукують утворення андрогенів і необхідні як для процесу опускання яєчка, так і для функціональної активності клітин Лейдіга і сперматогоній у новонародженого. Якщо яєчко не опускається в мошонку протягом першого року життя, то цей процес затримується до періоду статевого дозрівання або яєчко не опускається взагалі.

При огляді виявляється відсутність частіше одного яєчка і рідше при двосторонньому крипторхізмі – двох яєчок. При двосторонньому крипторхізмі необхідно проводити диференціальну діагностику з анорхізмом за допомогою УЗД і проби з хоріонічним гонадотропіном і подальшим визначенням рівня тестостерона в сироватці крові. Яєчко, що не опустилося, може розташовуватися в паховому каналі або в черевній порожнині.

Крипторхізм є причиною неповноцінного розвитку яєчка, тому необхідно якомога раніше розпочати терапію хоріонічним гонадотропіном людини (у дорослих по 1500 МО двічі на тиждень протягом 6 тижнів), яка покращує кровообіг в яєчку, сприяє зростанню сім'явивідної протоки і опусканню яєчка. Терапія хоріонічним гонадотропіном проводиться у будь-якому віці, починаючи з кількомісячного віку (дози хоріонічного гонадотропіна до 1-го року становлять по 250 МО двічі на тиждень; на 2-му році життя – по 500 МО протягом 5-6-ти тижнів), і якщо вона виявляється неефективною, рекомендується операція (хірургічне зведення яєчок).

### **Синдром моно- та анорхізму (тестикулярна агенезія, природжена анорхія, цілковита відсутність яєчок).**

Дефект ембріонального розвитку виникає після 20-го тижня розвитку. Природжена анорхія є наслідком порушення кровопостачання яєчок з фактичною загибеллю ембріональних яєчок. У період після 20-го тижня ембріонального розвитку уретра вже сформована по чоловічому типу, але нормального формування фалоса і мошонки не відбувається. У цих хворих мошонка недорозвинена, яєчка атрофовані.

Фенотип і генотип чоловічі. У пубертатному періоді формується євнухійна будова скелета за відсутності вторинних статевих ознак. Вміст тестостерона в крові дуже низьке. У пубертатний період рівень гонадотропінів у крові та екскреція їх із сечею підвищений.

Після настання пубертатного періоду рекомендується замісна терапія андрогенами.

### **Синдром Клайнфельтера (дисгенезія насінних каналців)**

Розвиток синдрому обумовлений хромосомним порушенням - наявністю додаткової X хромосоми. Можливі каріотиби при синдромі Клайнфельтера: 47 ХХУ, 48ХХХУ, 48ХХУУ, мозаїчні варіанти 46ХУ/47ХХУ та інші. Статевий хроматин позитивний, оскільки є дві або більше X хромосом.

До пубертатного розвитку такі хлопчики практично не відрізняються від однолітків. У деяких хворих виявляється затримка психічного розвитку. У пубертатному або постпубертатному періоді з'являються ознаки андрогенної недостатності. Зростання довгих трубчастих кісток в довжину припиняється при досягненні статевої зрілості – статеві гормони закривають епіфізарні зони росту. Дефіцит андрогенів супроводжується збільшенням часу зберігання здатності до росту довгих трубчастих кісток із розвитком євнухійних пропорцій скелета - високий зріст, довгі у порівнянні з розмірами тулуба кінцівки. М'язова система розвинена недостатньо.

У пубертатному періоді виявляється недостатній розвиток вторинних статевих ознак. Мошонка сформована правильно, але її тургор знижений. Фалос нормальної величини або зменшений у розмірах. Яєчка гіпоплазовані - маленькі, щільні, розміром із квасоллю і дещо болючі при пальпації. Кількість клітин Лейдіга зменшена, клітини Сертолі атрофовані, стінки насінних каналців гіалізовані, еякулят представлений секретом передміхурової залози при відсутності сперматозоїдів – *азооспермія*. Пацієнти безплідні.

Оволосіння на обличчі мізерне, на лобку волосяний покрив по жіночому типу. Лібідо і потенція знижені, але наявні спонтанні ерекції. Копулятивна функція у більшості хворих здійснюється, але такі пацієнти безплідні. У 20-40% хворих розвивається гінекомастія (одностороння або двостороння). Рівень тестостерона в крові знижений і після введення хоріонічного гонадотропіну не підвищується. Концентрація ЛГ і особливо ФСГ в плазмі крові компенсаторно підвищена.

Хворим на синдром Клайнфельтера показана замісна терапія андрогенами. Якщо замісна терапія андрогенами розпочата своєчасно, в пубертатному періоді, процеси статевого дозрівання нормалізуються, підвищується лібідо, забезпечується соціальна адаптація хворих. Терапія гонадотропінами неефективна.

### **Порушення статевого розвитку у хлопчиків та дівчаток.**

#### ***ЗАТРИМКА СТАТЕВОГО РОЗВИТКУ***

Затримка статевого розвитку - недорозвинення вторинних статевих ознак і відсутність або рідкісні нерегулярні менструації у віці 15 років і старше.

Не слід ототожнювати затримку статевого розвитку з первинною аменореєю - відсутністю менархе у віці 16 років і старше. Затримка статевого розвитку - поняття більш широке і первинна аменорея часто є її симптомом.

#### **Церебральна форма затримки статевого розвитку**

Затримка статевого розвитку - патологія поліетіологічна. Причинами затримки статевого розвитку можуть бути церебральні порушення органічного характеру: травматичні, токсичні, інфекційні ураження (енцефаліт, епілепсія, пухлини гіпоталамічної області). Ця патологія ЦНС поряд із вираженими нервово-психічними симптомами може спричинити затримку статевого розвитку, якщо в процес залучені структури медіобазального гіпоталамуса.

До церебральних форм відносяться затримка статевого розвитку при психозах, неврозах внаслідок стресів (конфлікти в сім'ї, школі, емоційні перевантаження). Одна із церебральних форм затримки статевого розвитку - нервова анорексія (аногехія *nevrosa*),

тобто відмова від їжі, який розцінюється як невротична реакція у відповідь на пубертатні зміни в організмі. Ця патологія, як правило, виявляється у дівчат із обтяженою психічною спадковістю, у зв'язку з чим показане ретельне обстеження у психіатра.

**Конституціональна (генетична) затримка статевого розвитку**

Затримка статевого розвитку не є проявом якої-небудь патології і має конституціональний, спадковий, генетично обумовлений характер. Описані сім'ї, в яких у жінок статевий розвиток починався у віці пізніше 15 років, але надалі статевий розвиток відбувався без яких-або порушень, менструальна і репродуктивні функції не страждали і менопауза наступала не раніше, ніж у здорових жінок в популяції.

Дівчата із затримкою статевого розвитку відрізняються від одноліток не тільки недостатнім розвитком вторинних статевих ознак і аменореєю, але й відсутністю "фемінізації фігури", тобто розподілом жирової і м'язової тканини по жіночому типу і змін у будові тазу. У дівчат із затримкою статевого розвитку антропометричними дослідженнями встановлено євнухійну статуру: видовження рук і ніг, відносно короткий тулуб, зменшення поперечних розмірів тазу. Зріс їх звичайно вищий, ніж у одноліток. Хронологічний вік звичайно випереджає біологічний (кістковий) вік. Дефіцит естрогену, що відіграє важливу роль в процесах окостеніння, є причиною затягування у таких дівчат періоду росту в довжину.

При гінекологічному дослідженні виявляється гіпоплазія статевих органів (виражений статевий інфантилізм). Зовнішні та внутрішні статеві органи у пацієнток із затримкою статевого розвитку в 16-18 років відповідають стану органів у віці 10-11 років, тобто першій фазі пубертатного розвитку. Яєчники сформовані правильно, але нормального процесу фолікулогенеза і овуляції в них не відбувається.

Виняток становлять дівчата з гіперпролактинемією (пролактинома гіпофіза або функціональна гіперпролактинемія). У цих пацієнток звичайно ознакою затримки статевого розвитку є первинна аменорея у поєднанні з нерізко вираженою гіпоплазією матки. Статура та довжина тіла відповідають у них віковим нормативам, а молочні залози розвинені правильно або злегка гіперплазовані внаслідок гіперпролактинемії.

**Яєчникова форма затримки статевого розвитку**

Ця форма найменше досліджена, очевидно, у зв'язку з її рідкістю. При ній не встановлено хромосомної патології та змін вмісту статевого хроматину. У будові яєчників окрім зменшення фолікулярного апарату, змін не виявлено. Яєчники є гіпопластичними. Можливо, в патогенезі даної патології мають певне значення дитячі інфекційні захворювання (корова краснуха, паротит та інш.) або токсичні впливи, що спричиняють порушення фолікулярного апарату або інервацію яєчників, що призводить до зміни їх чутливості до стимулюючих гормонів гіпофіза.

