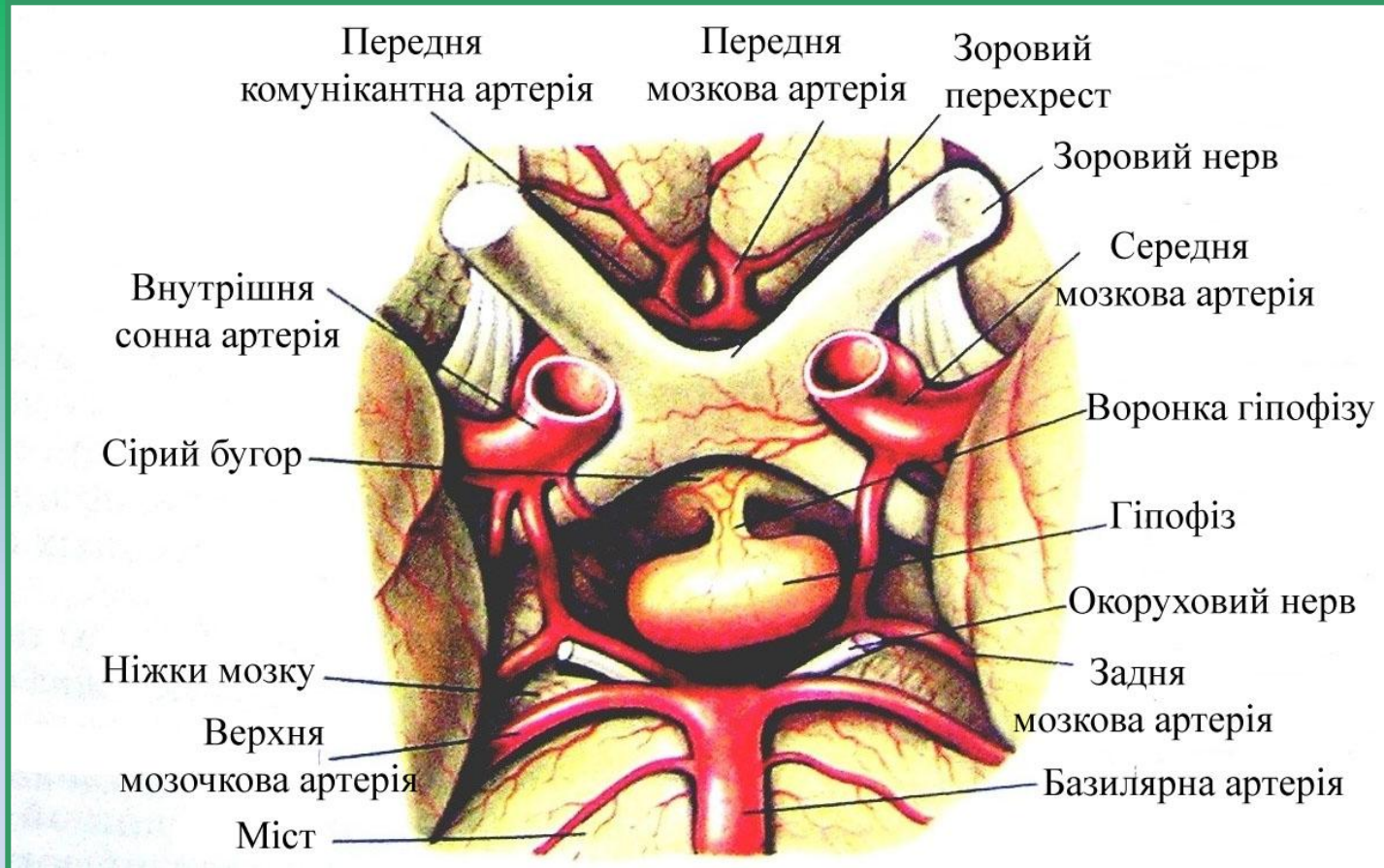




Захворювання гіпоталамо-гіпофізарної системи

- ББК 54.15
- 0 72
- УДК 616.43/.45-07-08-084
-
- Основи діагностики, лікування та профілактики ендокринних захворювань. Навчально-наочний посібник: лекції за змістовним модулем 1. Під редакцією
- Л.В. Журавльової та М.І. Яблучанського. Видавництво Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, Харків, 2010, 134 с.
-
- Авторський колектив
- Л.В. Журавльова
- М.І. Яблучанський
- В.М. Хворостинка
- О.Ю. Бичкова
- Н.В. Лисенко
- Л.О. Мартим'янова
- Н.В. Макієнко
- Т.А. Моїсеєнко

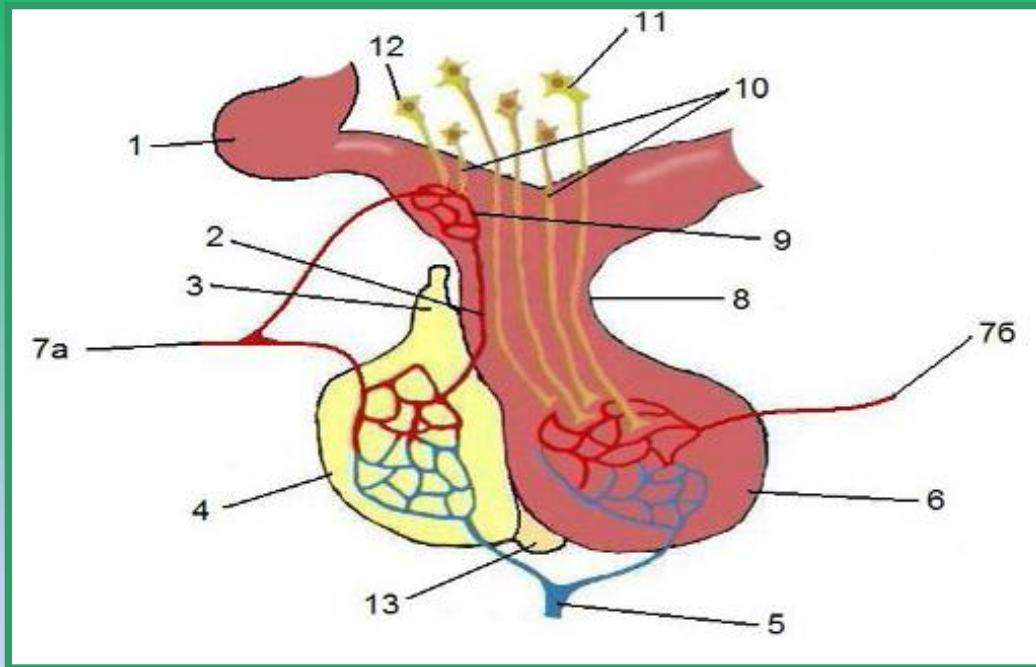
Гіпоталамус – відділ проміжного мозку



■ Його межі проводять по умовній лінії:

- **Передня** – перехрест зорових нервів.
- **Задня** – соскоподібні тіла.
- **Бічні** – оптичні тракти.
- **Верхня** – таламус, дно III шлуночка.

Анатомічна будова гіпоталамо-гіпофізарної системи

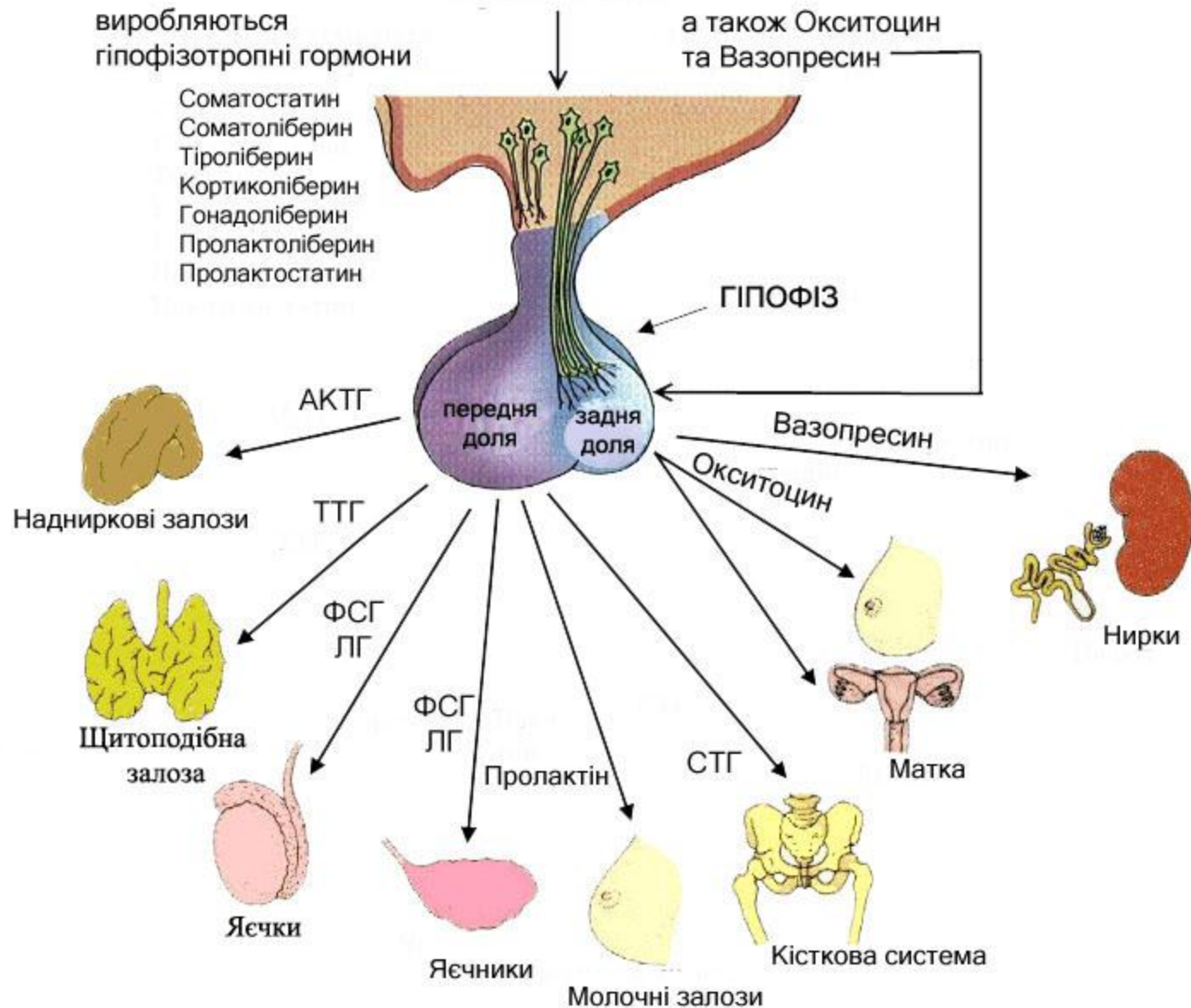


1. Перехрест зорових нервів.
2. Портальна вена гіпофізу.
3. Туберальна доля аденогіпофізу.
4. Передня доля аденогіпофізу.
5. Гіпофізарна вена.
6. Задня доля (нейрогіпофіз).

