

РОЗДІЛ 1.

ОСНОВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЕНДОКРИННИХ ЗАЛОЗ

1. ЗАХВОРЮВАННЯ ГІПОТАЛАМО-ГІПОФІЗАРНОЇ СИСТЕМИ

1.1. Гіпопітуїтаризм

Гіпопітуїтаризм – синдром, розвиток якого пов'язаний із повним або частковим дефіцитом гормонів передньої частки гіпофіза та проявляється недостатньою функцією відповідних периферичних ендокринних залоз.

У багатьох випадках приєднується недостатність вазопресину (антидіуретичний гормон – АДГ, що секретується нейросекреторними великоклітинними ядрами гіпоталамуса та накопичується в нейрогіпофізі).

Розрізняють *первинний* гіпопітуїтаризм (повне або часткове ураження клітин передньої частки гіпофіза) та *вторинний* гіпопітуїтаризм (ураження гіпоталамічної ділянки або вищих відділів ЦНС). За часом виникнення розрізняють *вроджений* і *набутий* гіпопітуїтаризм.

Причинами *вродженого* гіпопітуїтаризму є:

1. *Первинний гіпопітуїтаризм:*

- мутації α -субодиниці (6q21.1-q23), що призводять до недостатності глікопротеїнових гормонів (ТТГ, ЛГ, ФСГ);
- мутації β -субодиниці ХГ (19q13.32), що призводять до безпліддя;
- мутації β -субодиниці ФСГ (11p13), що призводять до ізольованої недостатності ФСГ;
- мутації β -субодиниці ЛГ (19q13.32), що призводять до ізольованої недостатності ЛГ;
- мутації гена 17q22-q22, що призводять до недостатності ГР та ПРЛ;
- мутації проопіомеланокортину (2q25), що призводять до недостатності АКТГ;
- мутації β -субодиниці ТТГ (1p22), що призводять до недостатності ТТГ;
- дефект фактора Pit-1, що призводить до дефіциту ГР, ТТГ, ПРЛ;
- дефект Ppor-1, що призводить до пангіпопітуїтаризму.

2. *Вторинний гіпопітуїтаризм:*

- недостатність гіпоталамічних гормонів: мутації гена КРГ (8q13), що призводять до гіпокортицизму;
- мутації гена ГР-РГ, що призводять до недостатності ГР;
- мутації гена ГнРГ (8q21-q11.2);
- мутації гена рецепторів ГнРГ (4q21.2);
- мутації гена рецепторів ТРГ (8q23).

Причинами набутого гіпопітуїтаризму найчастіше є:

- пухлини гіпофіза (хромобластні, базофільні, еозинофільні аденоми);
- інфекційні і вірусні процеси (туберкульоз, грип або інші вірусні інфекції, менінгоенцефаліти, синусити тощо);
- травматичне ушкодження головного мозку (хірургічні втручання з приводу пухлин головного мозку або після кріодеструкції аденом гіпофіза, черепно-мозкова травма, крововилив);
- післяпологові ускладнення (сильні кровотечі, післяпологовий сепсис, септична емболія судин аденогіпофіза);
- інфільтративні захворювання (саркоїдоз, хвороба Крісчена – Хенда – Шюллера, гістіоцитоз Х, сифіліс, гемохроматоз);
- автоімунний гіпофізит;
- опромінення гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, протонотерапія, імплантація в гіпофіз радіоактивного ітрію або золота;
- синдром «порожнього» турецького сідла;
- вроджені аномалії розвитку гіпофіза (гіпоплазія/аплазія гіпофіза);
- синдром мальабсорбції, хронічна печінкова недостатність, нервова анорексія тощо.

При захворюваннях гіпоталамуса також можливий розвиток гіпопітуїтаризму внаслідок новоутворень, гранулематозів, вроджених аномалій гіпоталамуса, генетичного або ідіопатичного дефіциту рилізінг-гормонів, черепно-мозкових травм, опромінення голови.

Недостатність секреції тропних гормонів гіпофіза може бути *ізольованою/селективною* (зниження секреції одного гормону) та *множинною* (зниження секреції кількох гормонів гіпофіза). Найчастіше спостерігається дефіцит ГР + ТТГ, ГР + ТТГ + АКТГ. Випадіння всіх тропних функцій аденогіпофіза має назву *пангіпопітуїтаризм*.