Для клінічної картини затримки статевого розвитку при гіпопластичних яєчниках характерні інтерсексуальні риси статури. Незважаючи на затримку процесів окостеніння епіфізів трубчастих кісток, довжина тіла дівчаток не перевищує звичайні вікові нормативи. Вторинні статеві ознаки недорозвинені, виявляється також гіпоплазія зовнішніх і внутрішніх статевих органів. Характерна первинна аменорея, проте можуть бути рідкі та мізерні менструації.

Хворі на затримку статевого розвитку звертаються до лікаря, як правило, у віці не раніше 17-18-ти років. До того часу вони самі, їх батьки і, на жаль, навіть лікарі вичікують появи ознак статевого розвитку. При обстеженні дівчат із затримкою статевого розвитку необхідно використовувати наступні критерії:

- відсутність менархе у віці 16-ти років;
- відсутність ознак початку статевого дозрівання у віці 13-14-ти років і старше;
- відсутність менархе протягом 3-х років і більше від початку появи розвитку молочних залоз і статевого оволосіння;

- невідповідність показників росту і маси тіла хронологічному віку.

У хворих на затримку статевого розвитку при підозрі на церебральні форми патології необхідне неврологічне обстеження:

- електроенцефалографія і теренцефалографія, які дозволяють диференціювати органічні або функціональні порушення церебральних діенцефальних структур;
- рентгенографія черепа і турецького сідла, комп'ютерна або магнітно-резонансна томографія турецького сідла;
- пацієнтам із виявленою патологією у області турецького сідла показане дослідження полів зору і очного дна;
- ультразвукове дослідження органів малого тазу для уточнення розмірів матки і яєчників;
- за наявності додаткових показників - лапароскопія з біопсією гонад;
- визначення статевих гормонів у сироватці крові;
- рентгенографія кистів рук для визначення кісткового віку.

Лікування центральних форм затримки статевого розвитку є складним завданням. У розробці комплексного лікування повинен брати участь невропатолог. Окрім призначень невропатолога, застосовується циклічна вітамінотерапія, а також замісна гормональна терапія при гіпопластичних яєчниках.

Лікування затримки статевого розвитку на фоні втраті маси тіла ґрунтується на повноцінному харчуванні у в поєднанні з психотерапевтичним лікуванням та роз'ясненням шкоди "косметичної" дієти.

#### **ПЕРЕДЧАСНИЙ СТАТЕВИЙ РОЗВИТОК**

Передчасний статевий розвиток - поява вторинних статевих ознак і менструацій у дівчаток у віці до 8 років.

**1. Ізосексуальна форма передчасного статевого розвитку** - у дівчаток з'являються ознаки статевого розвитку, властиві її статі.

**2. Гетеросексуальна форма передчасного статевого розвитку** - у дівчаток виникають ознаки, властиві чоловічому статево му розвитку.

Ізосексуальний передчасний статевий розвиток може бути істинним і помилковим.

**1.1. Істинний передчасний статевий розвиток (церебральна форма)** - стан, коли до процесу залучаються структури, що відповідають за регуляцію репродуктивної системи - гіпоталамус і гіпофіз.

Істинний передчасний статевий розвиток у дівчаток може мати органічний і функціональний характер.

**1. Органічний церебральний передчасний статевий розвиток** - спричинений органічним ураженням ЦНС. При органічному ураженні мозку передчасний статевий розвиток, як правило, розвивається після появи або на фоні церебральної і неврологічної симптоматики. Причини церебрального передчасного статевого розвитку:

1. асфіксія в пологах, пологова травма, недоношеність і гіпотрофія плоду, важкий токсикоз вагітності;
2. важка інтоксикація та інфекція на протязі першого року життя;
3. церебральні інфекції - менінгіти, менінгоенцефаліти, енцефаліти;
4. пухлини головного мозку.

Ці причини призводять до розвитку внутрішньої гідроцефалії - розтягання і підвищенню тиску в шлуночках головного мозку, тим самим здійснюється тиск на гіпоталамус, який утворює дно Ш-го шлуночку.

**2. Функціональний церебральний** передчасний статевий розвиток - спричинений порушеннями ЦНС функціонального характеру після перенесених в перші роки життя (2 - 4 роки) інфекційних захворювань, інтоксикацій.

Одна з найбільш частих причин - інфекція у області мигдалин (ангіна або хронічний тонзиліт). Порушення ЦНС функціонального характеру перебігають з дуже мізерною неврологічною симптоматикою.

Церебральний передчасний статевий розвиток перебігає у вигляді *повної* або *неповної* форми.

**3. Повна форма** церебрального передчасного статевого розвитку характеризується розвитком вторинних статевих ознак і менструації.

Послідовність розвитку вторинних статевих ознак і настання менструації не відрізняється від таких при фізіологічному статевому дозріванні - спочатку збільшуються молочні залози, потім з'являється оволошіння на лобку і в пахвових западинах, і лише після цього з'являються менструації. Темпи розвитку вторинних статевих ознак при повній формі передчасного статевого розвитку значно випереджають темпи їх розвитку при своєчасному статевому розвитку.

Відповідно до прискорення статевого дозрівання виявляється і прискорення фізичного розвитку. Дівчатка ростуть швидко внаслідок прискореного росту кісток. При цьому темп дозрівання (окостеніння зон росту трубчастих кісток) випереджає темп їх росту. У дівчаток з повною формою передчасного статевого розвитку в перше десятиліття життя довжина тіла досягає 150 - 155 см і далі вони не ростуть. Статура їх після досягнення віку 14 - 15 років має специфічні риси: відносно короткі руки і ноги при довгому тулубі. Це пояснюється тем, закриття зон росту трубчастих кісток здійснюється раніше, ніж припиняється ріст хребцевого стовпа.

До рідкісних форм церебрального передчасного статевого розвитку відноситься передчасне статеве дозрівання у поєднанні з фіброзною дисплазією кісток, яка виявляється частими переломами і асиметричною пігментацією шкіри (синдром Олбрайта – Брайцева). Ця форма передчасного статевого розвитку буває лише у дівчаток. Поряд із передчасним статевим розвитком і патологією кісток у хворих на шкірі є асиметрично розташовані пігментні плями, звичайно на грудях або спині.

**4. Неповна форма** церебрального передчасного статевого розвитку характеризується різним ступенем розвитку вторинних статевих ознак за відсутності менструацій.

Неповна форма передчасного статевого розвитку є як би розтягнутою в часі першою фазою періоду статевого дозрівання. Менархе у дівчаток з неповною формою передчасного статевого розвитку настає в 10 - 11 років.

**Конституціональна форма істинного** передчасного статевого розвитку.

При цій формі передчасного статевого розвитку не вдається виявити неврологічної, церебральної патології. Передчасним є вік, в якому розпочинається процес статевого дозрівання. Темп і послідовність цього процесу не порушуються. Виявляється спадковий характер конституціонального передчасного статевого розвитку.

**1.2. Помилкова (яєчниковка) форма** передчасного статевого розвитку.

Яєчниковка форма передчасного статевого розвитку обумовлена секрецією статевих гормонів пухлинною тканиною яєчників. При цьому гіпоталамус і гіпофіз залишаються незрілими. Тому ця форма передчасного статевого розвитку називається помилковою.

**1.2.1. Гормонально активні пухлини яєчників.**

Основна відмінність від церебральної форми передчасного статевого розвитку полягає в тому, що відбувається порушення послідовності розвитку ознак статевого дозрівання.

Першим симптомом помилкового передчасного статевих розвитку звичайно є менструально-подібні виділення ациклічного характеру при слабо розвинених вторинних статевих ознаках. Поява менструально-подібних виділень із статевих шляхів у дівчаток у віці до 8 років спонукає батьків негайно звернутися до лікаря. Тому від початку гормональної секреції пухлинною тканиною до звернення до лікаря минає мало часу і вторинні статеві ознаки не встигають розвинути.

### *ГЕТЕРОСЕКСУАЛЬНИЙ ПЕРЕДЧАСНИЙ СТАТЕВИЙ РОЗВИТОК*

Гетеросексуальним передчасним статевим розвитком називають появу ознак статевих дозрівання протилежної (чоловічої) статі у дівчаток на першому десятилітті життя.

#### **Адреногенітальний синдром**

Найбільш часта клінічна форма гетеросексуального передчасного статевих розвитку.

Адреногенітальний синдром - природжена гіперплазія наднирників, помилковий жіночий гермафродитизм або передчасний статевий розвиток дівчаток по гетеросексуальному типу. Адреногенітальний синдром є наслідком природженого дефіциту ферментних систем, що беруть участь в синтезі стероїдних гормонів наднирників.

