**Методичні рекомендації до заняття № 6**

**Спеціальність «Лабораторна діагностика»**

**Дисципліна «Ендокринологія»**

**Тема: Захворювання гіпоталамо-гіпофізарної системи. Синдроми, обумовлені недостатністю функції гіпоталамо-гіпофізарної системи (гіпопітуітаризм)**

**Гіпоталамус.**

Тут утворюються гормони, що здійснюють стимулювальний чи гальмівний вплив на сек­рецію гормонів аденогіпофіза: рилізинг-фактори (ліберини) та інгібітори - статини. Ліберини і статини, впливаючи на продукцію тропних гормонів аденогіпофіза, регулюють активність деяких залоз внутрішньої секреції. Останнім часом використовують спільну назву - гіпофізіотропні гормони. На сьогодні встановлено шість гіпоталамічних рилізинг- та гальмівних гормонів: кортикотропін-рилізинг гормон (КРГ), тиротропін-рилізинг- гормон (ТРГ), гормон росту - рилізинг гормон (ГР-РГ), гормон росту інгібувальний гормон (ГРІ, або соматостатин), лютеїнізивний гормон - рилізинг гормон (ЛГРГ) або гонадотропін-рилізинг гормон (ГнРГ) і про- лактинінгібувальний гормон (ПІГ). Установлено, що екстракт гіпоталаму­са проявляє пролактин-рилізинг-активність, отже, вважають, що існує і пролактин-рилізинг-гормон (ПРГ). Ділянка, в якій відбувається виділен­ня гіпоталамічних рилізинг-гормонів та гальмівних гормонів, є середин­ним підвищенням гіпоталамуса. Вона містить небагато тіл нервових клітин, проте має чимало нервових закінчень, розміщених безпосередньо біля капілярних петель, з яких починаються портальні судини, що з'єдну­ються з гіпофізарною портальною системою судин.

Функція значної кількості клітин, що синтезують гормони, регулюється за допомогою комбінації кількох названих механізмів. Крім того, багато гор­монів, а також і гіпоталамо-гіпофізарні фактори впливають на утворення один одного. Тому, оцінюючи той чи інший механізм регуляції, необхідно мати на увазі, що мова йде лише про переважання того чи іншого з них.

Регулювання гормональної активності більшості залоз внутрішньої секреції здійснюється за принципом від'ємного зворотного зв'язку: сам гормон (його кількість у крові) регулює своє утворення. Зазначений вплив опосередковується через утворення відповідних рилізинг-гормонів. Так, наприклад, за умови підвищення у крові рівня гормону кори наднир­кових залоз - кортизолу в гіпоталамусі вивільняється менше АКТГ-РГ, у результаті чого секреція гіпофізом АКТГ знижується. Це призводить до зменшення утворення кортикостероїдів наднирковими залозами і до зни­ження вмісту кортизолу в крові. Крім того, зворотний зв'язок у цій системі регулювання може бути опосередкований безпосередньо самими гормона­ми гіпоталамуса й аденогіпофіза.

**Гіпофіз**

Гіпофіз розташований у гіпофізарній ямці турецького сідла клино­подібної кістки. Через лійку з'єднується з гіпоталамусом. Його маса стано­вить 0,5-0,7 г. Передню, проміжну і задню частки гіпофіза можна вважати сукупністю окремих ендокринних органів (у представників деяких тварин містять більше гормонально активних речовин). У людини проміжна частка - рудимент. Передня частка гіпофіза (аденогіпофіз) утворена епітеліальни­ми поперечинами, між якими розташовуються синусоїдні капіляри. Серед клітин цієї частки виділяють більші - хромофільні аденоцити і дрібні - хромофобні аденоцити. Вузька проміжна частина утворена багатошаро­вим епітелієм, серед клітин якого виникають утвори, які нагадують пу­хирці, - псевдофолікули. Судинами лійки нейрогормони гіпоталамуса надходять у передню частку гіпофіза.