У післяпологовому періоді на тлі значної крововтрати та септичного стану може розвинути великий некроз гіперплазованої передньої частки аденогіпофіза (хвороба Сіммондса) або менш поширений некроз (синдром Шихана). Некроз аденогіпофіза виникає внаслідок різкого спазму церебральних

та, зокрема, гіпофізарних артерій, що призводить до порушення кровообігу в гіпофізі. Ступінь некрозу залежить від тривалості судинного спазму. При ішемічному некрозі насамперед страждають соматотропна та гонадотропна функції гіпофіза, згодом приєднується дефіцит ТТГ, АКТГ, ПРЛ.

Клінічна картина. Клінічні прояви захворювання складаються із симптомів полігландулярної ендокринної недостатності та проявів ураження нервової системи. При пангіпопітуїтаризмі в клінічній картині одним із головних симптомів є прогресуюче зниження маси тіла (МТ) до 3-8 кг на місяць із наступним розвитком кахексії, виразними є загальна слабкість, апатія, адинамія, зміни стану шкіри (суха, зморшкувата, із жовтуватим відтінком), виникають прояви передчасного старіння, запаморочення, колапси.

Недостатність секреції тропних гормонів аденогіпофіза призводить до клінічних ознак недостатності відповідних ендокринних залоз (вторинний гіпотиреоз, вторинний гіпокортицизм, гіпогонадізм тощо).

Зменшення продукції ТТГ спричиняє розвиток вторинного гіпотиреозу (набряклість, сонливість, адинамія, зниження працездатності, погіршення пам'яті, закрепи, набряки, зміни стану шкіри – холодна, суха, блідо-жовтушного кольору, випадіння та ламкість волосся, зниження АТ, брадикардія, при аускультатії серця – глухість серцевих тонів, порушення менструального циклу, зниження потенції і лібідо в чоловіків).

Зменшення секреції АКТГ призводить до формування проявів вторинного гіпокортицизму (зниження МТ, стійкої виразної артеріальної гіпотензії, гіпоглікемії, анорексії, нудоти, блювоти, проносів, можливий розвиток атрофічного гастриту й ентериту).

Дефіцит продукції ПРЛ є причиною зупинки продукції молока в післяпологовому періоді, атрофії молочних залоз.

Зменшення секреції гонадотропінів провокує виникнення вторинного гіпогонадізму, регресії статевих ознак, атрофії статевих органів, аменореї, зниження лібідо.

Зменшення секреції ГР викликає зниження синтезу білка, прогресуючу атрофію скелетних м'язів і внутрішніх органів, зниження МТ, розвиток іпохондрії та депресії, у дітей – зниження швидкості росту.

Зниження продукції вазопресину призводить до розвитку нецукрового діабету (полідипсія, поліурія, низька питома маса сечі, дегідратація).

Характерними є прояви ураження нервової системи:

- за наявності пухлини головного мозку – ознаки внутрішньочерепної гіпертензії, головний біль, зниження гостроти зору, обмеження поля зору;
- поліневрити і полірадикулоневрити;

- порушення терморегуляції, вегетосудинні кризи (симпато-адреналові або вагоінсулярні), порушення регуляції судинного тону;
- системний остеопороз із вираженим больовим синдромом осалгії, компресійно-корінцевий синдром.

Діагностика:

- Анамнестичні дані.
- Клінічна картина, характерна для зниження продукції тропних гормонів аденогіпофіза.
- У загальному аналізі крові виявляються анемія, лейко- та нейтропенія, інколи – лімфоцитоз, прискорення ШОЕ.
- У загальному аналізі сечі визначається зниження питомої ваги сечі, часто – поліурія.
- Біохімічні дослідження крові дають змогу виявити зниження вмісту загального білка, фракції альбумінів, глюкози, кальцію, натрію, хлоридів, можливе підвищення рівня калію.