Адреногенітальний синдром - генетичний дефект із рецесивним шляхом успадкування, носіями дефектного гена можуть бути і чоловіки, і жінки.

Гіперпродукція андрогенів у корі наднирників при природженому адреногенітальному синдромі є наслідком мутації гена та природженого генетично обумовленого дефіциту ферментної системи. При цьому порушується синтез кортизола - основного глюкокортикоїдного гормону кори наднирників, утворення якого зменшується. При цьому за принципом зворотного зв'язку зростає утворення адренокортикотропного гормону (АКТГ) в передній долі гіпофіза і посилює синтез попередників кортизола, з яких внаслідок дефіциту ферменту утворюються андрогени. У фізіологічних умовах андрогени синтезуються в жіночому організмі в невеликій кількості.

Залежно від характеру дефіциту ферментних систем адреногенітальний синдром ділиться на 3 форми, спільним симптомом для них є вірилізація.

- **Адреногенітальний синдром із синдромом втрати солі:** дефіцит 3-бета-дегідрогенази призводить до різкого зменшення утворення кортизола, внаслідок чого розвивається часта блювота, зневоднення організму із порушенням серцевої діяльності. Симптоми адреногенітального синдрому з втратою солі виявляються у перші години після народження.

- **Адреногенітальний синдром з гіпертензією:** дефіцит 11-гідроксилази призводить до накопичення кортикостерона внаслідок цього до розвитку гіпертензії на фоні порушення водного і електролітного обміну. Симптоми адреногенітального синдрому з гіпертензією розвиваються в перше десятиліття життя. Адреногенітальний синдром із втратою солі і гіпертензією зустрічається рідко. Обидві ці форми порушують не лише статевий розвиток, але і функцію серцево-судинної, травної та інших систем організму. Ці хворі становлять спільний контингент для ендокринологів і педіатрів.

- **Адреногенітальний синдром, проста вірилізуюча форма:** дефіцит С-21-гідроксилази спричиняє збільшення утворення андрогенів і розвиток симптомів гіперандрогенії без істотного зниження синтезу кортизола. Ця форма адреногенітального синдрому найбільш часта, не супроводжується соматичними порушеннями розвитку. Дефіцит С-21-гідроксилази, незважаючи на природжений характер, може виявлятися в різні періоди життя; залежно від цього виділяють природжену, пубертатну, постпубертатну форми.



**Природжений адреногенітальний синдром.** Порушення функції наднирників починається внутрішньоутробно, майже одночасно з початком функціонування наднирників як ендокринних залоз. Ця форма характеризується вірилізацією зовнішніх статевих органів: збільшенням клітора (аж до пенісоподібного розміру), злиттям великих статевих губ і персистенцією уrogenітального синуса, утвореного злиттям нижніх двох третин піхви і уретри, що відкривається під збільшеним клітором. При народженні дитини нерідко помиляються у визначенні його статі – дівчинку із природженим адреногенітальним синдромом приймають за хлопчика з гіпоспадією і крипторхізмом.

Слід зазначити, що навіть при вираженому природженому адреногенітальному синдромі яєчники і матка розвинені правильно, хромосомний набір жіночий 46 XX, тому що внутрішньоутробна гіперпродукція андрогенів починається в той період, коли зовнішні статеві органи ще не завершили статеве диференціювання.

Для цієї форми адреногенітального синдрому характерна гіперплазія кори наднирників, в якій синтезуються андрогени. Тому друга назва захворювання - природжена гіперплазія кори наднирників. У разі вираженої вірилізації зовнішніх статевих органів, що визначається при народженні, цю форму називають помилковим жіночим гермафродитизмом. Це найчастіша у жінок форма гермафродитизму серед порушень статевого диференціювання.

У першому десятилітті життя у дівчаток з природженою формою адреногенітального синдрому розвивається картина передчасного статевого розвитку по гетеросексуальному типу. У віці 3-5-ти років у дівчаток під впливом тривалої гіперандрогенії розвивається картина передчасного статевого дозрівання по чоловічому типу: починається і прогресує вірільний гіпертрихоз, у 8-10 років з'являється стрижньове волосся на верхній губі та підборідді, "бакенбарди".

Гіперандрогенія завдяки вираженій анаболічній дії андрогенів стимулює розвиток м'язової і кісткової тканини, відбувається швидкий ріст трубчастих кісток у довжину, статура та розподіл м'язової і жирової тканини набуває чоловічого типу. У дівчаток з природженим адреногенітальним синдромом до 10-12 років довжина тіла досягає 150 - 155 см, діти вже не ростуть більше, оскільки відбувається окостеніння зон росту кісток. Кістковий вік дітей на цей час відповідає 20-ти рокам. Завдяки хорошему розвитку м'язової тканини діти виглядають як "маленькі Геркулеси".

### **Діагностика**

Об'єктивним діагностичним методом є ультразвукове дослідження наднирників і магнітно-резонансна томографія наднирників. Самим інформативним тестом для діагностики є різко підвищений вміст 17-кетостероїдів (17-КС) і дигідроепіандростерона в сечі і/або тестостерона в крові, які нормалізуються після проведення проби з глюкокортикоїдними препаратами.

### **Лікування**

Лікування природженого адреногенітального синдрому полягає в застосуванні глюкокортикоїдних препаратів. Доза залежить від віку, маси тіла дитини і ступеня гіперандрогенії, який чітко корелює з рівнем тестостерона в крові або 17-КС і дигідроепіандростерона в сечі. Терапію проводять тривало, тому що дефіцит ферментної системи має природжений характер. Відміна лікування призводить до підйому рівня андрогенів у крові та поверненню всіх ознак вірилізації. У нелікованих дівчаток статевий розвиток по жіночому типу не настає: молочні залози не розвиваються, статура носить вірільні риси, виявляється первинна аменорея. При своєчасному початку лікування вдається нормалізувати процес статевого розвитку, менархе настає своєчасно, менструації мають овуляторний характер, розвиваються молочні залози; надалі можливі вагітність і пологи. При грубій вірилізації зовнішніх статевих органів проводиться пластична корекція із видаленням пенісоподібного клітора та розтинном передньої стінки уrogenітального синуса.

### **ВІДСУТНІСТЬ СТАТЕВОГО РОЗВИТКУ**

Відсутність статевого розвитку - відсутність менархе, розвитку молочних залоз, статевого і пахвового оволодіння у віці більше 16-ти років.

Причиною даної патології є аплазія гонад або порушення їх розвитку, при якому відсутня функціонально активна гормонопродукуюча тканина яєчників. Статевий розвиток не настає у дівчаток, яким по будь-яким показанням було проведено видалення яєчників у віці до 8-10-ти років. Іншою причиною відсутності статевого розвитку є генетично обумовлена вада розвитку статевих залоз, викликана дисгенезією гонад. Дисгенезія гонад - рідкісна патологія, частота її 1 на 10 - 12 000 новонароджених.

Причиною розвитку дисгенезії гонад є хромосомні порушення у вигляді втрати однієї X хромосоми або її частини. Найчастіше зустрічаються чотири клінічні форми дисгенезії гонад: типова, або класична (синдром Шерешевського - Тернера), стерта, чиста і змішана.

### **КЛІМАКС У ЖІНОК ТА ЧОЛОВІКІВ.**

Клімактеричний період - закономірний етап індивідуального розвитку людини, перехідний період від зрілості до старості, який супроводжується втратою репродуктивної функції. Перебіг клімаксу може бути фізіологічним або патологічним. Середній вік настання клімаксу – 49-51 рік, у жінок - 45-55 років, у чоловіків - 47-60 років. Тривалість клімактеричного періоду – 2-5 роки. Частота патологічного перебігу клімактеричного періоду становить 25-50%.

Клімактеричний синдром, або патологічний клімакс – сукупність ендокринно-вегетативних порушень, що формуються у деяких людей під час клімактеричної гормональної перебудови. Вирішальне значення має наявність преморбідного фону - наявність стресових чинників, психоемоційних або сексуальних порушень, гострих або хронічних захворювань ЦНС, внутрішніх органів, геніталій.

Патогенез клімактеричного синдрому полягає у "старінні гіпоталамуса", порушенні функціонування гомеостатичних центрів, розташованих в гіпоталамусі та лімбічній системі, що призводить до дисфункції гіпофіза і статевих залоз. Характерне зниження гормоноутворення в гонадах із припиненням репродуктивної функції. Окрім порушення центральної регуляції, мають певне значення інволютивні зміни в периферичних органах репродуктивної системи.