Задня частка гіпофіза (нейрогіпофіз) утворена пітуїцитами - дрібними багатовідростковими клітинами і нервовими волокнами - аксонами клітин надзорового (супраоптичного) і пришлуночкових (паравентрику- лярних) ядер гіпоталамуса, що закінчуються на капілярах нейрогіпофіза. Цими аксонами (по надзорово-гіпофізарному і пришлуночково-гіпофізар- ному шляху) гормони, що продукуються у гіпоталамусі, транспортуються до задньої частки гіпофіза, а звідти надходять у кров.

Гормони передньої частки гіпофіза

Передня частка не пов'язана за допомогою нервових шляхів з ЦНС і то­му її функціональна активність регулюється за допомогою нейрогормонів гіпоталамуса. Тут продукується дві групи гормонів: а) ефекторні гормони, що впливають на метаболічні процеси і регулюють ріст та розвиток ор­ганізму; б) тропні гормони, що переважно регулюють секрецію інших ен­докринних залоз.

Гормон росту (ГР, соматотропін, СТГ) - прискорює ріст тіла, стимулює виділення інсуліноподібного фактора росту І (ІФР-І). Концентрація у крові непостійна: у дорослої людини коливається від 3 до 100 нг/мл сиро­ватки крові. Викид його в кров збільшується під час глибокого сну, після м'язових вправ, за умови гіпоглікемії та інших станів організму.

Ефект впливу ГР на хрящову тканину опосередковується через його дію на печінку, внаслідок чого в ній утворюються специфічні фактори (нині їх виділено не менше трьох), що називаються соматомединами, або поліпептидними факторами росту. Саме під впливом цих поліпептидних факторів відбувається стимуляція проліферативної і синтетичної актив­ності хрящових клітин (особливо в зоні росту довгих трубчастих кісток, а також і в місці перелому кістки). Такий фактор, як соматомедин, виявляє мітотичну активність не тільки в хрящових, але і в інших клітинах.

За своїм ефектом соматомедини близькі до інших стимуляторів проліферативної активності, таких, як фактор росту фібробластів, тромбо- цитарний фактор росту, ендотеліальний фактор росту, фактор росту нервів, тимозин, стимулятори кровотворення (утворюються у різних клітинах організму, докладніше про них - під час викладу відповідних розділів). Для кожного із зазначених факторів росту на мембранах відповідних клітин є рецептори, а їх вплив реалізується через посеред­ників. Зміни в утворенні факторів росту зумовлюють порушення проліфе­рації клітин. Наприклад, недостатнє утворення печінкових соматомединів може призвести до сповільнення зрощення кісток після переломів.

Особливо велике значення ГР у період росту, коли концентрація його в крові підвищується. У цей період агоністами ГР є статеві гормони, збіль­шення секреції яких сприяє різкому прискоренню росту кісток (пубертат­ний скачок росту). Однак тривале утворення великої кількості статевих гормонів викликає протилежний ефект - припинення росту. Ріст дорослої людини може відновитися у разі надмірного зростання секреції ГР, що спостерігається, наприклад, на тлі пухлин гіпофіза. Тоді відновлюється проліферація клітин росткових зон, що призводить до акромегалії (гіган­тизму).

За всіх зазначених вище станів вплив ГР супроводжується вторинною активацією обмінних процесів. Але гормон росту здійснює і прямий ме­таболічний вплив на жировий і вуглеводний обмін. Він бере участь у процесах ліполізу і підвищує стійкість клітин до гормону підшлункової залози інсуліну. Ефект антагонізму до інсуліну, що виражається у зни­женні проникності клітин для глюкози, спостерігається за тривалої дії ГР, а одноразове введення його, навпаки, підсилює поглинання глюкози клітинами.

Р-ліпотропін (Р-ЛПГ). Його фізіологічна роль точно не визначена. Вважають, що р-ЛПГ зумовлює розщеплення жиру з жирових депо і, як наслідок, збільшення рівня жирних кислот у крові. За структурою - це од­ношаровий поліпептид, що містить 91 залишок амінокислот у послідов­ності, яка характерна для структури ендорфінів та енкефалінів.