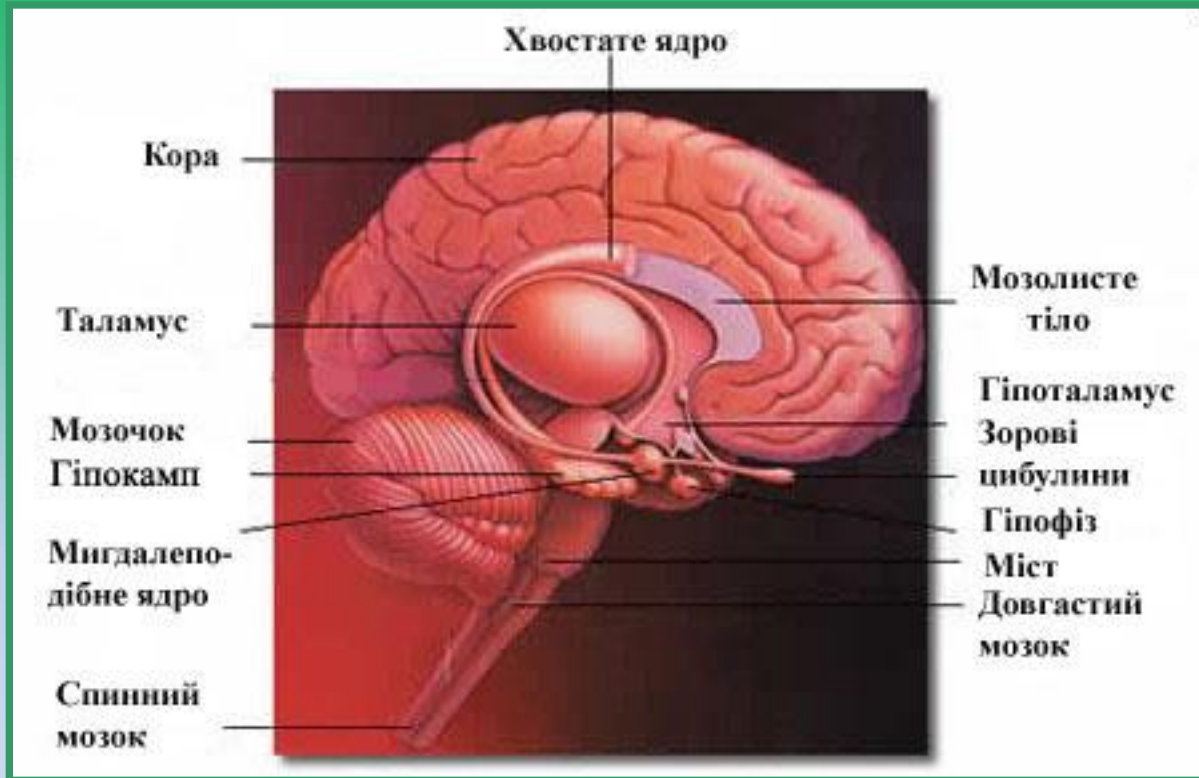
- 7а. Верхня гіпофізарна артерія, яка несе кров до первинної капілярної сітки серединного підвищення і по вторинній капілярній сітці аденогіпофізу.
- 7б. Нижня гіпофізарна артерія, яка несе кров до нейрогіпофізу.
8. Інфундибулярна ніжка.
9. Серединне підвищення, первинна капілярна сітка.
10. Аксони нейроендокринних клітин, які утворюють гіпоталамо-гіпофізарні тракти.
11. Нейрони крупноклітинних ядер гіпоталамуса.
12. Нейрони дрібноклітинних ядер гіпоталамуса.
13. Проміжна частка гіпофізу.

ГІПОТАЛАМУС

Контролює роботу ендокринної, імунної, вегетативної нервової системи



Гіпоталамус

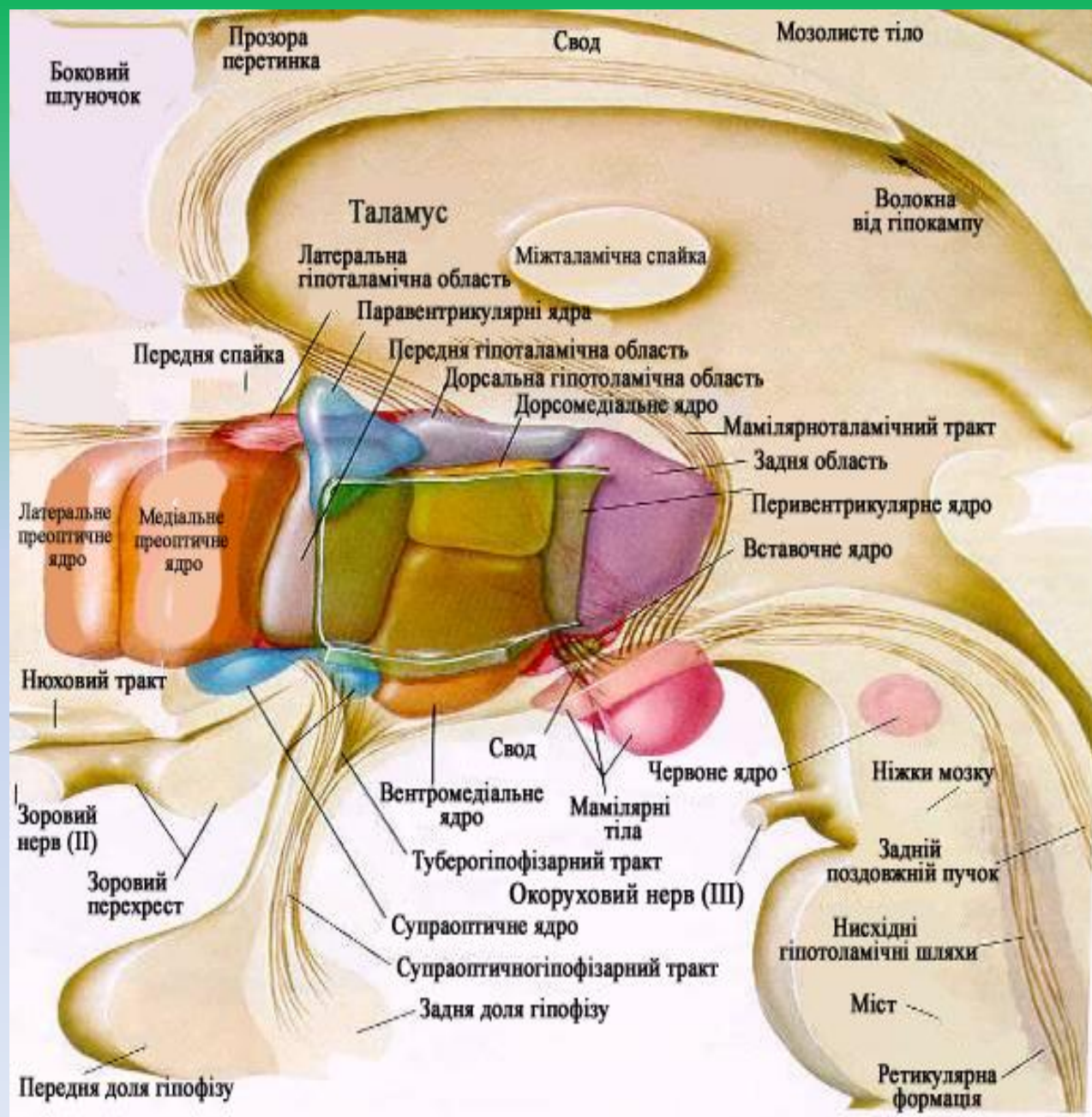


- У гіпоталамусі розрізняють **три** великі зони:
 - **перивентрикулярну;**
 - **медіальну;**
 - **латеральну.**
- Кожна зона складається з декількох ядер.

У перивентрикулярній зоні розрізняють одну область і 6 ядер:

- преоптичну область,
- перивентрикулярну область.

- Переднє перивентрикулярне ядро.
- Супрахізматичне ядро.
- Дорсомедіальне ядро.
- Туберальне магноцеллюлярне ядро.
- Аркуатне (дугоподібне) ядро.
- Паравентрикулярно-перивентрикулярне ядро.

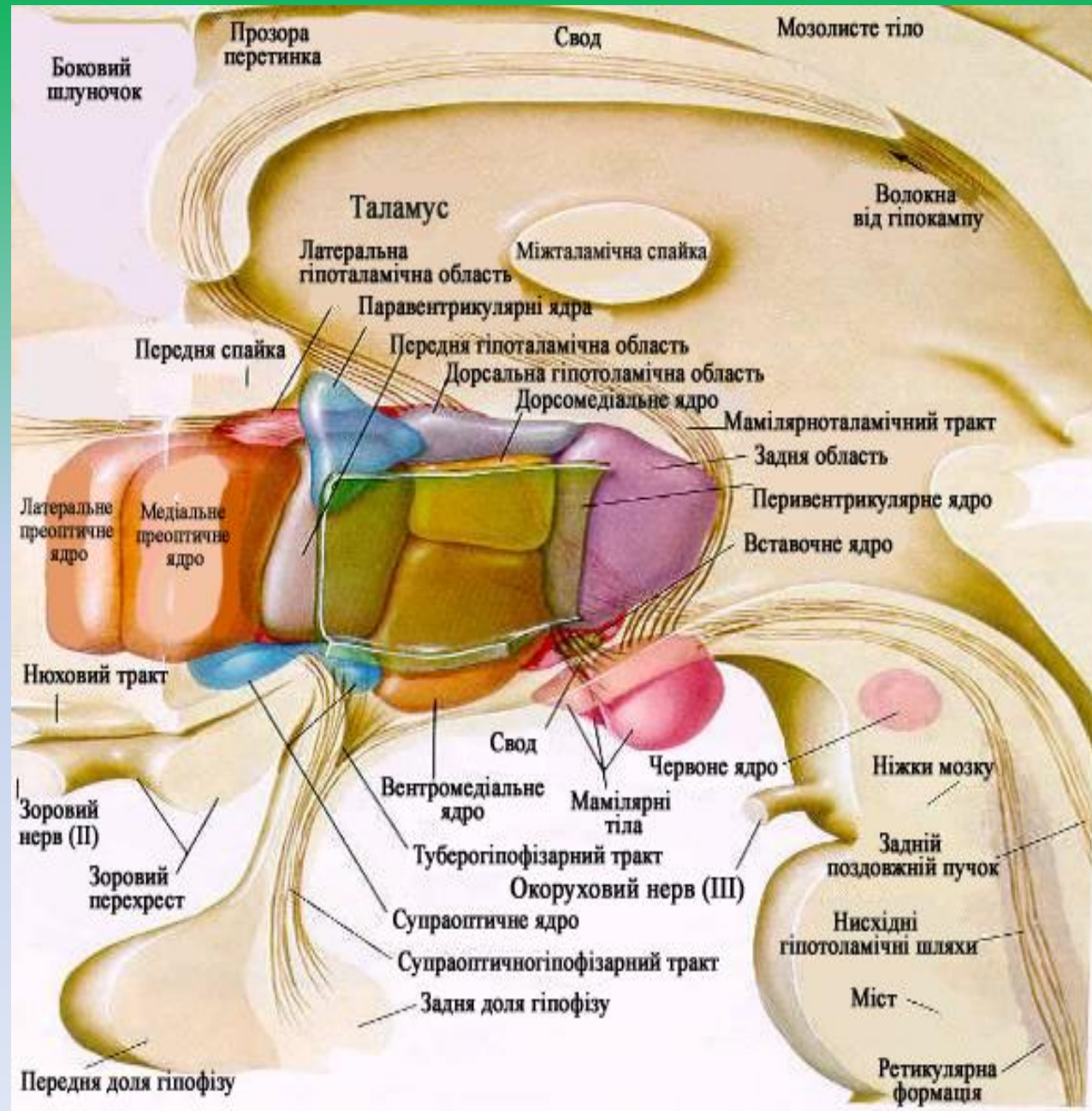


У серединній зоні розрізняють:

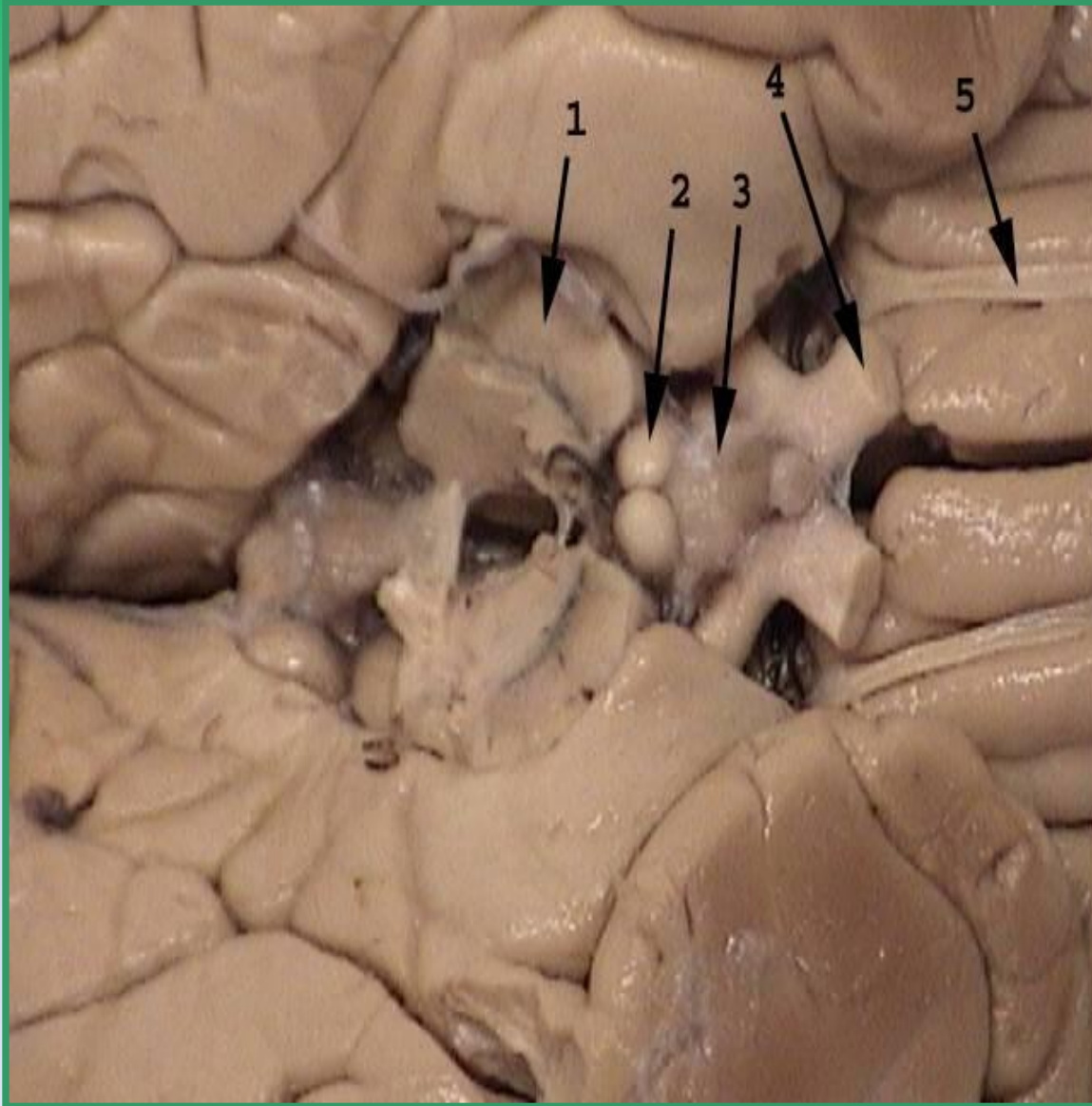
- медіальну преоптичну область,
- медіальне преоптичне ядро,
- передню гіпоталамічну область,
- паравентрикулярне ядро,
- вентромедіальне ядро,
- перифорнікальне ядро,
- задню гіпоталамічну область і медіальне мамілярне (сосочкове) ядро.

У латеральній зоні розрізняють:

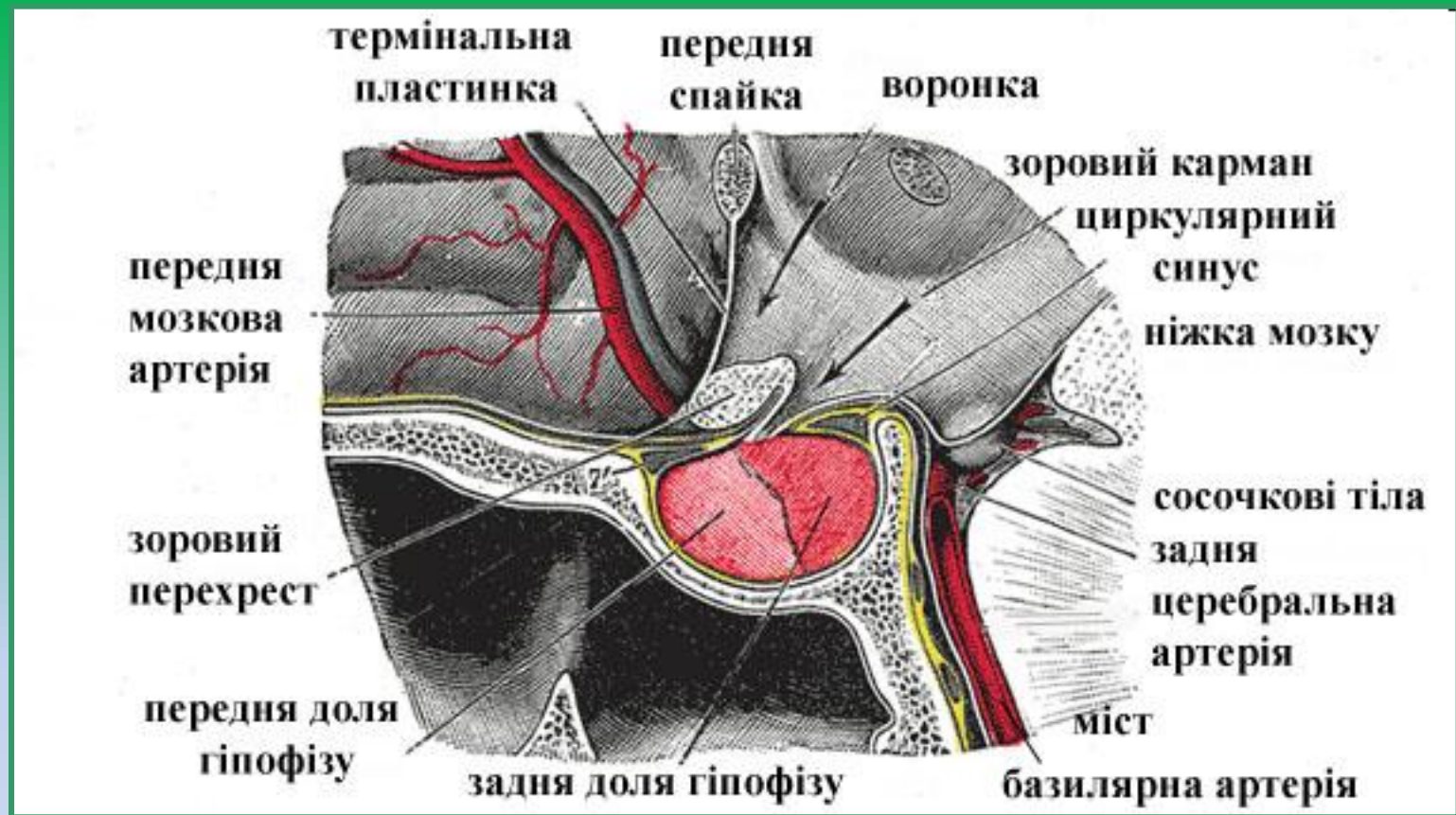
- латеральну область,
- преоптичну область,
- латеральну гіпоталамічну область і супраоптичне ядро.



Гіпофіз



- Еліпсовидне утворення на нижній поверхні головного мозку, у гіпофізарній ямці турецького сидла клиновидної кістки.
- Складається з двох великих різних за походженням і структурою долей:
 - *передньої* – аденогіпофіза (70–80 % ваги органу);
 - *задньої* – нейрогіпофізу.



- Нейрогіпофіз складається з нервової частини і воронки, нервова частина утворена клітинами епендіми (пітуїцитами) і закінченнями аксонів нейросекреторних клітин паравентрикулярного і супраоптичного ядер гіпоталамуса, які синтезують Вазопресин і Окситоцин.
- Аденогіпофіз складається із залозистих ендокринних клітин різних типів, кожна з яких секретує один з гормонів.