#### ***ПАТОЛОГІЧНИЙ КЛІМАКС У ЖІНОК***

Клімактеричний синдром спостерігається у 65-70% жінок. Передчасний (ранній) клімакс розвивається раніше 45 років. Пізній клімакс виявляється після 55 років.

Виділяють декілька варіантів клімактеричного синдрому за особливостями клінічних проявів:

- 1) типова форма;
- 2) атипова форма;
- 3) поєднана форма.

Лікарська тактика для різних форм клімактеричного синдрому істотно відрізняється.

#### ***1. Типова форма клімактеричного синдрому***

Найбільш часта форма клімактеричного синдрому. Частіше спостерігається у жінок, що переносять тривалі розумові або фізичні перевантаження. Менопауза настає своєчасно, але в післяменопаузі (через 2-6 місяців) виникають типові клімактеричні симптоми, вираженість яких наростає протягом 3-6 місяців, а потім повільно зменшується за період 15-20 місяців.

Найважливішим діагностичним критерієм є **порушення менструальної функції**. Спочатку з'являються затримки місячних на 2-3 місяці (опсменорея), нерідко з наступними матковими кровотечами. Згодом спостерігається стійке припинення менструацій (аменорея).

Загальний стан жінки істотно не змінюється, працездатність зберігається повністю. Типові інволютивні явища – зниження тургора шкіри, глибокі мімічні зморшки, посивіння волосся.

Спостерігаються нестійкі *емоційно-психічні порушення* – нервозність, підвищена стомлюваність, плаксивість, відчуття страху. Характерна загальна невмотивована слабкість, порушення ритму сну.

*Головний біль* також є досить поширеною скаргою. Найбільш характерна помірно виражений, але практично постійний головний біль, відчуття тяжкості в голові. При розумовому і фізичному перенапруженні, безсонні, переїданні перед сном, інтоксикаціях з'являються короточасні болі в тім'яній і скроневих областях.

Запаморочення розвивається внаслідок вегетативно-судинних порушень, атеросклерозу судин головного мозку.

*"Припливи" жару* до голови і шиї, патологічна пітливість – провідні симптоми клімактеричного синдрому. Типові "припливи" починаються з короточасного відчуття тривоги, "тиску" в грудях і серцебиття протягом 30-60 сек. Потім швидко червоніє обличчя і шия, через 2-3 хвилин гіперемія зникає, обличчя і шия покриваються потом. Частота і вираженість "припливів" є основним (але не єдиним) критерієм тяжкості клімактеричного синдрому. При легкій формі клімактеричного синдрому число епізодів "припливів" невелике (до 10 на добу), при середньоважкій - 10-20 на добу, при важкій – більше 20 на добу.

Можливі *болі в кістках і суглобах* різного характеру і локалізації. Найбільш характерні болі в хребті, крупних і дрібних кістках і суглобах. Остеопороз призводить до здавлення хребців, зменшення росту.

*Ожиріння* - часта ознака клімактеричного періоду, результат вікової зміни гормонального фону і обміну речовин. Віковим ожирінням називають збільшення маси тіла більш ніж на 10% відносно норми, спостерігається у 70-80% жінок у віці 34-55 років.

Симптоми *гіперкортицизму* нерідко спостерігаються в початковий період клімаксу. Підвищується глюкокортикоїдна і андрогенна функція кори наднирників, можливо, як адаптаційна реакція на гіпофункцію гонад. У клімактеричному періоді у хворих на гіпофункцію яєчників, яка розвинулася занадто рано, можуть розвинутися ознаки *гіперандрогенії* - гірсутизм, пігментні плями на шкірі обличчя, рук, грудей, огрубіння голосу.

Можливі порушення функціонального стану *щитоподібної залози*. У 50% жінок спостерігається незначна гіпофункція щитоподібної залози, у 7% - гіперфункція.

*Додаткові критерії середньотяжкої форми* клімактеричного синдрому: запаморочення, головний біль, погіршення пам'яті і загального стану.

*Додаткові критерії важкого перебігу* клімактеричного синдрому: вегетативно-судинні, ендокринні, метаболічні та трофічні порушення, дисфункція репродуктивної системи.

## **2. Атипова форма клімактеричного синдрому**

Атипова форма розвивається у жінок, які раніше перенесли психічні або фізичні травми, важкі захворювання (інфекційні, соматичні, гінекологічні), оперативні втручання, працюючих в умовах дії шкідливих чинників, тривалих розумових і фізичних перевантажень.

Характерне *порушення менструальної функції* по типу опсо- або гіпоменореї, а потім стійка аменорея. Через 1-3 місяці після появи порушення менструального циклу з'являються типові клімактеричні симптоми (порушення ритму сну, дратівливість, плаксивість, погіршення пам'яті, зниження працездатності, підвищений апетит), що поєднуються з нетиповими: загальною слабкістю, болями у області серця, серцебиттям, головним болем, погіршенням слуху, зору, нюху, запорами або проносами.

Спостерігається сухість шкіри, ламкість нігтів, випадіння і ламкість волосся, поява пігментних плям на шкірі обличчя, рук, грудей. Можливий зуд шкіри рук, ніг, області статевих органів.

Майже у всіх жінок спостерігається **збільшення маси тіла** з рівномірним або регіональним відкладенням жиру на грудях, животі, стегнах. Рідко розвивається схуднення із швидким погіршенням загального самопочуття.

Можливі симптоми **затримки рідини**, набряки, болі в кістках, суглобах, прискорене, іноді хворобливе сечовипускання.

Стан прогресивно погіршується із зниженням працездатності або її цілковитою втратою.

У хворих на атипову форму клімактеричного синдрому можуть розвинути напади бронхіальної астми, набряк Квінке, гіперхолестеринемія, гіпер- і гіпоглікемія. Нерідко формується гормональна кардіопатія, остеопороз, остеохондроз.

Типовий розвиток кризів.

**Симптоадrenalовий криз.** Обмін речовин знижений. Астенічна конституція. Кризи частіше розвиваються вдень або увечері. Криз починається з відчуття тривоги, страху смерті, ознобу. АТ підвищений, тахікардія. Початково шкіра холодна, бліда, кінцівки холодні. З розвитком кризу шкіра блідне або червоніє. Температура 37-39С°, холодний липкий піт. Характерні спазми судин різної локалізації, що стискають болі у області серця. Головні болі вечорами, сон неспокійний. Підвищена дратівливість. Працездатність вища увечері. Зіниці розширені. Сухість слизової оболонки рота, апетит знижений. Запори. Рідке сечовипускання. Рівень адреналіну в крові підвищений, гіпокаліємія. Тривалість кризу 20-40 хвилин, закінчується інтенсивним сечовипусканням, різкою загальною слабкістю. Інтервали між кризами можуть мати різну тривалість.

**Вагоінсулярний криз.** Обмін речовин підвищений. Конституція пікнічна. Кризи частіше вночі, вранці. Шкіра тепла, рожева. Кінцівки теплі, гарячі. Температура 35,5-36С°, піт теплий, рідкий. АТ знижений, брадикардія. Характерні колючі болі у області серця, головні болі вранці. Різка слабкість, епізоди непритомності. Депресія. Сон глибокий. Зіниці звужені. Працездатність вище вдень. Слинотеча. Апетит підвищений. Пронос, нудота. Сечовипускання часте. Рівень адреналіну в крові знижений, гіперкаліємія.

### **3. Ускладнена, або поєднана форма клімактеричного синдрому**

Ускладнена форма розвивається у пацієнтів з хронічними захворюваннями – серцево-судинної, гепатобіліарної системи, діабетом та іншими ендокринними захворюваннями, алергією. У таких хворих клімактеричний синдром протікає найважче – спостерігається взаємне потенціювання початкового соматичного захворювання і клімактеричного синдрому, тяжкість симптомів обох захворювань збільшується.

Для хворих поєднаною формою клімактеричного синдрому характерна **полісиндромність проявів**, коли ознаки клімактеричного синдрому поєднуються із проявами фонового захворювання.

Нерідко у жінок в клімактеричному періоді виникають дистрофічні ураження зовнішніх статевих органів.

1. Крауроз піхви - стадійний інволютивний процес.

2. Лейкопакія вульви - утворення бляшок на слизовій оболонці вульви.

3. Ураження молочних залоз. В період менопаузи, яка супроводжується прогресуючою гіпофункцією яєчників, залозиста тканина молочних залоз поступово атрофується - молочні залози втрачають пружність і форму, зменшуються в розмірах. У худих жінок залозиста тканина заміщується фіброзною, у огрядних жінок – жировою тканиною (в цьому випадку об'єм залози збільшується). Нерідко у пацієток в клімактеричному періоді виявляється мастопатія.