Залежно від ступеня ураження гіпофіза визначають знижені рівні гормонів: ТТГ, АКТГ, ГР, ЛГ, ФСГ, ПРЛ, АДГ, а також зниження периферичних гормонів – естрадіолу/тестостерону, кортизолу, тироксину (T_4), трийодтироніну (T_3). За потреби проводять функціональні тести (з тиреоліберином – для підтвердження наявності вторинного гіпотиреозу; із синактеном – для підтвердження гіпокортицизму; з гонадоліберином – для підтвердження вторинного гіпогонадізму; для виявлення резервів АКТГ проводять пробу з інсуліном). За наявності двох або більше недостатностей тропних гормонів навантажувальні тести не проводяться.

КТ/МРТ головного мозку дає можливість виявити наявність пухлини або зменшення розмірів гіпофіза, ознаки синдрому «порожнього» турецького сідла. На рентгенограмі турецького сідла в бічній проєкції можливе виявлення ознак аденоми гіпофіза.

Ультразвукове дослідження (УЗД) надниркових залоз (НЗ), щитоподібної залози (ЩЗ), яєчників та матки визначає зменшення розмірів цих органів.

Нейроофтальмологічне дослідження: зниження гостроти й обмеження поля зору, які визначаються за наявності пухлини гіпофіза. Проводять ультразвукову денситометрію (виявлення остеопорозу).

Диференційна діагностика. Гіпопітуїтаризм потрібно відрізнити від нейрогенної анорексії, кахексії при злоякісних новоутвореннях. У дитячому підлітковому віці проводять диференційну діагностику з іншими формами відставання в рості та статевому розвитку.

Лікування. Лікування проводять з урахуванням причини, яка призвела до цього захворювання. За наявності пухлини гіпоталамо-гіпофізарної зони показано хірургічне її видалення з наступним лікуванням і використанням променевих або радіоізотопних методів (рентгено-, телегамма-, протонотерапія, імплантація радіоактивного золота або ітрію). Після хірургічного лікування обов'язковим є проведення замісної терапії (глюкокортикоїди, тиреоїдні засоби, препарати тестостерону/естрадіолу, рГР, десмопресин).

При непухлинному ґенезі захворювання: замісна гормонотерапія залежно від функціонального стану гіпофіза та периферійних ендокринних залоз.

При *дефіциті секреції* ТТГ проводять замісну терапію препаратами тиреоїдних гормонів (еутирокс, левотироксин LT_4) в адекватних дозах (50-150 мкг/добу зранку натщесерце за 30 хвилин до їди під контролем рівнів ТТГ та холестерину крові). Таке лікування рекомендують через 3-5 днів після початку лікування гіпокортицизму.

Гіпопітуїтаризм може сполучатися з *недостатністю секреції ГР* (якщо такий стан розвивається в дитячому або підлітковому віці, найчастіше спостерігається затримка росту). У разі затримки росту проводять лікування препаратами рекомбінантного гормону росту (рГР). Препарати рГР дорослим вводять п/ш у дозі від 0,125 до 0,250 мкг/тиж, за потреби дозу підвищують. Для дітей доза рГР становить 0,033-0,05 мкг/кг/добу. Лікування проводять під обов'язковим контролем рівня ІПЧР-1 у крові.

При *випаданні гонадотропної функції* гіпофіза спостерігається гіпогонадизм. У чоловіків недостатність функції яєчок компенсують призначенням препаратів чоловічих статевих гормонів. Сустанон-250 призначають у дозі 1 мл в/м 1 раз на місяць, тестенат – по 1 мл 10% розчину 2-3 рази на місяць.

При гіпогонадотропному гіпогонадизмі підліткам призначають лікування хоріонічним гонадотропіном (можна використовувати менопаузальний гонадотропін людини) 1000-2000 Од в/м 2 рази на тиждень, курс – 10 ін'єкцій під контролем рівня тестостерону крові, перерва між курсами – 8-9 місяців. При неповному ефекті гонадотропінів додають метилтестостерон у дозі 5 мг на добу під язик або препарати тестостерону в/м 25 мг кожні 2 тижні; андрол (тестостерону ундеканат) *per os* 40-120 мг вранці після їди. Застосовуються препарати тривалої дії (сустанон-250, омнадрен-250) 1 мл 1 раз в/м, 100 мг на початку пубертатії, до 200-300 мг у пізньому пубертаті, у подальшому – дози, як у дорослих.