Передня доля гіпофізу	
Туберальна частка	
Серединна зона	
Латеральна зона	

Гіпофізарна ямка у турецькому седлі клиновидної кістки

Перехрест зорових нервів

Гіпоталамус

Сосочкові тіла

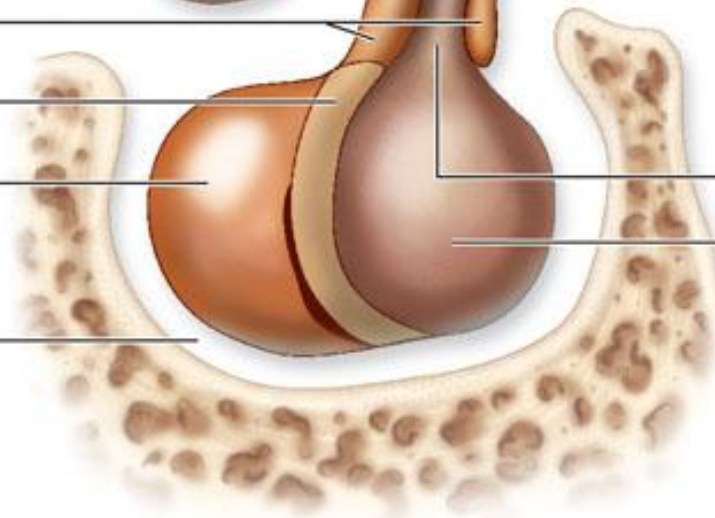
Серединне підвищення

Воронка

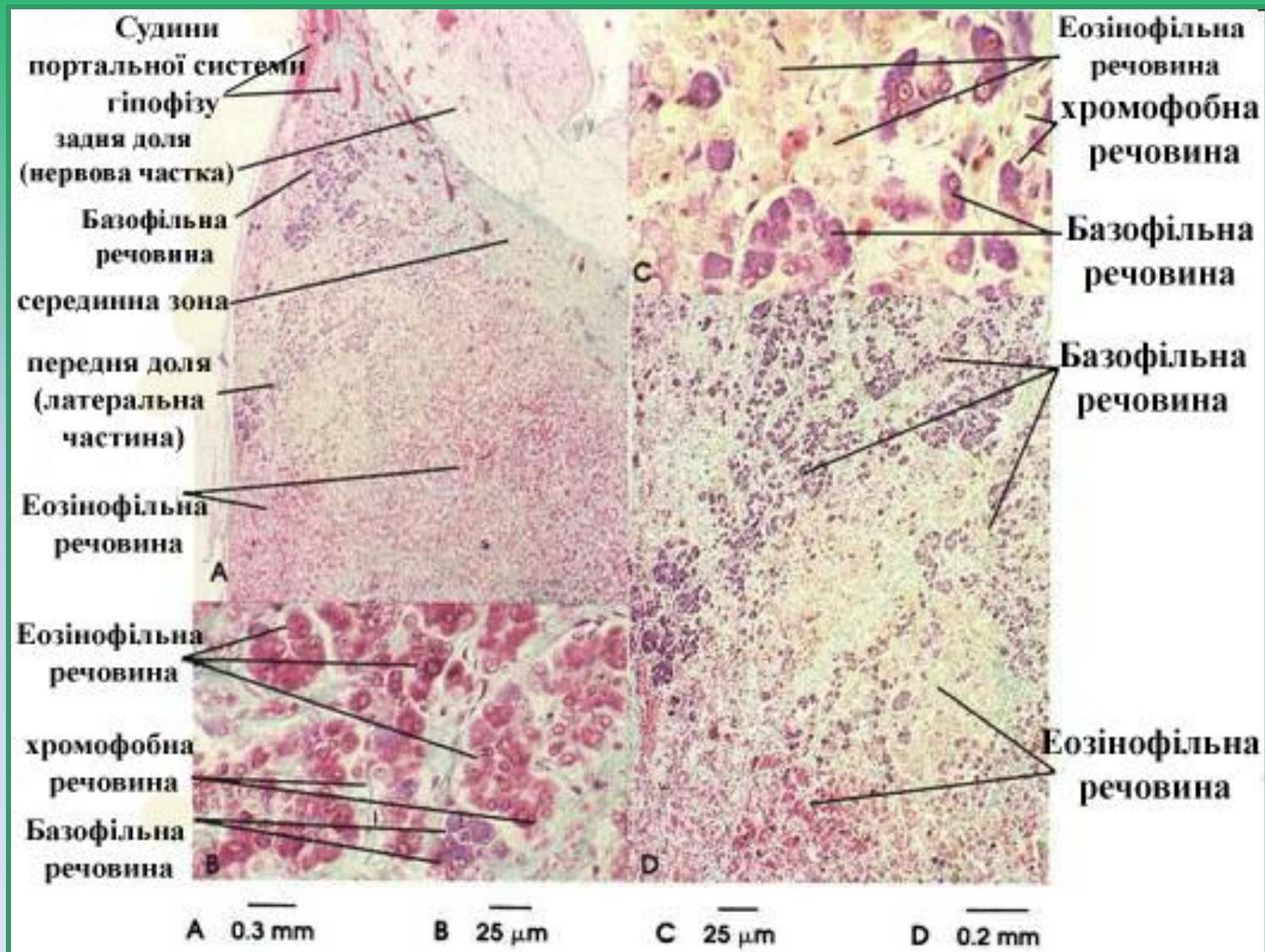
Задня доля гіпофізу

Воронка

Нервова частка



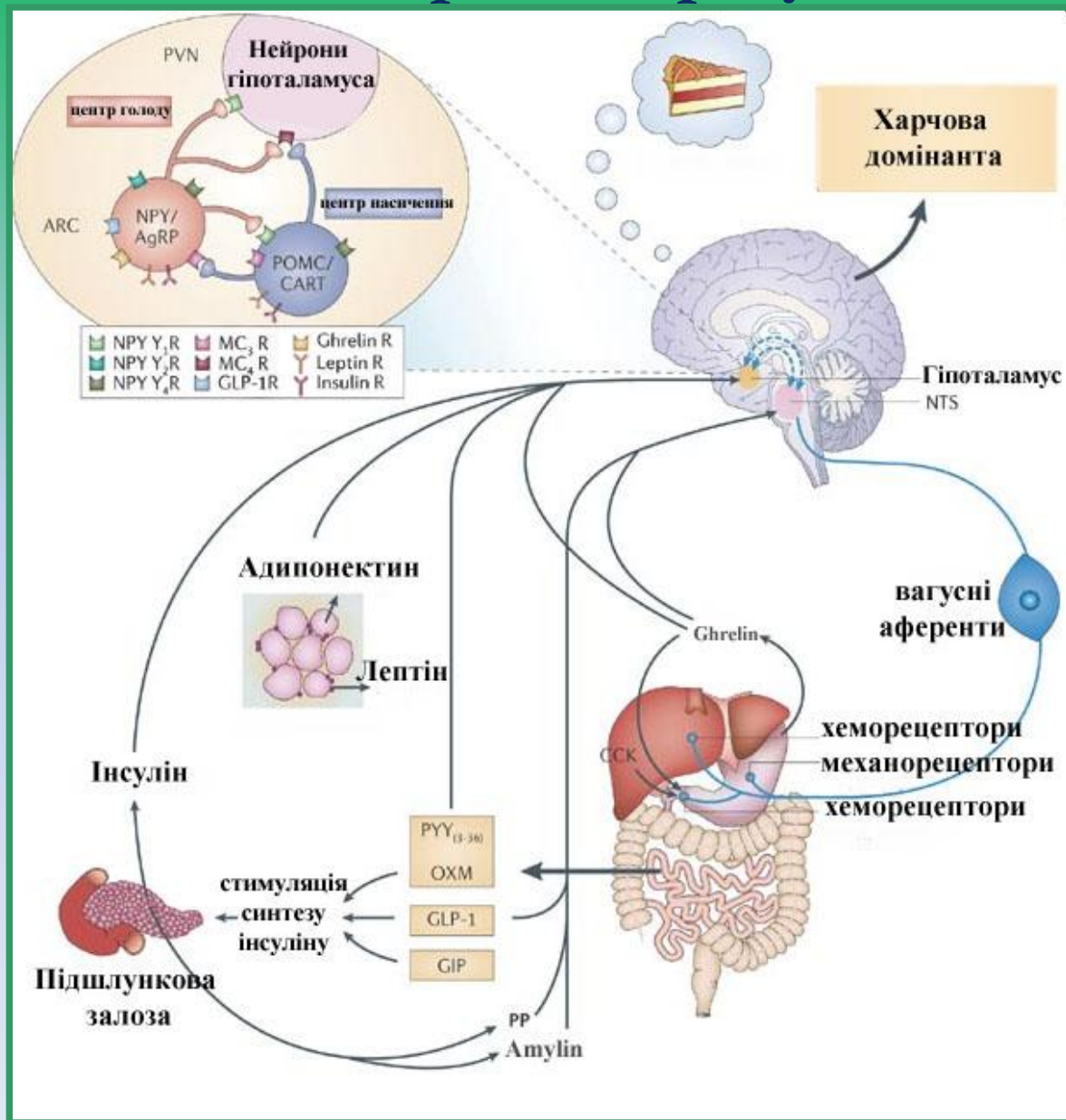
ГІПОТАЛАМО-ГІПОФІЗАРНА СИСТЕМА



Гормони гіпофіза

- **Сімейство СТГ:** СТГ, пролактин, плацентарний лактоген:
 - **прямі ефекти СТГ:** стимуляція синтезу і секреції ІФР у печінці та інших органах і тканинах, стимуляція ліполізу в жировій тканині, стимуляція продукції глюкози у печінці; **непрямі** – рістстимулююча і анаболічна дії.
 - **Пролактин** стимулює ріст молочних залоз під час вагітності і лактацію після пологів.
- **Сімейство глікопротеїдних гормонів:** аденогіпофізарні гормони ЛГ, ФСГ і ТТГ, плацентарний ХГ:
 - ЛГ і ФСГ регулюють синтез і секрецію статевих гормонів і гаметогенез.
 - ТТГ контролює утворення гормонів щитоподібної залози T_3 і T_4 .
- **Сімейство похідних проопіомеланокортину:** АКТГ, α - і β -МСГ, β - і γ -ліпотропіни, ендорфіни:
 - АКТГ стимулює синтез гормонів у корі надниркових залоз і меланіну в меланоцитах.
 - α -МСГ стимулює синтез меланіну в меланоцитах.
 - γ -МСГ стимулює синтез Альдостерону в корі надниркових залоз.

ГІПОТАЛАМО-ГІПОФІЗАРНА СИСТЕМА в ендокринній регуляції



МКБ 10: КЛАС IV: ХВОРОБИ ЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ, РОЗЛАДИ ХАРЧУВАННЯ І ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ РЕЧОВИН (E00-E90)

■ **Порушення інших ендокринних залоз (E20-E35)**

E22 Гіперфункція гіпофізу

E22.0 Акромегалія і гіпофізарний гігантизм

E22.1 Гіперпролактинемія

E22.2 Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону

E22.8 Інші стани гіперфункції гіпофізу

E22.9 Гіперфункція гіпофізу не уточнена

E23 Гіпофункція і інші порушення гіпофізу

E23.0 Гіпопітуїтаризм

E23.1 Медикаментозний гіпопітуїтаризм

E23.2 Нецукровий діабет

E23.3 Дисфункція гіпоталамуса, не класифікована в інших рубриках

E23.6 Інші хвороби гіпофізу

E23.7 Хвороба гіпофізу не уточнена

Клінічні прояви хвороби Іценко-Кушинга

- **Ожиріння** (92% випадків) диспластичного типу – накопичення жиру в області обличчя, шиї, тулуба, живота.
- **Стероїдна міопатія**: м'язова слабкість, атрофія м'язів кінцівок.
- **Остеопороз** (80% вип.) осалгії, спонтанні компресійні переломи хребців, ребер, грудини.
- **Дерматопатія** (80% вип.) Шкіра стоншена, суха, виражений судинний малюнок, акроціаноз.
- **Стрії** червоно-фіолетові на грудях, животі, стегнах, плечах.
- **Артеріальна гіпертонія** (90% випадків). Підвищується і САТ, і ДАТ. Гіперренінова, натрійзалежна, злоякісна, ускладнюється ангіопатією сітківки, нефросклерозом, гіпертрофією лівого шлуночку.
- **Кардіопатія електролітно-стероїдна**: тахікардія, аритмії, серцева недостатність.