**Дисфункціональні клімактеричні маткові кровотечі** – один з основних варіантів патологічного перебігу клімактеричного періоду. Спостерігаються у 30% жінок, що

перебувають у періоді передменопаузи. Виникнення дисфункціональних маткових кровотеч спричинене віковим підвищенням гіпоталамічної активності з підвищенням гонадотропної функції гіпофіза. У прекліматеричному періоді чутливість до гормональної стимуляції в периферичних органах нормальна або підвищена, і внаслідок підвищеної гормональної стимуляції в яєчниках спостерігається персистенція фолікулів, у матці та молочних залозах - гіперпластичні процеси.

#### **Дисгормональна кліматерична кардіопатія**

Кліматерична кардіопатія (міокардіодистрофія) є атиповою формою кліматеричного синдрому, що перебігає із болями у області серця по типу кардіалгії та ураженням міокарду некоронарогенного характеру.

Типові кардіалгії – болі у області серця нестенокардитичного характеру. Болі локалізуються у зоні верхівки або в прекардіальній області. Іррадіація болю може бути відсутньою, бути обмеженою (у ліву лопатку) або поширеною (охоплює всю ліву половину грудної клітини). Варіабельна інтенсивність відбитого болю – від легкого ниючого до дуже сильного, нестерпного болю. Типове яскраве емоційне забарвлення больового синдрому – відчуття "вбитого цвяха", "встромленого ножа", "проколу довгою голкою", "вилитого кип'ятку".

Електрокардіографічні ознаки виражені помірно, нестійкі, вираженість відхилень на ЕКГ не відповідає тяжкості больового синдрому. Спостерігається порушення періоду реполяризації двофазного характеру (частіше в правих відведеннях), порушення функції автоматизму, збудливості та провідності міокарду.

Гормональна терапія (естріол, бісекурин) призводить до зворотного розвитку симптомів захворювання - усунення кардіалгій, нормалізації або позитивній динаміці ЕКГ, нормалізації показників ліпідного обміну, зниженню секреції лютропіна і фоллітропіна.

#### **Діагностика кліматеричного синдрому у жінок**

Для діагностики використовуються гормональні дослідження.

У розвитку клімаксу у жінок виділяють три стадії.

I фаза - порушується циклічність екскреції естрогену, виникає відносний гіперестрогенізм, порушується метаболізм естрогену (з'являються малоактивні та неспецифічний естрогени фенолстероїди з вираженим цитотропним ефектом). Чутливість тканин до естрогену підвищується, може розвинутися алергія до власного естрогену. Підвищена екскреція з сечею 17-КС і 17-ОКС.

II - екскреція естрогену із сечею знижена. Цитологічна реакція вагінального мазка 2-3 ступеня. Феномен кристалізації цервікального слизу слабо виражений. Слизова оболонка тіла матки при гістологічному дослідженні у стадії проліферації або атрофічна.

III - агормональна стадія. Підвищена секреція гонадотропнів. Зменшується співвідношення лютропін/фоллітропін до 0,4-0,7 (у репродуктивному віці рівне 1,0).

#### **Лікування кліматеричного синдрому у жінок**

Лікування повинне бути комплексним, таким, що включає раціональний режим праці та відпочинку, раціональне харчування: гіпокалорійний раціон із обмеженням легкозасвоєваних вуглеводів, збагачений білками і клітковиною. Доцільна психотерапія, аутотренінг, фізіотерапія і лікувальна фізкультура.

Для корекції *вегетативно-судинних порушень* застосовують транквілізатори, нейролептики, антидепресанти. Нормалізують функцію гіпоталамуса настої кореня валеріани і трави пустирника. Ефективно усувають вегетативну дисфункцію препарати, що містять алкалоїди – беллоїд, беллатамінал, белласпон.

У важких випадках використовують транквілізатори – хлосепід (еленіум), сібазон (седуксен, реланіум, діазепам), мезапам (рудотель), мепробамат (андаксин), мебікар, тріоксазин, грандаксин. Лікування починають з малих доз (1/2 таблетки 2-3 рази на день), поступово збільшуючи дозу до оптимальної. Курс терапії – 1-2 місяці.

Важкі симптоми клімактеричного неврозу є показанням для призначення нейролептиків – аміназина, пропазина, етаперазина, френолона. Застосовують малі дози (1/2 таблетки 2-3 рази на день) протягом 2-4 тижнів до розвитку стійкого ефекту, потім дозу поступово знижують. За наявності депресії використовують антидепресанти амітриптилін або азафен.

**Метаболічна терапія** проводиться з використанням кокарбоксілази, піридоксальфосфата, АТФ, рибоксина, есенціале, полівітамінних комплексів: ундевіта, декамевіта, дуовіта, оліговіта, фортевіта, квадевіта.

Якщо порушення менструальної функції з'являються у віці 40-45 років, доцільно проводити **гормональну корекцію** гестагенними препаратами з метою відновлення репродуктивної системи. Відновлення гормонального гомеостазу дозволяє нормалізувати і функціонування статевих органів, і всього організму в цілому. Відновлення менструального циклу в пременопаузі, з появою стійких порушень менструального циклу, сприятливо впливає на стан жінок: поліпшується самопочуття, припиняються "припливи", поліпшується сон.

Починають лікування з періодичного призначення гестагенів під час подовження термінів між менструаціями. Гестагенні препарати призначають на 18-20-ий день індукованого менструального циклу при позитивному феномені "зіниці" (-++) і (+++) протягом 6-8 днів. Менструальноподібна реакція звичайно настає на 3-5 день після прийому останньої таблетки. Курси лікування гестагенними препаратами проводять до тих пір, поки не припиняються менструальноподібні реакції (6-18 місяців). Показаннями для повторного призначення гестагенів є затримка менструації, пролонгований позитивний "феномен зіниці", високий каріпінотичний індекс.

**Норколут** (норетістерон, етинілнортестостерон) приймають по 1/2-1 таблетки (5 мг в таблетці) щодня через 20 хвилин після їжі.

**Турінал** призначають по 2 таблетки на день.

**Прегнін** приймають по 1 таблетці 3 рази на день під язик, або 1 ін'єкцію прогестерону по 1 мл 1% розчину внутрішньом'язово щоденно.

**Оксипрогестерону капронат** – синтетичний пролонгований аналог прогестерону, вводять внутрішньом'язово по 1 мл 12,5% розчину на 16-18-ий день створюваного циклу.

У гіперестрогеновій фазі клімаксу рекомендується лікування комбінованими естроген-гестагенними препаратами. Застосування комбінованих препаратів імітує нормальний оваріальний цикл: первинна естрогенна стимуляція ендометрія з подальшою прогестіно-естрогенною дією. Інфекундин, бісекурин, ригевідон, ноновлон призначають по 1/4-1/6 таблетки з 5-го дня спонтанних або індукованих менструацій протягом 21-го дня і наступною перервою на 7 днів. Практикується і безперервний прийом в малих дозах.

**Бісекурин** особливо ефективний при лікуванні клімактеричних кардіопатій. У одній таблетці міститься 0,05 мг етилестрадіола і 1 мг етіола діацетату, співвідношення естрогену і гестагенів 1:50. Доза препарату залежить від початкового гормонального фону: при збережених менструаціях – по 1 таблетці на день, при опсменореї або аменореї – по 1/4 або 1/2 таблетки на день. При гіпоестрогенії рекомендується 1/2 таблетки на день. Курс лікування становить 21 день, повторний прийом можливий через 7 днів. При стійких кардіоміопатіях практикують пролонговані курси: по 1/6 таблетки на протязі 2-3 тижнів з перервами на 1-2 місяці, протягом 10-14 місяців.

**Дівіна** усуває прояви клімактеричного синдрому і нормалізує ліпідний обмін. Протягом перших 11 днів циклу приймають по 1 білій таблетці на день (2 мг естрадіола), потім 10 днів по 1 блакитній таблетці (2 мг естрадіола і 10 мг медроксіпрогестерона), перерва 7 днів.

Друга і третя фази клімаксу у жінок перебігають на фоні естрогенної недостатності, в ці фази рекомендується застосовувати естроген. До найбільш активних естрогенних

препаратів відносять естрадіол і етинілестрадіол, менш активні естрон і естріол. Природний естроген (етинілестрадіол, местранол) практично не виявляє побічної дії, метаболізує в організмі аналогічно ендogenousним гормонам. Синтетичні аналоги естрогену (синестрол, діетилстильбестрол) практично не використовуються. Естрадіола дипропіонат призначають по 1 мл 0,1% розчину 2 рази на тиждень (6 ін'єкцій) або диместрол по 2 мл 0,6% розчину 1 раз на тиждень (3 ін'єкції). Через 4-5 місяців курс гормонотерапії можна повторити.