Пролактин (ПЛГ) стимулює і підтримує утворення молока в грудних залозах, а також поведінку матері. До настання лактації грудна залоза фор­мується під впливом жіночих статевих гормонів. Після пологів посилюєть­ся секреція гіпофізом пролактину і, як наслідок, виникає лактація - утво­рення та виділення молока грудними залозами. Крім того, пролактин зумовлює лютеотропну дію, тобто забезпечує функціонування жовтого тіла й утворення прогестерону в яєчниках. У чоловічому організмі він сти­мулює ріст і розвиток передміхурової залози.

Адренокортикотропний гормон (АКТГ, кортикотропін) стимулює секрецію і ріст пучкової та сітчастої зон кори надниркових залоз. АКТГ зу­мовлює і пряму дію на тканини та органи. Він спричиняє розпад білка в організмі і гальмує його синтез (у цій якості він є антагоністом сомато- тропіну), знижує проникність стінки капілярів. Під його впливом зменшу­ються лімфатичні вузли, селезінка, щитоподібна залоза, знижується рівень лімфоцитів та еозинофілів крові.

Тиреотропний гормон (ТТГ, тиротропін) стимулює виділення гор­монів щитоподібною залозою, зумовлює збільшення її розмірів, кровона- повнення, розростання епітелію. ТТГ стимулює утворення білка тиреогло- буліну в клітинах щитоподібної залози й активізує протеолітичні фермен­ти, під дією яких здійснюється його гідроліз і вивільнення гормонів щито­подібної залози.

Гонадотропні гормони - фолікулостимулювальний (ФСГ) і лю- теїнізивний (ЛГ) є у чоловіків і в жінок. Вони стимулюють ріст і розвиток фолікулів у яєчниках і розростання сперматогенного епітелію у сім'яни­ках чоловіків. Ефекти ФСГ особливо значно виявляються в ембріональ­ний період під час утворення фолікулів. В онтогенезі чутливість яєчників до ФСГ і ЛГ підвищується у період статевої зрілості, коли обидва гормони забезпечують овуляцію та лютеїнізацію оваріальних фолікулів у жінок і виділення тестостерону - в чоловіків. Кортикотропоцити передньої та проміжної часток синтезують великий білок-попередник, унаслідок роз­щеплення якого виникає група гормонів. Після видалення сигнального пептиду утворюється прогормон - проопіомеланокортин (ПОМК). Синте­зування ПОМК відбувається також у гіпоталамусі та інших частинах нер­вової системи, легенях, травному тракті і плаценті. У кортикотропоцитах цей гормон гідролізує до АКТГ, р-ЛПГ та невеликої кількості р-ен- дорфіну. У проміжній частці ПОМК далі гідролізує до кортикотропіно- подібного пептиду проміжної частки (КППП), у-ЛПГ і значної кількості Р-ендорфіну. Утворюються також а- і р-МТГ (а-, P-, у- меланотропні гор­мони; загальна назва - меланотропін чи інтермедин). Поскільки проміжна частка - рудимент, то в дорослих а- чи р-МТГ інколи не виділяються.

Меланоцитостимулювальний гормон (МСГ) підвищує секрецію ме­ланіну в клітинах шкіри, спричиняючи її потемніння. Цей ефект добре ви­ражений у земноводних. У дорослої людини МСГ у гіпофізі виявлений у дуже незначній кількості. Роль МСГ як гормону, що регулює забарвлення шкіри, у здорової людини ще не до кінця вияснена, хоча за деяких пато­логічних станів вона проявляється, зумовлюючи потемніння шкіри чи її окремих ділянок. Це спостерігається за первинної недостатності кори над­ниркових залоз (хвороба Адісона), його вторинної гіперактивності (хворо­ба Кушинга). Під час вагітності також може відбуватися потемніння окре­мих ділянок шкірних покривів (навколо сосків, слизових оболонок). Це зумовлено не тільки гіперсекрецією МСГ, але й АКТГ та інших гормонів гіпофіза, надниркових залоз і плаценти. Усіх їх поєднує те, що вони є похідними ПОМК і подібні один до одного за хімічною структурою.