Діагностика хвороби Іценко-Кушинга



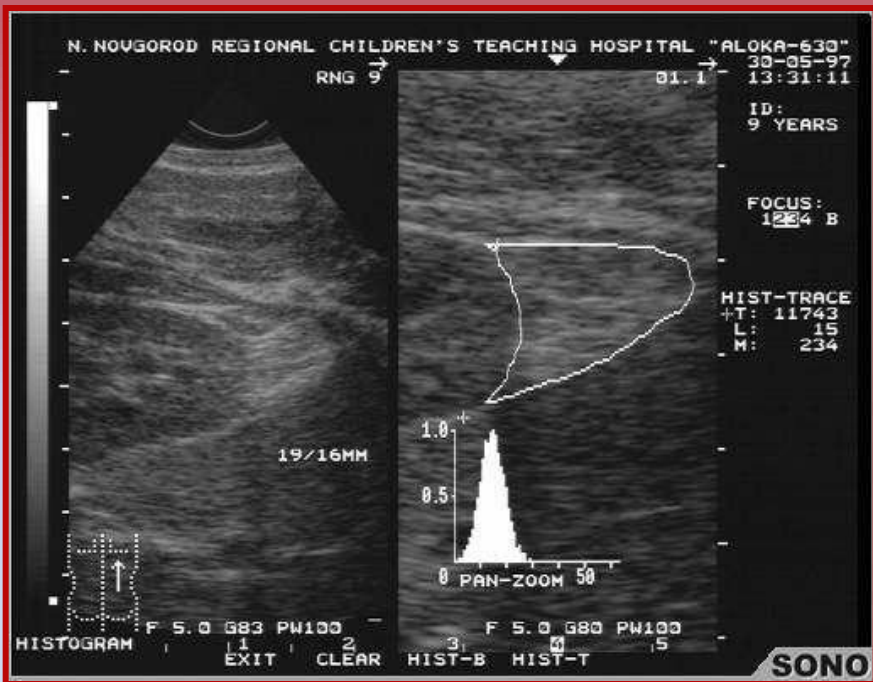
Візуалізація ураження ЦНС:

- Рентгенографія турецького сідла: виявляються макроаденоми (10% випадків).
- Комп'ютерна томографія черепа: виявляються мікроаденоми гіпофізу (90% випадків).
- Ядерно-магнітно-резонансна томографія (ЯМР): виявляються мікроаденоми гіпофізу (90% випадків).

Діагностика хвороби Іценко-Кушинга

Візуалізація ураження надниркових залоз:

- Ультразвукове сканування.
- Оксигеносупраренографія.
- Ангіографія надниркових залоз з селективним забором крові з надниркових судин.
- Комп'ютерна томографія надниркових залоз.
- **Виявляють:** двостороння гіперплазія надниркових залоз (50%); мікроаденоматоз; ущільнення кори надниркових залоз.



Диференційна діагностика хвороби Іценко-Кушинга

- Синдром Іценко-Кушинга – глюкокортикостерома надниркових залоз.
- Пубертатно-юнацький диспітуїтаризм.
- «Несправжній» гіперкортицизм – супроводжує алкоголізм, важкі захворювання печінки.



Лікування хвороби Іценко-Кушинга

Пригнічення функції гіпофізу:

Парлодел 5 мг на добу 6-12 міс.;

Ципрогептадін 60-100 мкг на добу;

Резерпін 1 мг на добу 3-6 міс.

Пригнічення функції надниркових залоз:

Хлодитан 6-8 г на добу.

Симптоматична терапія:

Анаболічні стероїди: ретаболіл 0,5 в/м.

Бігуаніди: сіофор 500 мг 3 рази на день.

Серцеві глікозиди: строфантин, корглікон.

Імуномодулятори: Т-активін, тималін 20 днів.

Препарати кальцію і вітаміну D: кальцитрин по 3-5 ОД в/м щоденно 4-6 міс., оксидевіт 4-6 міс.

Оперативне лікування хвороби Іценко-Кушинга

Дистанційна променева терапія
межуточно-гіпофізарної області:

- Гамма терапія (40-50 Грей).
- Протоновий пучок (80-100 Грей).

Одностороння адреналектомія.

Черезвазальна деструкція надниркових залоз.

Комбінована терапія:

Оперативне видалення однієї надниркової залози і
променева терапія межуточно-гіпофізарної ділянки.

Селективна аденомектомія гіпофізу.

Акромегалія



- Захворювання нейроендокринної системи, обумовлене підвищеною секрецією СТГ, клінічно проявляється патологічним диспропорційним збільшенням кісток скелету, м'яких тканин, внутрішніх органів.
- Поширеність – 40-70 на 1 млн. населення.
- Захворюваність – 3-4 випадки на 1 млн.
- Частота виявлення практично рівна у чоловіків і жінок.
- Віковий максимум – 35-45 років.



**Ехнатон – єгипетський фараон,
чоловік цариці Нефертіті
1372-1354 р.р. до н.е.
«Перший» хворий на акромегалію**

Гігантизм

Gigantism

Giant and midget in circus sideshow



Circus World - Baraboo, WI

- ювенільний варіант акромегалії;
- гіперсекреція СТГ виникає у молодому віці до закриття епіфізарних зон росту;
- клінічно проявляється надмірним пропорційним ростом кісток скелета (вище 190 см).

Етіологія і патогенез акромегалії

- 95% випадків – гіперсекреція СТГ аденомою гіпофізу (соматотропіною).
- Соматотропінома – макроаденома (діаметр більше 13 мм).
- Соматотропінома – моноклональна пухлина, походить з однієї мутантної клітини.
- Молекулярно-генетичний механізм онкогенезу соматотропіноми – делеція 11 хромосоми або мутація Gsp-гена.
- 1% випадків – гіперсекреція СТГ ектопічними пухлинами (АПУДомами): (карциноїди, дрібноклітинний бронхогенний рак, пухлини надниркових залоз, пухлини підшлункової залози, пухлини воріт нирок).

Етіологія і патогенез акромегалії

- 1% випадків – гіперсекреція соматоліберину гіпоталамусом:
- Гормонально активна пухлина гіпоталамусу (гамартрома, гангліоцитом).
- Ектопічна секреція соматоліберину ектопованими пухлинами (карциноїди, дрібноклітинний бронхогенний рак, пухлини надниркових залоз).
- Вторинна гіперплазія клітин гіпофізу (посттравматична енцефалопатія, нейроінфекції, клімакс, вагітність).
- 3% випадків гіперчутливість периферичних тканин до СТГ або соматомедінів.

FACIES ACROMEGALICA

Патологічний ріст кісток лицьового черепа:

- Збільшена випуклість надбрівних дуг, виличних кісток і підборіддя.
- Нижня щелепа видається вперед з порушенням прикусу (прогнатизм).
- Розширюються міжзубні проміжки (діастема).
- Патологічне зростання хрящових тканин обличчя – збільшення розмірів носу (подовжується і розширюється).
- Збільшення розмірів губ і вух.
- Риси обличчя стають грубими, суворими, чоловікоподібними.



Клінічні прояви акромегалії

- Макроглосія (збільшення язика).
- Мутація голосу (низький, сиплий через потовщення голосових зв'язок).
- Збільшення в розмірах кистей і стоп.
- Кіфосколиоз.
- Бочкоподібна ригідна грудна клітина.
- Акромегалічна артропатія (болі у суглобах, їх потовщення і деформація).
- Шкіра потовщена, ущільнена, з глибокими складками.
- Шкіра волога, жирна, з вираженими порами (жирна себорея).
- Гіперпігментація шкірних складок.
- Гіпертрихоз.
- Істинна і несправжня гіпертрофія м'язів.
- Проксимальна міопатія (дистрофія і фіброз м'язів із вираженою м'язовою слабкістю).

Ураження нервової системи при акромегалії

Ураження периферичної нервової системи:

- Акропарестезії (унаслідок здавлення нервових стовбурів потовщеними фіброзними капсулами).
- Периферичні полінейропатії (потовщення периневральних структур з онімінням, слабкістю м'язів, обмеженням рухів та болем).

Ураження центральної нервової системи:

- Астенічний синдром (слабкість, розбитість, дратівливість).
- Головні болі (інтенсивні в лобно-скроневій області, переніссі, очних яблуках).
- Шум у вухах, зниження слуху.
- Сонливість.
- Порушення зору: здавлення хіазми (геміанопсія, сліпотата); здавлення ядер черепно-мозкових нервів (птоз, диплопія, офтальмоплегія.)
- Епілепсія.

Ураження внутрішніх органів (вісцеропатії)

■ Ураження міокарда:

кардіомегалія, міокардіодистрофія, кардіосклероз, дисфункція клапанного апарату, блокади серця, артеріальна гіпертонія, прогресуючий атеросклероз, серцева недостатність.

■ Ураження легенів:

гіпертрофія хрящів бронхів, обструкція бронхів, емфізема легенів, зниження вентиляційної функції, хронічні бронхіти, дихальна недостатність, серцево-легенева недостатність.

■ Ураження шлунково-кишкового тракту:

гепатомегалія, фіброз печінки, печінково-клітинна недостатність, поліпоз кишківника.

■ Ураження нирок:

нирковокам'яна хвороба.

Дисфункція ендокринних залоз (ендокринопатії)

■ Дисфункція щитоподібної залози:

- Псевдотиреотоксикоз.
- Гіпотиреоз.
- Вузловий зоб.

■ Дисфункція статевих залоз:

- порушення менструального циклу.
- Галакторея.
- Зниження потенції.
- Зниження лібідо.

■ Порушення вуглеводного обміну:

- Інсулінорезистентність.
- Гіперінсулінемія.
- Гіперліпідемія.
- викликають порушення толерантності до вуглеводів (60% хворих);
- цукровий діабет інсуліннезалежний (20% хворих).

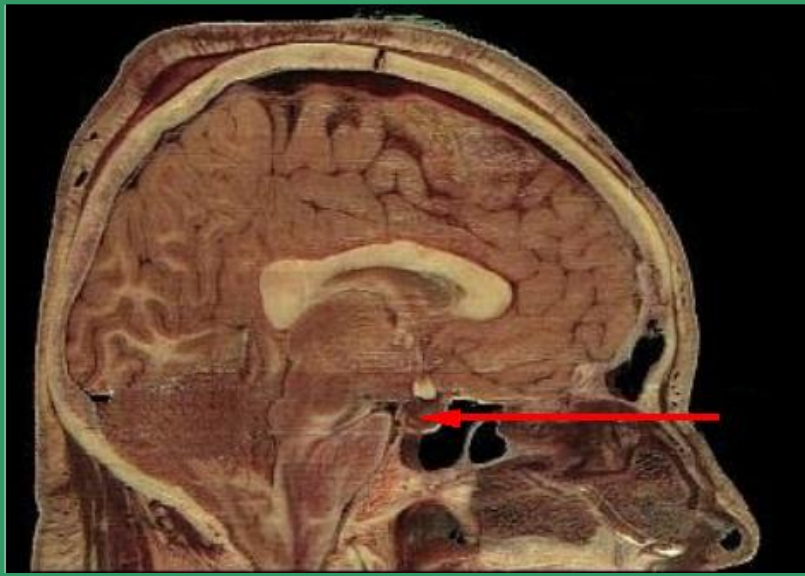
Класифікація акромегалії

- **Стадія розвитку акромегалії:**
преакромегалічна,
гіпертрофічна,
пухлинна,
кахектична.
- **Фаза акромегалії:**
активна фаза,
стабільна фаза.
- **Варіанти перебігу акромегалії:**
доброякісний,
злоякісний.
- **Анатомо-фізіологічний варіант акромегалії:**
гіпофізарний,
гіпоталамічний.