Пацієнткам із середньотяжким перебігом клімактеричного синдрому призначають фоллікулін по 5000 ОД щодня або по 10 000 ОД через день внутрішньом'язово на протязі 15 днів. Потім проводять підтримуючу терапію октестролом або синестролом по 1 мг (10 000 ОД) 2 рази на день (10 днів) і по 0,5 мг 1 раз на день (5 днів).

Патентованим комбінованим препаратом, що містить естроген, є клімактерин. На курс лікування - 100 драже, приймають по 1 драже 3 рази на день через 1 годину після їжі. Можна поводити 3-4 курси з перервами на 2-3 місяці.

При гіпоестрогенії використовується прегестрол (клімован, лютестрол), 1 таблетка містить 10 мг прегніна і 0,01 мг етинілестрадіола. Приймають всередину по 1 таблетці 15-20 днів, після 2-3 тижнів перерви лікування повторюють.

Протипоказання до застосування естрогену: захворювання печінки і нирок, пухлини, мастопатії, вагінальні кровотечі невідомої етіології, ендометріоз, повторні тромбоемболії.

Хворим старше 50 років відновлювати менструальний цикл не слід. Симптоми клімактеричного синдрому усуваються комбінованим призначенням естрогену і андрогенів. У одному шприці вводять внутрішньом'язово 0,5 мл 0,1% розчину естрадіола дипропіоната (0,5 мг) і 2,5 мл 1% розчину тестостерона пропіоната (25 мг). Ін'єкції виконують 1 раз на 5-7 днів на протязі 5-7 тижнів до усунення симптомів клімактеричного синдрому, потім 1 раз на місяць протягом 6-12 місяців.

Амбосекс, комбінований препарат естрогену і андрогенів, вводять внутрішньом'язово по 1 мл 1 раз на місяць протягом 6-12 місяців.

Протипоказання до використання андрогенів: подагра, ревматоїдний артрит, гіпертонічна хвороба, гіпертрихоз.

### *ПАТОЛОГІЧНИЙ КЛІМАКС У ЧОЛОВІКІВ*

До патологічних варіантів клімактеричного періоду у чоловіків відносять ранній клімакс і клімактеричний синдром. Симптоми нейро-ендокринної перебудови нашаровуються на прояви ураження судин атеросклерозом, яке у чоловіків формується на 7-10 років раніше, ніж у жінок.

#### **Клінічна картина**

**Гіпертензивний синдром** виявляється нестійким підвищенням АТ, типова транзиторна гіпертензія. Значніше підвищується систолічний тиск, що призводить до підвищення пульсового тиску.

**Стенокардієподібний синдром** виявляється нападами стенокардії, не пов'язаними з фізичним навантаженням, які погано усуваються коронаролітиками. Болі усуваються на фоні лікування андрогенами.

**Вазостенічний синдром** характеризується підвищеною стомлюваністю і м'язовою слабкістю. Напади м'язової слабкості з'являються раптово, не залежать від фізичного навантаження, є наслідком порушення регіонарного кровообігу.

**Сечостатева дисфункція** пов'язана із зниженням тону сечового міхура, порушеннями функціонування передміхурової залози: непокоять невизначені тупі болі у області сечового міхура, затруднення на початку сечовипускання, інші дизуричні явища. Лібідо збережене, але можуть виникнути порушення копулятивного циклу.

### Діагностика

І фізіологічний, і патологічний клімакс супроводжується зниженням утворення андрогенів в яєчках. Але патологічний варіант супроводжується і порушенням метаболізму гормонів: знижується утворення активних андрогенів (андростерона, дегідроепіандростерона), знижується індекс андростерон/дегідроепіандростерон, підвищується індекс 11-ОКС/11-дезоксифракції.

Велике значення в патогенезі патологічного чоловічого клімаксу має порушення балансу естрогенів. При фізіологічному клімаксі у чоловіків знижується екскреція активних естрогенів (естрона, естрадіола), переважає неактивний метаболіт естріол. При патологічному клімаксі у чоловіків відсутнє компенсаторне зниження екскреції естріола, переважає активний естроген (естрадіол). Гіпертонічний і вазостенічний синдроми супроводжуються вираженим переважанням активного естрогену, підвищенням відношення естрадіола до естрола, зменшенням екскреції малоактивного естріола.

Клімакс супроводжується порушенням гонадотропної функції гіпофіза – підвищується екскреція фоллітропіна і лютропіна з сечею, змінюється співвідношення між гонадотропінами: підвищується секреція фоллітропіна, знижується продукція лютропіна.

### Лікування

Терапія повинна бути комплексною, включати психотерапію, лікувальну гімнастику, фізіотерапевтичне лікування.

Метою *гормональної терапії* є створення оптимального гормонального фону: андрогени підвищують реактивність спінальних центрів ерекції, відновлюють лібідо, зменшують вираженість вегетативних порушень. Лікування андрогенами не повинне бути безперервним - можливий розвиток атрофії гонад. Застосовують комплексний гормональний препарат тестобромлецит, що складається з метилтестостерона, бромурала і лецитину. Курс лікування становить 6 тижнів: 2 тижні по 1 таблетці 3 рази на день під язик після їжі, 2 тижні - по 1 таблетці 2 рази на день, 2 тижні - по 1 таблетці 1 раз на день. Лікування можна відновити через 3-4 місяці.

Можливе застосування одних андрогенів. *Метилтестостерон* призначають по схемі: 1 тиждень - по 1 таблетці (5 мг) 2 рази на день під язик після їжі, 2 тижні - по 1 таблетці 1 раз на день, 2 тижні - по 1/2 таблетки 2 рази на день. Іноді призначають внутрішньом'язові ін'єкції 1% або 5% розчину тестостерона пропіоната щодня або через день на протязі 2-3 тижнів. Для тривалої терапії використовують пролонговані андрогенні препарати - *сустанон-250* або *омнадрен* по 1 мл внутрішньом'язово 1 раз на місяць на протязі 3-6 місяців.

## 10. Задачі «Крок 1», «Крок 2», «Крок 3», «Крок Б «Сестринська справа»;

### Структура і функції гіпоталамо-гіпофізарної системи, методи дослідження

#### Задача 1

Які гормони відносять до білкових за їх хімічною структурою?

А –інсулін; Б-адреналін; С –тироксин; Д-статеві гормони

#### Задача 2

Які гормони за хімічною структурою відносяться до стероїдів?

А-катехоламіни; Б-гормони кори надирників; С-простагландини; Д-глюкагон

#### Задача 3

Яку дію, крім впливу на функцію кори надирників, має кортикотропін?

А-поширює синтез ліпідів; Б-поширює ліполіз; С-виявляє лактогенну дію; Д - все вище означене.

#### Задача 4

Яку дію проявляє тироліберин в організмі людини?

А-стимулює секрецію тиротропіну; Б-стимулює секрецію АКТГ; С-стимулює секрецію соматотропіну



## Задача 5

Де виробляється окситоцин та вазопресин?

А-в передній долі гіпофізу; Б-в задній долі гіпофізу; С-в передньому відділу гіпоталамусу; Д-в задньому відділі гіпоталамусу

## Задача 6

Які з названих гормонів не виробляються в гіпофізі?

А - пролактин; Б-АКТГ; С-тироліберин

## Задача 7

Де виробляється мелатонін?

А-в аденогіпофізі; Б-в гіпоталамічній області; С-в епіфізі

## Задача 8

На які процеси безпосередньо впливає тиротропін?

А-активує синтез тиреоїдних гормонів; Б-блокує синтез тиреоїдних гормонів; С - впливає на диференціювання нервової системи; Д-регулює основний обмін

## Задача 9

Які з гормонів регулюють функцію гонад?

А-фолітропін; Б-лютеонізуючий гормон; С-естрогени.

## Задача 10

Де виробляється меланоцитостимулюючий гормон?

А-в епіфізі; Б-у гіпоталамусі; С-в гіпофізі

## Задача 11

Яка безпосередня дія лютеотропного гормону?

А-запускає механізм овуляції; Б-сприяє розвитку вторинних статевих ознак; С-все вище означене

## Задача 12

Яка безпосередня дія фолікулостимулюючого гормону?

А-стимуляє ріст і розвиток фолікула; Б-стимулює сперматогенез; С-сприяє збільшенню маси яєчників; Д-все вище означене

## Задача 13

Яка біологічна дія вазопресину?

А-знижує артеріальний тиск; Б-впливає на реабсорбцію води в нирках; С-збільшує діурез.

## Задача 14

Яка біологічна дія окситоцину?

А-зменшує тонус м'язів матки; Б-збільшує тонус м'язів матки; С-підвищує тонус кровоносних судин; Д-впливає на процеси лактопоезу.