МСГ виявлено і в низці інших відділів мозку людини. Висловлено при­пущення про можливу роль його і близьких до нього сполук у регуляції росту та розвитку плода, у процесах, пов'язаних з пам'яттю.

Гормони задньої частки гіпофіза

Синтез гормонів нейрогіпофіза відбувається у надзоровому і пришлу- ночкових ядрах передньої ділянки гіпоталамуса. Потім вони у вигляді гра­нул транспортуються нервовими відростками, що контактують з кровонос­ними капілярами, які розташовані в задній частці гіпофіза. Тут гранули на­копичуються, а потім з кров'ю розносяться до периферійних органів-міше- ней.

Вазопресин (антидіуретичний гормон, АДГ) сприяє затримуванню рідини в організмі. У фізіологічних концентраціях цей гормон звичайно регу­лює вміст води і виділення її нирками, тобто він є одним з активних регуля­торів осмолярності рідких середовищ організму, об'єму крові і рівня ар­теріального тиску. Якщо концентрація гормону в крові досить висока, то виявляється ще і його судинозвужувальний ефект. Сигналом до викиду гор­мону в кров є зниження артеріального тиску чи об'єму крові, що циркулює.

Цей гормон також бере участь у реалізації механізмів сприйняття болю, антистресорних реакціях організму, тому названі впливи активують його викид у кров. Вазопресин впливає на клітини трьох типів: а) клітини нир­кових канальців; б) непосмугованом'язові клітини кровоносних судин; в) клітини печінки. Діючи на нирки, він збільшує реабсорбцію води в їх ка- нальцях і цим зменшує сечоутворення. У кровоносних судинах гормон стимулює скорочення непосмугованих м'язових клітин і звужує судини, підвищуючи артеріальний тиск. У печінці стимулює гліконеогенез і гліко- геноліз.

Окситоцин сприяє скороченню матки вагітних, зумовлює виділення молока, може також брати участь у процесі лютеолізу. Останній здійснюється шляхом впливу на високоспеціалізовані міоепітеліальні клітини, які вистилають протоки грудної залози. Під час лактації скоро­чення міоепітеліальних клітин зумовлює витискання молока з альвеол за­лози в молочний синус і виділення його через сосок. Виділення молока ре­гулюється власне окситоцином.

Крім названих гормонів в одній чи кількох частках гіпофіза виявлені інші поліпептиди: холецистокінін (ХЦК), гастрин, ренін, ангіотензин II, пептид, споріднений з геном кальцитоніну (ПСГК).

9.2.2. Надниркові залози

Дві надниркові залози (права і ліва) розташовані на верхніх полюсах нирок. За формою вони нагадують сплющену піраміду зі злегка заокругле­ною вершиною. Надниркова залоза (масою 5-8 г кожна) складається з двох ендокринних утворів (один навколо іншого), представлених кірко­вою і мозковою речовиною.

У корі надниркової залози розрізняють три зони змінної чіткості: клу- бочкову (зовнішню), пучкову (середню) і сітчасту (на межі з мозковою ре­човиною). Клубочкова зона утворена дрібними скрученими клітинами, що розташовані у вигляді клубочків, які переходять у колони клітин, що фор­мують пучкову зону. Пучкова зона сформована великими світлими кліти­нами, що розташовуються довгими тяжами і заповнені краплями ліпідів. Внутрішня частина клубочкової зони переходить у сітчасту зону, де клітинні колони переплітаються у сітку. У сітчастій зоні дрібні клітини ут­ворюють скупчення невеликих розмірів. Клубочкова зона становить 15% від маси надниркової залози, пучкова - 50%, сітчаста - 7%.

Мозкова речовина (мозковий шар) утворена скупченнями великих круглих чи багатокутних клітин, які розділені синусоїдними капілярами. Ці клітини добре зафарбовуються солями хрому в коричневий колір і то­му названі хромафінними. Насправді вона є симпатичним ганглієм, у яко­му постгангліонарні нейрони втратили аксони і стали секреторними клітинами. Клітини синтезують секрет під час збудження прегангліонар­них нервових волокон, які досягають залози через вісцеральні нерви.