Біохімічні маркери акромегалії

- Гіперліпідемія:
 - підвищення вмісту тригліцеридів;
 - холестерину, ліпопротеїдів, НЕЖК, кетонових тіл.
- Порушення ферментного балансу:
 - зниження активності ліпопротеїнової ліпази, печінкової тригліцеридної ліпази.
- Порушення фосфорно-кальцієвого балансу:
 - гіперфосфатемія (більше 3,5 мг %);
 - гіперкальційурія (екскреція кальцію з сечею більше 300 мг/добу).

Рентгенологічні маркери акромегалії



- Рентгенографія кісток скелету: періостальний гіперостоз, остеопороз.
- Рентгенографія черепа:
 - гіперостоз внутрішньої пластинки лобової і потиличної кістки, зводу черепа;
 - збільшення розмірів турецького сидла (80% випадків);
 - остеопороз стінок турецького сидла;
 - збільшення об'єму придаткових пазух (лобових, верхньощелепних);
 - прогнатизм;
 - діастема.
- Рентгенографія хребта: зникнення «талії» грудних хребців; кіфосколіоз.

Рентгенологічні маркери акромегалії



- **Рентгенографія кистей:**
 - кістки кистей потовщені;
 - кістозні зміни кісток зап'ястя;
 - нігтьові фаланги пагодоподібно потовщені;
 - «шпори» на ліктях;
 - збільшена ширина внутрішньосуставного хряща;
 - збільшена товщина м'яких тканин долонь і фаланг.
- **Рентгенографія стопи:**
 - аналогічні зміни;
 - «шпори» на кістці п'яти;
 - товщина м'яких тканин стопи в зоні п'яточного горбу більше 22 мм.

Гормональні маркери акромегалії

- Базальна секреція СТГ: триразове визначення СТГ, середній рівень перевищує 3,8 нг/мл.
- Середньодобовий рівень СТГ: монотонно високий вміст протягом доби.
- Моніторинг добової секреції СТГ: збільшується кількість дискретних пульсових хвиль в 2-3 рази.
- Концентрація ІФР-1: найбільш адекватний тест: підвищення вмісту більше 2 ОД/л.
- Проби, які стимулюють секрецію СТГ:
 - з інсуліном (в/в 0,2 ОД/кг);
 - з тіроліберином (в/в 200 мкг);
 - з соматоліберином (в/в 100 мкг);
 - з агоністами дофаміну (парлодел 2,5 мг або L-Дофа 500 мг):
Забори крові за 30 хв., через 15; 30; 60; 90 і 120 хв. після введення стимулятора.
- Недостатнє збільшення рівня СТГ у відповідь на стимуляцію. Парадоксальна реакція на ТРГ.
- Проби, які пригнічують секрецію СТГ: глюкозотолерантний тест (75 г глюкози).
- Немає фізіологічного зниження СТГ через 60 хв. нижче 2 нг/мл.

Диференційна діагностика акромегалії

- **Хвороба Реклінгхаузена (гіперпаратиреоз):** деформація хребта і довгих трубчатих кісток, гіперкальціємія, СКХ.
- **Хвороба Педжета (деформуючий остеоартроз):** «баштовий» череп (величезний лоб, маленьке обличчя), криві ноги.
- **Гіпертрофічна остеоартропатія (пахідермоперіостоз):** збільшення носа, вух, кистей, стоп, періостальна проліферація кісток.
- **Гіпотиреоз:** міксидематозний набряк тканин обличчя.
- **Акромегалоїдизм:** тільки акромегалоїдні риси обличчя.
- **Множинний ендокринний аденоматоз (МЕА I типу):** поєднання аденом різних ендокринних залоз.
- **Євнухоїдизм:** високий зріст, довгі кінцівки, недорозвинення статевих органів і вторинних статевих ознак.
- **Церебральний гігантизм:** аутосомно-рецесивне захворювання, доліхоцефалія, високе піднебіння, аномалії скелета.
- **Конституціонально-спадковий високий зріст.**
- **Синдром Беквіча-Відемана:** екзофтальм, макроглосія, вісцеромегалія, гіпоглікемії, СТГ в межах норми.

Оперативне лікування акромегалії

- Трансфеноїдальна резекція аденоми гіпофізу мікrohrургічним методом:
позитивний ефект у 85% хворих.
- Транскраніальна резекція аденоми гіпофізу:
травматична, позитивний ефект 10% випадків.
- Резекція ектопованих пухлин.
- Кріогіпофізектомія:
часті побічні явища.
- Опромінювання гіпофізу:
рентгенотерапія; телегаматерапія, загальний курс 50 Грей.
Ефективність телегаматерапії 75%.
- Показання до хірургічного лікування:
 - порушення зору;
 - неврологічні осередкові симптоми здавлення;
 - сильні головні болі;
 - прогресування захворювання;
 - неефективність медикаментозної терапії.

Консервативне лікування акромегалії

- **Агоністи дофаміну:**

Парлодел (бромокриптин) пігулки 2,5 мг, добова доза 10-60 мг. Зменшення вираженості симптомів у 50-70% хворих. Комбінують з іншими видами терапії. Побічні явища: головні болі, диспепсія, вегетативні **порушення**.

Метізергід, лерготрил, перголід, лізурид, карбеголін.

- **Сандостатин (октреотид) – аналог соматостатину.**

Підшкірно по 100 мкг 3 рази на добу.

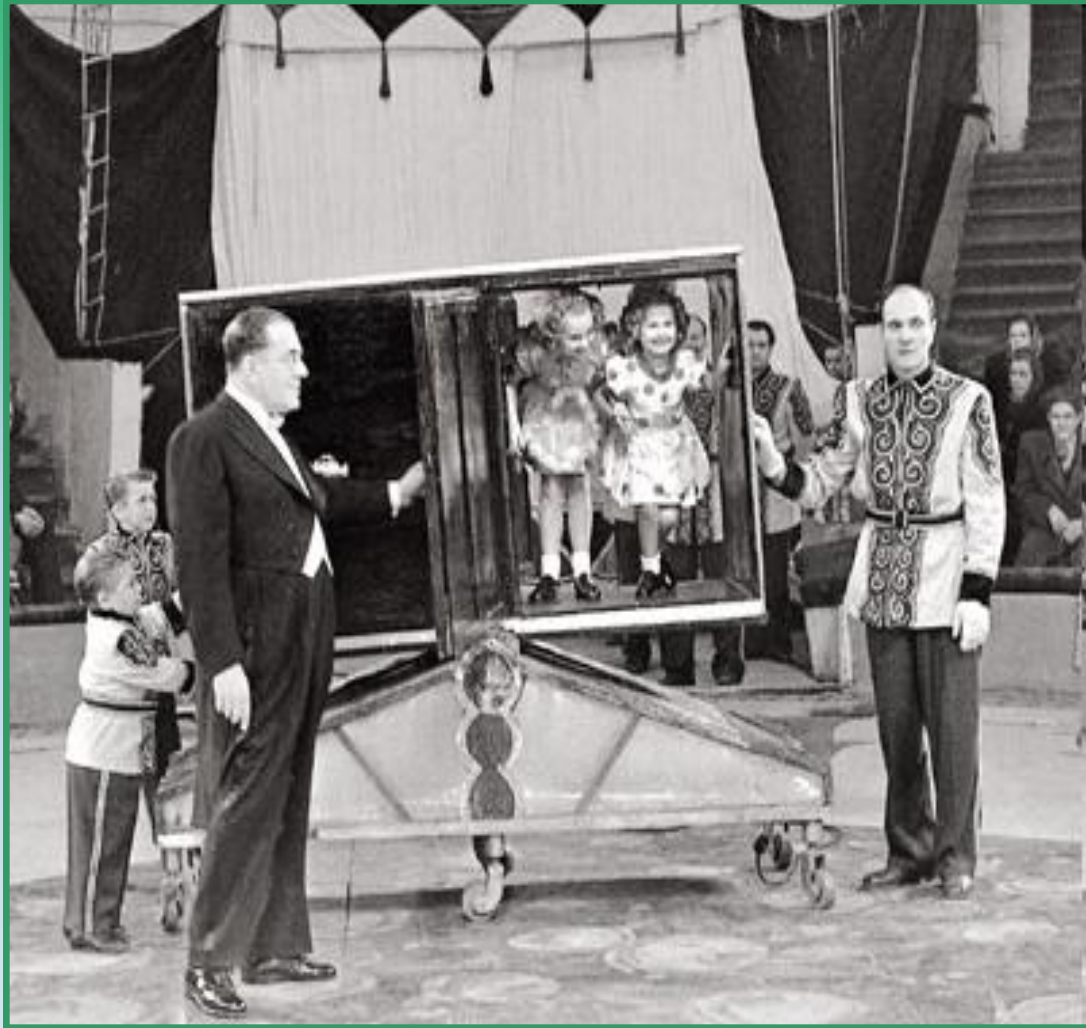
- **Статеві гормони – допоміжне значення, на початкових стадіях захворювання і при торпідному перебігу.**

Мікрофолін 1-5 мг/добу.

Тестостерона пропіонат 25-50 мг/добу.

- **Симптоматична терапія:** таблетовані цукрознижувальні препарати (метформін по 500 мг 2-3 рази на добу).

Нанізм (карликовість)



**Захворювання
нейроендокринної
системи,
обумовлене
зниженням секреції
СТГ або порушенням
дії СТГ на
периферичні
тканини,
клінічно
проявляється
затримкою росту і
фізичного розвитку.**



- **Нанізм**
(карликовість) – група гетерогенних захворювань, що різняться за етіологією, патогенезом, клінічними проявами і чутливістю до терапії.



- Поширеність –
1 на 10 000
населення.
- Чоловіки хворіють у
2 рази частіше.
- Вік маніфестації –
перші роки життя.

Етіологія генетичного нанізму

1. Генетична недостатність секреції СТГ.
 - 1.1. Ідіопатична (спорадична) форма.
 - 1.1.А-1.1.В. Гіпофізарний; гіпоталамічний; психосоціальний нанізм.
 - 1.2. Спадкова (сімейна) форма.
 - 1.2.А-1.2.Г. Ізольована недостатність СТГ (тип ІА; тип ІБ; тип ІІ; тип ІІІ).
 - 1.2.Д. Пангіпопітуїтарна недостатність СТГ.
2. Сімейний синдром високого вмісту СТГ-зв'язуючого білка в сироватці крові.
3. Дефект тканинних рецепторів до СТГ – синдром Ларона.
4. Недостатність ІФР-1.
 - 4.1. Відсутність ІФР-1 при нормальному рівні ІФР-2.
 - 4.2. Карликовість африканських пігмеїв.
 - 4.3. Відсутність рецепторів до ІФР-1.
 - 4.4. Пострецепторний дефект дії ІФР-1.