Адекватність лікування визначають після дослідження рівня тестостерону в крові (на 6-8-му тижні через 60-72 год після останньої його ін'єкції).

Жінкам проводять циклічну гормонотерапію (естрогени + прогестерон). Призначають препарати естрадіолу (естрадіол валерат, етинілестрадіол від 5 до 200 мкг/добу впродовж 25 днів із наступним призначенням медрокси-прогестерону по 5-10 мг/добу). При гіпогонадотропному гіпогонадизмі можна призначати, окрім циклічної гормонотерапії, мікрофолін (1/4-1/8 таблетки на добу курсами до 3 тижнів); гонадотропіни/менотропіни по 150-300 Од на добу впродовж 10 днів із наступним введенням препаратів гонадотропіну хоріонічного 3000-9000 Од. При порушенні гіпоталамічної регуляції призначають препарати гонадоліберину. Під час терапії можливе використання комбінованих естроген-гестагенних препаратів.

При недостатності секреції АКТГ хворим призначають препарати глюкокортикоїдів: 30 мг кортизолу відповідає 7,5 мг преднізолону чи 37 мг кортизону, 0,75 мг дексаметазону або бетаметазону, 4 мг триамцинолону. З урахуванням добового ритму секреції кортизолу 2/3 добової дози призначають у ранковій годині (о 7-9-й годині) і 1/3 на вечірній час.

Гідрокортизон *per os* після сніданку 20 мг, після обіду 10 мг, після вечері 5 мг; або кортизону ацетат *per os* після сніданку 25 мг, після обіду 12,5 мг або після сніданку 12,5-25 мг, після обіду 12,5 мг, після вечері 6,25 мг; або преднізолон *per os* після сніданку 5 мг та після обіду 2,5 мг – постійно.

Адекватність замісної терапії контролюється шляхом визначення вмісту кортизолу в крові або добової екскреції кортизолу із сечею, можливо також використання визначення кортизолу в сніні о 23:00. Препарати мінералокортикоїдів хворим на гіпопітуїтаризм призначають рідко, оскільки секреція альдостерону в них зазвичай не порушується, іноді пацієнти потребують доповнення флудрокортизону *per os* натщесерце 0,05-0,20 мг 1 раз на добу.

За наявності ознак нецукрового діабету – препарати десмопресину – мінірин 10-20 мг/добу *per os*; мінірин мелт 60-120 мкг 2-3 рази на добу під язик; Н-Десмопресин спрей; Пресайнекс спрей по 10 мкг/дозу 2-3 дози на добу.

Для лікування системного остеопорозу хворим призначають препарати кальцію (кальцію лактат 0,5 г двічі на добу або кальцію карбонат в адекватних дозах, кальцію Дз Нікомед, кальцію Дз-цитрат – 1-2 таб/добу протягом 1 міс., 2 курси на рік), препарати антирезорбентів, що впливають на мінералізацію кісток (моноклональні антитіла), алендронату натрію 10 мг на добу курсом 3-6 міс. із наступним контролем ефективності такого лікування за результатами визначення вмісту кальцію в крові та контролю показників остеоденситометрії (індекс міцності кістки).

Вітаміни групи В, А, Е та мікроелементи (цинк, селен).

Включення в харчовий раціон продуктів, багатих на йод, натрій, кальцій (риба, молочні продукти, твердий сир, шоколад, горіхи тощо).

Повноцінне харчування й відпочинок, заборона перебування на сонці та роботи в шкідливих умовах. Працездатність хворих на гіпопітуїтаризм обмежена й знижена.

При повній нормалізації гормональних показників у подальшому хворі потребують ретельного диспансерного нагляду, проведення корекції замісної гормональної терапії під наглядом ендокринолога, дослідження динаміки гормональних показників, ендокринологічного обстеження 1 раз на 1-3 міс., огляду нейрохірурга щонайменше раз на рік.

1.2. Гіперпролактинемія

Синдром гіперпролактинемії – симптомокомплекс, зумовлений надмірним вмістом пролактину в сироватці крові, який супроводжується найчастіше порушенням функції репродуктивної системи в чоловіків та жінок. Синдром включає гіперпролактинемічний гіпогонадізм як самостійне нейроендокринне захворювання (пролактиноми, ідіопатична форма гіпогонадізму), а також вторинні (симптоматичні) форми гіперпролактинемії, що розвиваються внаслідок цілої низки інших або ендокринних, або соматичних захворювань та станів.