Існують безліч класифікацій захворювань гіпоталамо-гіпофізарної системи. Однак, враховуючи граничний характер клініки, вони знаходяться на стику з неврологією і деколи не можна чітко виділити все розмаїття ендокринних захворювань.

Доцільно виділяти такі нeйроендокринні захворювання, у розвитку яких велике значення набуває ураження гіпоталамічної області:

А. Гіпоталамо-аденогіпофізарні захворювання:

1. Захворювання, пов'язані з порушенням секреції гормону росту:

- акромегалія, гігантизм;

- гіпофізарний нанізм.

2. Захворювання, пов'язані з порушенням секреції АКТГ:

- хвороба Іценко-Кушинга;

- гіпоталамічний пубертатний синдром.

3. Захворювання, пов'язані з порушенням секреції пролактину:

- синдром гіперпролактинемії (персистуючої галактореї-аменореї, синдром Чіарі-Фроммеля).

4. Захворювання, пов'язані з порушенням секреції ТТГ:

- пухлини гіпофіза з підвищеною секрецією ТТГ.

5. Захворювання, пов'язані з порушенням секреції гонадотропних гормонів:

- адіпозо-генітальна дистрофія.

6. Гіпопітуїтаризм (гіпоталамо-гіпофізарна кахексія).

7. Гіпоталамічне ожиріння.

Б. Гіпоталамо-нейрогіпофізарні захворювання:

1. Недостатність секреції вазопресину (нецукровий діабет).

2. Синдром надмірної секреції вазопресину (синдром Пархона).

**Гіпопітуїтаризм**

Захворювання, в основі якого лежить ураження гіпоталамо-гіпофізарної системи з випаданням функцій аденогіпофіза з недостатністю периферичних ендокринних залоз.

**Етіології і патогенез.** Сприятливі фактори - інфекційно-запальні захворювання, травми черепа, крововиливу в гіпофізі, операції в області гіпофіза, променева терапія, масивні кровотечі, метастази злоякісних новоутворень, пухлини.

**Причини гіпопітуїтаризму:**

1. Захворювання гіпофіза

2. Інфаркт гіпофіза

3. Синдром Шихана (післяпологовий інфаркт гіпофіза)

4. Ангіопатія (при цукровому діабеті)

5. Черепно-мозкова травма

**Інфекції**

Туберкульоз, сифіліс, токсоплазмоз

**Інші інфекції**

Гранулематоз, саркоїдоз, гістіоцитоз X

**Аутоімунний лімфоцитарний гіпофізит**

**Новоутворення**

Аденома гіпофіза

Краніофарінгіома

Метастази або первинний рак (рідко)

**Порушення структури і процесингу гіпофізарних гормонів**

**Порушення секреції гіпофізарних гормонів**

**Захворювання гіпоталамуса**

Новоутворення

Краніофарінгіома

Гліома

Гранулематоз

Гістіоцитоз X

Саркоїдоз

Вроджені аномалії гіпоталамуса

Генетичний або ідіопатичний дефіцит ліберинів

Черепно-мозкова травма

**Ятрогенні причини**

Перерізання ніжки гіпофіза

Опромінення

Гіпофізектомія

**Основна ланка патогенезу** — недостатня секреція гормонів тропів аденогіпофіза, що викликає пригнічення функцій периферичних ендокринних залоз. Захворювання супроводжується порушенням біосинтезу білка, уповільненням всмоктування глюкози в кищковику і погіршенням розпаду глікогену. Порушується і обмін ліпідів через недостатність утилізації жиру. Морфологічні зміни характеризуються: деструкцією, некрозом, дефектами розвитку передньої долі гіпофіза.