**Еталони відповідей до розділу 1.1.** №1-А; №2-Б; №3-Б; №4-А; №5-С; №6-С; №7-С; №8-А; №9-А,Б; №10-С; №11-А; №12-Д; №13-В, С, Д.

### Нанізм (карликовість, затримка росту)

## Задача 1

У хворих з гіпофізарним нанізмом інтелектуальний розвиток:

А-нормальний; Б-спостерігається незначне відставання; С-спостерігається значне порушення

## Задача 2

У хворих з гіпофізарним нанізмом статевий розвиток:

А-нормальний; Б-порушений; С-спостерігається незначне відставання;

## Задача 3

У хворих з гіпофізарним нанізмом репродуктивна функція:

А-збережена; Б-порушена; С-спостерігається незначні порушення

## Задача 4

Патогенез нанізма Ларона обумовлений:

А-дефіцитом інсуліноподібного ростового фактора-1; Б-дефіцитом інсуліноподібного ростового фактора-2; С-всім вище означеним.

Задача 5

Патогенез карликовості у африканських пігмеїв пов'язаний з:

А-дефіцитом інсуліноподібного ростового фактора-1; Б-дефіцитом інсуліноподібного ростового фактора-2.

Задача 6

Для гіпофізарного нанізм а характерні:

А-малі абсолютні розміри тіла; Б-мала річна динаміка росту; С-мала річна динаміка фізичного розвитку; Д-всі вище приведені ознаки.

Задача 7

При гіпофізарному нанізмі найменше страждає слідує з функцій гіпофізу:

А-тиреотропна; Б-адренкортикотропна; С-гонадотропна

Задача 8

При нанізмі Ларона секреція СТГ у хворих:

А-не порушена; Б-знижена; С-підвищена

**Еталони відповідей до розділу 1.6. №1-А; №2-Б; №3-Б; №4-А, Б, С; №5-А; №6-Д; №7-Б; №8-А.**

### **Хвороба Іценко-Кушинга**

Задача 1

Характерна картина оксісупраренограми при хворобі Іценко-Кушинга:

А-обидва наднирники збільшені, правильної форми; Б-один наднирник збільшений, неправильної форми, другий зменшений; С-один наднирник збільшений, неправильної форми, другий нормальних розмірів і форми; Д-обидва наднирники зменшені і правильної форми; Е-обидва наднирники без змін.

Задача 2

Функції яких відділів ендокринної системи первинно порушуються при виникненні хвороби Іценко-Кушинга?

А-статевих залоз; Б-гіпоталамусу; С-наднирників; Д-гіпофізу; Е-щитовидної залози

Задача 3

Які клінічні прояви надлишку мінералокортикоїдів?

А-підвищення артеріального тиску; Б-гіпернатріємія; С-гіперкаліємія; Д-зменшення серцевого викиду.

Задача 4

Які із клінічних проявів не характерні для хвороби Іценко-Кушинга?

А-ожиріння; Б-остеопороз; С-лейкопенія; Д-артеріальна гіпертензія.

Задача 5

Чим зумовлено з'явлення "стрій" у хворих із хворобою Іценко-Кушинга?

А-тромбозом капілярів шкіри; Б-катаболічною дією глюкокортикоїдів на білки шкіри; С-крововиливами; Д-все вище означене.

Задача 6

Чим обумовлені зміни з боку лімфоїдної тканини у хворих на хворобу Іценко-Кушинга?

А-надлишком андрогенів; Б-надлишком глюкокортикоїдів; С-надлишком кортикотропіну; Д-підвищеним розпадом білків; Е-все вище означене.

Задача 7

Що відрізняє ендокринно-обмінну форму гіпоталамічного синдрому від хвороби Іценко-Кушинга?

А-менш виражені симптоми гіпоркортицизму; Б-наявність остеопорозу; С-позитивний "малий дексамстазоновий тест"; Д-все вище означене.

Задача 8

Яка із перелічених методів лікування хвороби Іценко-Кушинга можна піднести до патогенетичних?

А-односторонню адреналектомію; Б-двохсторонню адреналектомію; С-видалення аденоми гіпофіза; Д-все вище означене.

Задача 9

Які зміни кісткової тканини характерні для хвороби Іценко-Кушинга?

А-дифузний остеопороз; Б-деформуючий артоз; С-субперіостальний остеопороз; Д-остеосклероз.

**Еталони відповідей до розділу 1.9.** №1-А; №2-Б, Д; №3-А, Б; №4-С; №5-Б; №6-Б, Д; №7-А, С; №8-А, С; №9-А.

### Акромегалія і гігантизм

Задача 1

До яких наслідків призводить гіперпродукція соматотропіну у дорослих осіб?

А-до розвитку акромегалії; Б-до розвитку високорослості; С-до розвитку гігантизму; Д-все вище означене.

Задача 2

До яких наслідків призводить гіперпродукція соматотропіну у дітей?

А-до розвитку акромегалії; Б-до розвитку високорослості; С-до розвитку гігантизму; Д-все вище означене.

Задача 3

До яких наслідків призводить гіперпродукція соматотропіну у підлітків (до закриття епіфізарних зон росту)?

А-до акромегалії; Б-до високорослості; С-до гігантизму; Д-все вище означене.

Задача 4

Чим зумовлена гіперкальціємія у хворих акромегалією?

А-впливом соматотропіну на функцію прищитоподібних залоз; Б-стимуляцією продукції активних форм вітаміну Д; С-впливом соматотропіну на кишкову абсорбцію кальцію; Д-все вище означене

Задача 5

В яких випадках можливе підвищення рівня соматотропіну у сироватці крові?

А-при цирозі печінки; Б-при неврогенній анорексії; С-при глюкагономії; Д-при голодуванні; С-все вище означене

Задача 6

Які функціональні проби використовують при оцінці соматотропінпродукуючої функції гіпофізу?

А-проба з навантаженням інсуліном; Б-проба з дексаметазоном; С-проба з кломіфеном; Д-проба з клофеліном; Е-проба з фізичним навантаженням

Задача 7

У хворих з акромегалією рівень соматотропіну під впливом інсулінової гіпоглікемії:

А-знижується; Б-підвищується; С-не змінюється

Задача 8

Як змінюється рівень соматотропного гормону у здорових осіб у відповідь на навантаження глюкозою?

А-не змінюється; Б-підвищується; С-знижується; Д-спостерігається двохфазна реакція.

Задача 9

Як змінюється рівень соматотропіну у хворих акромегалією після проби з навантаженням глюкозою?

А-підвищується; Б-знижується; С-не змінюється

Задача 10

Як змінюється циркадний ритм секреції соматотропіну у хворих акромегалією?

А-пік секреції спостерігається в нічний час; Б-секреція соматотропіну на протязі доби залишається постійно високою; С-спостерігається зниження секреції соматотропіну в нічний час

Задача 11

У здорових осіб у відповідь на введення тироліберину секреція соматотропіну:

А-підвищується; Б-знижується; С-має двохфазну реакцію; Д-не змінюється

Задача 12

Як змінюється секреція соматотропіну у хворих акромегалією у відповідь на введення тироліберину?

А-не змінюється; Б-підвищується; С-знижується; Д-має двохфазну реакцію

Задача 13

Як впливає ергобромкриптин (парлодел) на секрецію соматотропіну у хворих акромегалією?

А-не впливає; Б-підвищує секрецію СТГ; С-знижує секрецію СТГ.

Задача 14

При яких захворюваннях виявляється підвищення продукція соматотропіну?

А-при синдромі Марфана; Б-акромегалії; С-передчасному статевому дозріванні; Д-гігантизмі.

Задача 15

Які порушення ліпідного обміну характерні для акромегалії?

А-зниження рівня загальних ліпідів; Б-збільшення рівня вільних жирних кислот; С-збільшення рівня холестерину; Д-зниження рівня холестерину.

Задача 16

Які зміни вуглеводного обміну характерні для акромегалії?

А-залишається без змін; Б-знижується толерантність до вуглеводів; С-підвищується толерантність до вуглеводів; Д-підвищується глюконеогенез; Е-знижується глюконеогенез.

Задача 17

Які зміни лабораторних показників спостерігаються при акромегалії?

А-зниження рівня фосфору в крові; Б-підвищення рівня фосфору в крові; С-зниження рівня кальцію в крові; Д-підвищення рівня кальцію в крові; Е-зниження залишкового азоту крові.

Задача 18

Яка реакція периферійних ендокринних залоз в початковій стадії розвитку акромегалії?

А-гіпофункція; Б-гіперфункція; С-гіперфункція із переходом в гіпофункцію; Д-змін не відбувається.

Задача 19

Які офтальмологічні зміни характерні для акромегалії?