Етіологія вродженого нанізму

1. Вроджені дефекти розвитку:
відсутність передньої долі гіпофізу; ектопія передньої частки гіпофізу; голопрозенцефалія.
2. Придбана недостатність СТГ:
 - 2.1. Пухлини (краніфарингіома, гермінома, герартрома, гліома, саркома аденогіпофіза).
 - 2.2. Травми (пологи в сидничному або лицьовому передлежанні, внутрішньочерепний крововилив або тромбоз, асфіксія, черепномозкова травма, стан після оперативного втручання в нижній частині черепа або гіпофізу).
 - 2.3. Судинна патологія (аневризми внутрішньої сонної артерії і судин гіпофізу, ангіоми, інфаркт гіпофізу).
 - 2.4. Інфільтративні захворювання (гістіоцитоз, туберкульоз, сифіліс, аутоімунний гіпофізит, саркоїдоз).
 - 2.5. Радіо- і хіміотерапія пухлин голови та шиї.
 - 2.6. Синдром «порожнього» турецького сидла (супраселярні арахноїдальні кісти).

Клінічна картина нанізму-1

- При народженні зріст і вага нормальні.
- Маніфестація нанізму – перші роки життя (2-3 роки). Швидкість росту – 3-4 см/рік (N – 7-8 см/рік).
- Відставання у рості – зріст менше більш ніж на 3 сігмальних відхилення від середнього зросту для даної популяції, даного віку і статі.
- Критерій нанізму для дорослих європейців – чоловік менше 130 см, жінка – менше 120 см.
- Відставання у фізичному розвитку – розвиток м'яких тканин і внутрішніх органів відповідає не паспортному віку, а кістковому віку (ступінь зрілості скелету залежить від залишкової секреції СТГ).
- Скелет ювенільний – пропорції скелета нормальні для дитячого віку, не відповідають паспортному: відносно короткі кінцівки і велика голова; переважання мозкового відділу черепа над лицевим; випуклий лоб, дрібні дитячі риси обличчя; молочні зуби зберігаються до 15 років.

Клінічна картина нанізму-2

- М'язова система ювенільна, розвинена недостатньо, відповідає ювенільному скелету.
- Шкіра ювенільна – тонка, ніжна, бархатиста.
- Геродерма – швидке старіння шкіри за відсутності замісної терапії.
- Волосся тонке, вії довгі, брови рідкі.
- Тембр голосу ювенільний – високий, ніжний.
- Інфантилізм – розвиток статевих органів і вторинних статевих ознак затримується у більшості хворих, відповідає кістковому віку, але не паспортному.
- Мікропеніс, крипторхізм часто у хворих чоловічої статі. Більшість хворих безплідна.
- Спланхномікрія – розміри внутрішніх органів зменшені по відношенню до вікової норми, але відповідають розвитку скелета.
- Артеріальна гіпотонія часто поєднується з вегетативними порушеннями.
- Інтелект збережений, якщо немає супутнього гіпотиреозу.
- Психіка ювенільна, емоційна лабільність.

Інструментальна діагностика нанізму

- **Рентгенологічне дослідження скелету:** кістки тонкі, кортикальний шар стоншений, стан епіфізарних зон росту не відповідає паспортному віку.
- **Рентгенологічне дослідження черепа:** ювенільні пропорції черепа. Турецьке сідло ювенільної форми – «стоячого овалу», малих розмірів, стінки стоншені, вхід розширений.
- **Можливі ознаки внутрішньочерепної гіпертонії, гідроцефалії** (пальцьові вдавлення, розходження черепних швів), ознаки перенесеної нейроінфекції, інтраселярні кальцинати, краніостеноз.
- **Комп'ютерна і ЯМР томографія:** можливі гіпоплазія, аплазія, ектопія гіпофіза або синдром «порожнього» турецького сидла.
- **ЕКГ** – зниження вольтажу всіх зубців, синусова брадикардія або синусова аритмія.
- **Електро-енцефалографія** – високий ювенільний вольтаж.

Зміна гормонального фону при нанізмі

- **Базальна секреція СТГ:** знижена менше 3,8 нг/мл.

- **Проби із стимуляцією синтезу СТГ:**

Проба з соматоліберином (в/в 1 мкг/кг, пік через 60 хв.);

Проба з інсуліном (в/в 0,1 Од/кг, пік через 60 хв.);

Проба з глюкагоном (в/м 0,5-1 мг, пік через 120-180 хв.);

Проба з L-аргініном (в/в 10% р-р 0,5 г/кг, пік через 60 хв.);

Проба з L-дофа (всередину 10 мг/кг, пік через 60-120 хв.);

Проба з клофеліном (в/в 0,2 мкг/кг, пік через 30 хв.).

Зниження резерву соматотропної функції – недостатнє підвищення СТГ у відповідь на стимуляцію: «часткова» недостатність СТГ: від 7 до 10 нг/мл; «тотальна» недостатність СТГ: від 5 до 7 нг/мл.

- **Рівень ІФР-1 і ІФР-2** у сироватці крові характеризує біологічну активність СТГ.

- **Проба з введенням СТГ** протягом 5 днів: при синдромі Ларона немає підвищення ІФР-1.

Диференційна діагностика нанізму

- **Сімейна низькорослість.**
- **Конституціонально сповільнений зріст із затримкою статевого розвитку або без неї.**
- **Примордіальний нанізм.**
- **Хромосомні захворювання** (синдром трисомії, синдром Дауна, синдром Шерешевського-Тернера, агенезія і дисгенезія гонад).
- **Порушення формування кісток** (ахонроплазія; гіпохондроплазія; синдром множинної епіфізарної дисплазії; псевдогіпопаратиреоз; захворювання хребта).
- **Ендокринні захворювання** (первинний гіпотиреоз; синдром Моріака, синдром Іценко-Кушинга дитячого віку, медикаментозний гіперкортицизм, пухлини кори надниркових залоз).
- **Соматогенне відставання у рості** (недостатність нирок або печінки).

Патогенетична терапія нанізму

- Індукція росту СТГ.
- Показання: дефіцит СТГ, відкриті зони епіфізарного росту.
- Препарати рекомбінантного (генноінженерного) СТГ:
нордитропін (Данія), генотропін (Швеція), хуматроп (США), сайзен (Швейцарія).
Вводять підшкірно шприцем-ручкою.
Ін'єкції щоденні або 3 рази на тиждень.
Разові дози по 0,05 мг/кг, в період пубертата 0,1 мг/кг.
Темпи росту – 6-7 см на рік.
- Довічна підтримуюча терапія СТГ запобігає швидкому старінню.
- Гексарелін стимулює секрецію СТГ, аналог енкефаліну.
- Генноінженерний соматоліберин.
- Генноінженерний ІФР-1.
- L-тироксин при супутньому гіпотиреозі.

Індукція статевого розвитку

- **Показання:** кістковий вік 12 років, інфантилізм.

Препарати гонадотропної дії:

- хорионічний гонадотропін:
 - *хлопчикам* по 1000-1500 ОД 2-3 рази на тиждень 3 місяці, перерва 9 місяців.
 - *дівчаткам* по 1000-1500 ОД 3-5 разів на тиждень у другу фазу передбачуваного статевого циклу.

Препарати статевих стероїдів:

- **У період індукції зростання** до 16-річного віку:

Хлопчикам: тестостерону енантат в/м по 50-100 мг/м² 1 раз на місяць (2-3 курси).

Дівчаткам: перші 16-20 днів кожного місяця естроген (мікрофоллін по 20 мкг на день або етинілестрадіол по 0,1 мг 2 рази на добу). Наступні 10 днів – гестагени (прогестерон 5-10 мг на добу в/м або прегнін по 10-30 мг 3 рази на добу під язик).

- **Після закриття зон росту, до настання клімаксу:**

Чоловікам: сустанон-250 по 1 мл 1 раз на місяць; тестенат 100 мг 1 раз на тиждень; тестостерона пропіонат 50 мг 2-3 рази на тиждень.

Жінкам: перші 16-20 днів кожного місяця мікрофоллін по 50-100 мкг щодня або естрадіолу дипропіонат 1 мл 0,1% кожні 2-3 дні в/м. Наступні 10 днів – гестагени.

Нецукровий діабет –

захворювання нейроендокринної системи,
обумовлене зниженням секреції антидіуретичного
гормону (АДГ)
або нечутливістю
тканинних рецепторів до АДГ, яке
клінічно проявляється
порушенням водно-сольового балансу.

Поширеність – 0,5% ендокринологічних хворих.
Частота зустріваності рівна серед чоловіків та жінок.
Вік маніфестації – практично будь-який, найчастіше
20-40 років.

Класифікація нецукрового діабету

А. Центральний нецукровий діабет.

1. Ідіопатичний (функціональний):

- а) спадково-генетичний;
- б) синтез неповноцінного АДГ або нейрофізину.

2. Органічної природи:

- а) нейроінфекція; б) черепномозкова травма; в) унаслідок операції або променевої терапії; г) пухлинного генезу;
- д) судинне ураження мозку; е) гранулематози.

Б. Нирковий нецукровий діабет.

1. Порушення осмотичного градієнту у ниркових каналцях:

- а) органічної природи (нефрит, нефроз, амілоїдоз);
- б) функціональної або ятрогенної природи (осмотичні діуретики, глюкозурія, натріурія).

2. Порушення чутливості ниркових каналців до АДГ:

- а) первинне (порушення синтезу цАМФ); б) вторинне (обструктивна уропатія, гіпокаліємія, гіперкальціємія).

Типи центрального нецукрового діабету

визначаються за результатами дегідратаційної проби

1. **Повна відсутність АДГ** – при проведенні дегідратаційної проби спостерігається незначне підвищення осмолярності сечі у відповідь на підвищення осмолярності плазми.
2. **Ступенеподібне зростання осмолярності** сечі при проведенні дегідратаційної проби – порушення осморецепторного механізму стимуляції секреції АДГ.
3. **Секреція АДГ запізнюється** у відповідь на стимуляцію при проведенні дегідратаційної проби.
4. **Знижена секреторна відповідь** АДГ у відповідь на стимуляцію при проведенні проби.

Клінічна картина нецукрового діабету

■ *Порушення водного гомеостазу:*

- поліурія до 3-15-40 л/добу;
сеча безбарвна; гіпостенурія:
– питома вага сечі 1000-1002.
- ніктурія:
- спрага, полідипсія до 3-15-40 л/добу;
- сухість шкіри, сухість слизових оболонок.

■ *Астенічний синдром:*

- безсоння;
- дратівливість;
- психози;
- головні болі;
- схуднення;
- відставання у фізичному розвитку.

Диференційна діагностика нецукрового діабету

- **Психогенна полідипсія:**

- а) ідіопатична;
- б) прояви шизофренії;
- в) використання речовин, що викликають спаргу (фенотіазиди, клофелін та ін.).

- **Цукровий діабет.**

- **Захворювання нирок з ХПН і поліурією.**

- **Гіперпаратиреоз (хвороба Реклінгхаузена).**

- **Гіперальдостеронізм.**

- **Сольвентна поліурія:**

- а) надмірне введення електролітів;
- б) надмірне введення неелектролітів.

Діагностичні критерії нецукрового діабету

- Гіпоосмолярність сечі – 100-200 мосмоль/л.
- Гіпостенурія – питома вага сечі 1000-1002.
- Гіпернатріємія – більше 150 ммоль/л.
- Гіперосмолярність плазми – більше 290 мосмоль/л.
- Осмолярність визначається осмометром або розраховується:

осмолярність плазми (ОП), мосмоль/л

$$\text{ОП} = 2 (\text{Na}_{\text{сив}} + \text{K}_{\text{сив}}) + \text{Глікемія} + \text{Мочевина}_{\text{сив}}$$

Всі величини визначаються в ммоль/л.

$$\text{Осмолярность сечі} = (\text{ПВ сечі} - 1000) \quad 33,3$$

Діагностичні проби для виявлення нецукрового діабету

■ Проба дегідратаційна.