Найчастіше хворіють жінки віком 25-40 років. Підвищений рівень ПРЛ мають 10-25% жінок із вторинною аменореєю/олігоменореєю, 30% жінок із галактореєю і безпліддям, 75% з аменореєю та галактореєю [Mancini T. et al., 2008; Ciccarelli A. et al., 2005]. Серед 1370 осіб з ерекційною дисфункцією частота гіперпролактинемії становить 1,5% [Buvat J. et al., 1989].

Розрізняють *фізіологічну* (вагітність, лактація, стрес, сон, статевий акт, фізичні вправи тощо), *патологічну* та *фармакологічну* гіперпролактинемію [Vilar L. et al., 2019].

Пролактиноми є основною причиною патологічної гіперпролактинемії. Значення ПРЛ >250 нг/мл свідчать про наявність пролактиноми і практично виключають нефункціонуючу аденому гіпофіза та інші селярні утворення як етіологію гіперпролактинемії. Інші пухлини гіпоталамо-гіпофізарної ділянки також можуть проявлятися гіперпролактинемією або через підвищену продукцію пролактину (змішані аденоми, що продукують ГР і ПРЛ, ТТГ і ПРЛ або АКТГ і ПРЛ), або через стиснення ніжки гіпофіза (наприклад, клінічно нефункціонуючі аденоми гіпофіза) і краніофарингіоми. В останньому випадку таї пухлини деякі автори називають псевдопролактиномами [Vilar L. et al., 2018]

Bronstein M.D., 2010], оскільки вони не секретують ПРЛ, а перешкоджають надходженню дофаміну від гіпоталамуса до гіпофіза.

Патологічна гіперпролактинемія. Системні захворювання:

1. Первинний гіпотиреоз (40% пацієнтів, і 22% із лабораторним гіпотиреозом мають гіперпролактинемію), однак не можна виключати пролактиному + гіпотиреоз.

2. Недостатність кори надниркових залоз – глюкокортикоїди мають супресивний ефект на експресію гена ПРЛ та викид ПРЛ [Bronstein M.D., 2010]. Таким чином, іноді може спостерігатися гіперпролактинемія в пацієнтів із первинною наднирковою недостатністю, у яких рівень ПРЛ повертається до норми після лікування глюкокортикоїдами.

- Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), ниркова недостатність (30%, і 80% на гемодіалізі).
- Цироз (алкогольний цироз – 16-100%, неалкогольний – 5-13%).
- Епілептичний напад.
- Синдром несправжньої вагітності.

Гіпоталамічні захворювання – пухлини (краніофарингіома, дисгермінома, менінгіома тощо), інфільтративні процеси (гістіоцитоз, саркоїдоз тощо), метастази, опромінення голови, кіста кишені Ратке.

Захворювання гіпофіза – пролактинома, акромегалія, тиреотропінома, хвороба Кушинга, інфільтративні хвороби, пюріогормональна аденома, метастази, гіпофізит, синдром «порожнього» турецького сідла тощо.

Порушення ніжки гіпофіза – запалення (гіпофізит, гранулематоз із поліангіітом (Wegener's granulomatosis), переривання гіпофізарної ніжки, хірургічне втручання на супраселярній ділянці, саркоїдоз, гістіоцитоз клітин Лангерганса, інфекційний процес (туберкульоз), пухлина (гермінома), травматичне ураження мозку).

Нейрогенні – стимуляція/пірсинг сосків, порушення грудної клітки (опіки, хірургічні втручання, мастектомія, мамопластика, торакотомія, herpes zoster) або спинного мозку (шийна епендиміома, сириномієлія, спинна сухотка, зовнішні пухлини).

Ідіопатичні. Пацієнтам із легкою та безсимптомною гіперпролактинемією (ПРЛ <50 нг/мл) рекомендується проводити регулярне вимірювання рівня ПРЛ принаймні раз на рік, оскільки можуть бути наявні невеликі пролактиноми (<3 мм), які не виявляються за допомогою сучасних радіологічних методів. Також не виключена дисфункція гіпоталамуса.