А-флебопатія; Б-застійний диск зорового нерва; С-глаукома; Д-випадіння полів зору.

Задача 20

У яких випадках правомірний діагноз "гігантизм"?

А-при високому зрості і відставанні статевого розвитку; Б-при пропорційному розвитку скелету і м'яких тканин; С-все вище означене.

Задача 21

Які із лабораторних показників найбільш інформативні при діагностиці акромегалії?

А-рівень соматотропіну в крові; Б-рівень інсуліноподібного фактору росту-1 в крові; С-рівень кальцію в крові; Д-все вище означене.

Задача 22

Випадіння сприйняття яких кольорів спостерігається найчастіше у хворих з пухлинами гіпофізу?

А-жовтого; Б-зеленого; С-червоного; Д-все вище означене.

Задача 23

Бромкриптин (парлодел) у хворих акромегалією:

А-підсилює секрецію СТГ; Б-послаблює секрецію СТГ.

Задача 24

Чи зустрічаються випадки розвитку акромегалії в дитячому віці?

А-так; Б-ні

Задача 25

Погіршення вуглеводного обміну при акромегалії зумовлене:

А-контрінсуліновими ефектами СТГ; Б-швидким розпадом ендogenousного інсуліну; С-погіршенням функції інсулярного апарату.

Задача 26

Введення тироліберину у здорових призводить до:

А-підсилення секреції СТГ; Б-зниження секреції СТГ; С-не викликає помітних змін в секреції СТГ

Задача 27

У хворих акромегалією введення тироліберину:

А-підсилює секрецію СТГ; Б-послаблює секрецію СТГ; С-не впливає на рівень секреції СТГ.

Задача 28

У хворих гіпофізарним нанізмом розумовий розвиток, як правило:

А-нормальний; Б-знижений.

**Еталони відповідей до розділу 1.8.** №1-А; №2-С; №3-Б; №4-Б; №5-Б, Д; №6-А, Д, Е; №7-А; №8-С; №9-А, С; №10-Б; №11-Д; №12- Б; №13-С; №14-Б, Д; №15-Б, С; №16-Б, Д; №17-Б, Д; №18-С; №19-Б, Д; №20-Б; №21-А, Б; №22-С; №23-Б; №24-А; №25-А; №26-С; №27-А; №28-А.

### Нецукровий діабет

Задача 1

Які патогенетичні основи неврогенної форми нецукрового діабету?

А-нечутливість рецепторів до дії антидіуретичного гормону; Б-патологія з боку нирок; С-недостатня продукція антидіуретичного гормону; Д-все вище означене.

Задача 2

Які найбільш часті етіологічні чинники розвитку неврогенної форми нецукрового діабету?

А-пухлини мозку; Б-травма черепа; С-тубулопатії; Д-гострі та хронічні інфекції; Е-все вище означене.

Задача 3

Які із симптомів не властиві для нецукрового діабету?

А-спрага; Б-полідипсія; С-поліурія; Д-дизуричні прояви; Е-порушення сну

Задача 4

Які функціональні проби використовують в діагностиці нецукрового діабету?

А-з клофеліном; Б-з гіпотіазидом; С-з дексаметазоном; Д- з обмеженням рідини; Е- з голодуванням.

Задача 5

Який механізм лежить в основі розвитку спраги у хворих з нецукровим діабетом?

А-недостатність вазопресину; Б-підвищення осмолярності плазми крові; С-гіповолемія; Д-все вище означене.

**Еталони відповідей до розділу 1.7.** №1-С; №2-А, Б, Д; №3-Д; №4-Б, Д; №5-Б, С.

### Гіпопітуїтарні синдроми. Гіпопітуїтарна кома

#### Задача 1

Які симптоми характерні для хвороби Симмондса?

А-болі в м'язах; Б-пігментація шкіри; С-різке зменшення маси тіла; Д-артеріальна гіпотонія

#### Задача 2

Які препарати доцільно використовувати у хворих хворобою Симмондса?

А-кортизол; Б-тиротропін; С-хоріонічний гонадотропін; Д-гормони щитовидної залози; Е-статеві гормони

#### Задача 3

Які порушення вуглеводного обміну характерні для хворих з гіпопітуїтарним синдромом?

А-гіпоглікемія; Б-знижена чутливість до інсуліну; С-знижена толерантність до вуглеводів; Д-все вище означене

#### Задача 4

Патологія яких відділів нейроендокринної системи має місце при хворобі Симмондса?

А-гіпоталамуса; Б-аденогіпофіза; С-первинне ураження периферійних ендокринних залоз; Д-вторинна гіпофункція периферійних ендокринних залоз.

#### Задача 5

Яка причина розвитку синдрому Шихана?

А-септична емболія; Б-нейроінфекція; С-пухлина гіпофізу; Д-післяродовий психоз; Е-ішемічний некроз.

#### Задача 6

Які клінічні прояви недостатності соматотропіну?

А-низький зріст; Б-кахексія; С-гіпогонадизм; Д-зменшення м'язової маси; Е-все вище означене.

#### Задача 7

Які клінічні ознаки недостатності кортикотропіну?

А-артеріальна гіпертензія; Б-гіперпігментація шкіри; С-знижений артеріальний тиск; Д-м'язова гіпотонія; Е-все вище означене.

#### Задача 8

Які зміни в загальному аналізі крові мають місце при хворобі Симмондса?

А-анемія; Б-лейкоцитоз; С-лейкопенія; Д-еозінопенія.

#### Задача 9

При надлишку яких гормонів буде виявлятися гіперпігментація шкіри?

А-кортиколиберіну; Б-тиротропіну; С-кортикотропіну; Д-соматотропіну

#### Задача 10

Які клінічні прояви недостатності гонадотропних гормонів?

А-відсутність вторинних статевих ознак; Б-гіпоплазія статевих органів; С-відсутність закладки гонад; Д-все вище означене

#### Задача 11

Які електролітні порушення найбільш характерні для хворих з пангіпопітуїтаризмом?

А-гіпернатріємія; Б-гіпокаліємія; С-гіперкаліємія; Д-гіпонатріємія; Е-гіперхлоремія

**Еталони відповідей до розділу 1.4.** №1-С, Д; №2-А, Д, Е; №3-А, С; №4-А, Б, Д; №5-А, Е; №6-А, Д; №7-С, Д; №8-С, Д; №9-С; №10-А, Б.

### 9. Запитання для контролю знань.

12. Визначення поняття захворювань ГГС, СЗ.

13. Епідеміологія захворювань ГГС, СЗ.

14. Фактори ризику захворювань ГГС, СЗ.

- СЗ.
15. Механізм гормональних та метаболічних порушень при захворюваннях ГГС, СЗ.
  16. Етіологія та патогенез захворювань ГГС, СЗ.
  17. Класифікації захворювань ГГС, СЗ.
  18. Клінічна картина захворювань ГГС, СЗ.
  19. Типова клінічна картина захворювань ГГС, СЗ.
  20. Поліорганні ускладнення захворювань ГГС, СЗ.
  21. Діагностичні критерії захворювань ГГС, СЗ.
  22. Вибір методу лікування захворювань ГГС, СЗ.

## 11. Література.

### Базова

1. Ендокринологія: підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів / [П.М. Боднар, Г.П. Михальчишин, Ю.І. Комісаренко та ін.]; за ред. Проф. П.М. Боднара. – Вид.3, переробл. Та допов. – Вінниця: Нова книга, 2013. – 480 с.: іл.
2. Передерий В.Г., Ткач С.М. Основи внутрішньої медицини. Том 1. «Ендокринологія. Гастроентерологія. Пульмонологія. Гематологія» (укр. та рос. мовами).
3. Стандарти діагностики та лікування ендокринних захворювань / за ред. член-кор. НАН та АМН України. Проф. М.Д. Тронько // Довідник «VADEMECUM info ДОКТОР Ендокринолог» .- К.: ТОВ «ГІРА «Здоров'я України», 2005.-3012 с. – (Серія «Бібліотека України»).
4. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 752 с.
5. Эндокринология: Руководство для врачей. Под ред. Потемкина В.В. - М.:МИА. - 2013 - 776 с.

### Інформаційні ресурси

сайт кафедри внутрішньої медицини № 3 ХНМУ <http://www.vnmed3.kharkiv.ua/>, встановлене інформаційно-освітнє середовище Moodle на піддомен сайта <http://distance-training.vnmed3.kharkiv.ua>

Методична вказівка складена: доцентом Моїсеєнко Т.А.

Методична вказівка переглянута і затверджена на засіданні кафедри: «31» серпня 2016 р. протокол № 13

З доповненнями (змiнами) \_\_\_\_\_

Завiдувач кафедри

Л.В. Журавльова