Вранці хворого зважують, визначають ЧСС та АТ, осмолярність плазми і осмолярність сечі.

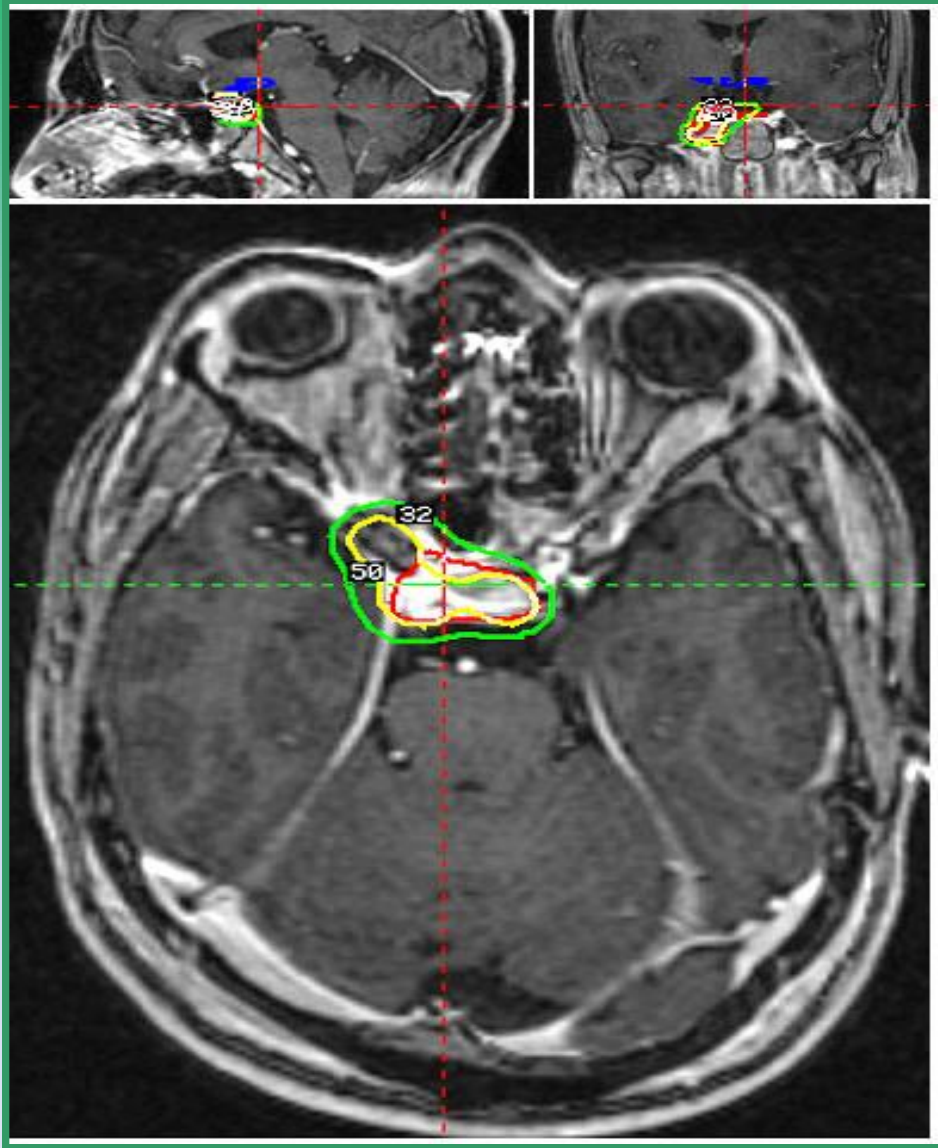
Повністю забороняється вживання рідини!

- Проба припиняється негайно, якщо вага зменшилася на 3% або з'явилися ознаки важкої дегідратації (блювота, головний біль, тахікардія, гіпотонія).
 - У здорових осмолярність сечі збільшується, і через 2-4 години досягає величини осмолярності плазми, і продовжує зростати до 800 мосмоль/л.
 - У хворих нецукровим діабетом осмолярність сечі залишається низькою (50-200 мосмоль/л).
- ## ■ Проба з десмопресином.
- Вводять 5 ОД десмопресину підшкірно, через 1 годину враховують осмолярність сечі.
 - При центральній формі нецукрового діабету осмолярність сечі збільшується більш ніж на 10% від початкової.

Лікування нецукрового діабету

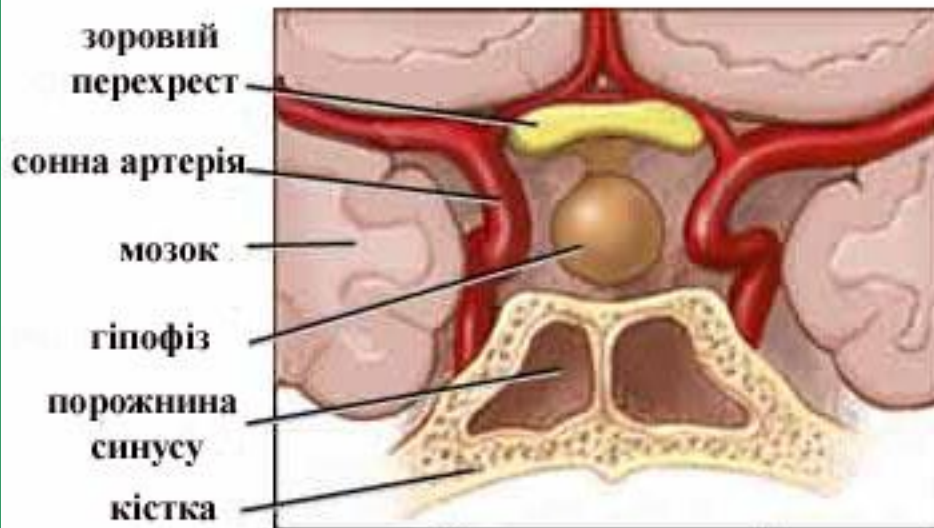
- **Замісна терапія:**
генно-інженерний аргінін-
Вазопресин
ДЕСМОПРЕССИН
інтраназально 1-2 краплі
по 10 мкг 1-2 рази на добу;
або підшкірно 5-10 ОД 2-
3 рази на день;
або пігулки по 100 або
200 мкг 1-3 рази на добу.
АДІУРЕТІН по 1-2 краплі
інтраназально.
- **Для підвищення чутливості рецепторів АДГ:**
хлорпропамід 200 мг
1 раз на добу;
гіпотіазід 50-100 мг на добу.
- **Дієта:** обмеження солі, підвищені кількості білків і вітамінів.

ПУХЛИНИ ГІПОФІЗУ

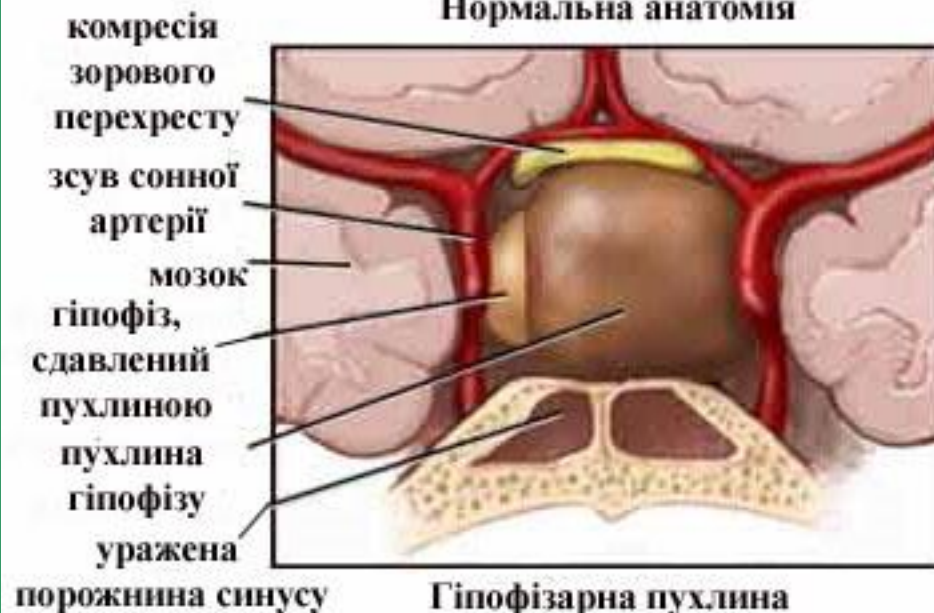


- Найчастіше (80% випадків) – доброякісні пухлини аденоми.
 - Пролактіноми – найбільш часті, гормональнонеактивні – дещо рідкісніші новоутворення гіпофіза.
 - Хромофобні аденоми нерідко секретують пролактин, СТГ, ТТГ або ЛГ та ФСГ.
 - Багато безсимптомних пухлин (без ознак гіперсекреції якого-небудь аденогіпофізарного гормону) містять або секретують невеликі кількості гонадотропних гормонів або їх α - і β -субодиниці.

ПУХЛИНИ ГІПОФІЗУ



Нормальна анатомія



Гіпофізарна пухлина

ПУХЛИНИ ГІПОФІЗУ, клінічна картина

- **Гормонально-активні і гормонально-неактивні пухлини** залежно від локалізації можуть проявлятися симптомами, характерними для об'ємного утворення головного мозку:
 - головні болі;
 - порушення зору (зазвичай бітемпоральна еміанопсія унаслідок здавлення зорового перехресту);
 - параліч окорухових м'язів;
 - гідроцефалія;
 - судоми;
 - витікання спинномозкової рідини з носу;
 - кома.

Інструментальна діагностика



- Комп'ютерна і магніто-резонансна томографія – методи вибору для виявлення і визначення розмірів аденом, остання переважна для з'ясування взаємин пухлини із зоровим перехрестом і сусідніми структурами мозку і черепу.
- Навіть при нормальній **томограмі** не можна виключити мікроаденому.
- **Інвазивні методи** – пневмоенцефалографія і ангіографія сонних артерій.

Лікування пухлин гіпофізу



- **Мета** – нормалізувати рівень аденогіпофізарних гормонів (якщо пухлина гормональноактивна) і усунути внутрішньочерепне об'ємне утворення.
- Більшості хворих похилого віку і хворим в термінальній стадії захворювання показано тільки спостереження і замісна терапія гормонами залоз-мішеней (якщо пухлина викликала гіпопітуїтаризм або нецукровий діабет).
- **Хірургічне втручання** при важких ускладненнях (наприклад, порушеннях полів зору) необхідності негайно усунути гіперсекрецію гормонів.
- **Променева терапія** – опромінювання фотонами високих енергій і іонами важких металів.
- **Медикаментозна терапія** – для лікування пролактином все частіше застосовують стимулятори дофамінових рецепторів, для пригнічення секреції СТГ і ТТГ використовують синтетичний аналог соматостатину, лікування ЛГ- або ФСГ-секретуючих пухлин з гонадотропних клітин – синтетичні аналоги гонадоліберину.