**Принципи лабораторної діагностики.** Головний наслідок гіпопітуїтаризму — це вторинна гіпофункція периферичних ендокринних залоз. Тому діагностика гіпопітуїтаризму і диференційна діагностика первинної та вторинної гіпофункції периферичних ендокринних залоз повинна бути заснована на одночасному визначенні рівнів гормонів аденогіпофіза і гормонів залоз-мішеней.

Критерій діагнозу вторинної гіпофункції кори надниркових залоз, щитовидної залози і статевих залоз: низький рівень гормонів залози-мішені на тлі низького рівня відповідного тропного гормону аденогіпофіза.

***Важливо пам'ятати***, що низький базальниі рівень гормонів периферичних залоз не має діагностичного значення. Наприклад, низький рівень ЛГ і ФСГ у поєднанні з низьким рівнем тестостерону або естрогену у хворих з клінічними проявами гіпогонадизму говорить про те, що це вторинний, а не первинний гіпогонадизм.

При оцінці рівнів аденогіпофізарной гормонів потрібно враховувати дві обставини:

1. Базальні концентрації цих гормонів в нормі низькі, тому для їх вимірювання слід використовувати високочутливі методи РІА або ІФА.

2. Секреція всіх аденогіпофізарних гормонів характеризується добовою періодичністю. Як правило, в денні години рівень гормонів низький, а в нічні години зростає.

Найбільш інформативні стимуляційні проби з хоріонічним гонадотропіном або кломіфеном, з тиреотропіном або ріфатироіном, сінактеном або метопіроном (табл. 1). Вони дозволяють оцінити збереження гіпоталамо-гіпофізарної системи, резерв аденогіпофізарних гормонів і відрізнити первинну гіпофункцію ендокринних залоз-мішеней від вторинних. Ці проби використовують також в диференціальній діагностиці гіпопітуїтаризму гіпоталамічного і гіпофізарного походження.

**Таблиця 1**

**Оцінка функції аденогіпофіза за допомогою стимуляційних проб**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Гормон** | **Проба** | **Стимулятор секреції** | **Нормальна реакція** |
| СТГ | Гіпоглікемічна проба с інсуліном | Інсулін короткої дії, 0,05–0,2 од / кг в/в | Приріст концентрації СТГ у сироватці 5 нг / мл або концентрація СТГ 10 нг / мл в будь пробі в межах 2 год після введення |
|  | Проба з аргініном | Аргініну гідрохлорид, 0,5 г / кг (але не більше 30 г) в/в | Приріст концентрації СТГ у сироватці 5 нг/мл або концентрація СТГ 10 нг/ мл в будь пробі в межах 2 год після введення інсуліну |
| Проба з леводопою | Леводопа, 250-500 мг всередину, з пропранололом (40 мг всередину) або без нього | Приріст концентрації СТГ у сироватці 5 нг / мл або концентрація СТГ 10 нг / мл в будь пробі в межах 2 год після введення інсуліну |
| Пролактин | Проба з тироліберином | Протирелін, 100—500 мкг в/в | Збільшення концентрації пролактину в сироватці в 3 рази через 15-20 хв після введення протіреліна або максимальна концентрація пролактину > 12 нг/мл |
| Проба з блокаторами дофамінових рецепторів типу 2 | Метоклопрамід, 5-10 мг всередину або в/в | Збільшення концентрації пролактину в сироватці в 3 рази через 15-20 хв після введення протіреліна або максимальна концентрація пролактину> 12 нг/мл |
| ТТГ | Проба з тироліберином | Протирелін, 400—500 мкг в/в | Протирелін, 400-500 мкг в /в Приріст концентрації ТТГ в сироватці 5 мЕ / л (у чоловіків старше 40 років 2 мЕ / л) або максимальна |
|  |  |  | концентрація ТТГ через 20-40 хв після введення протіреліна 15 мЕ / л у чоловіків і 25 мЕ / л у жінок |
| ЛГ та ФСГ | Проба с гонадоліберином | Гонадорелін, 100 мкг в/в | Збільшення концентрації ЛГ в сироватці в 2 рази через 15-45 хв після введення гонадореліну; концентрація ФСГ зазвичай зростає в 1,5-2 рази, але може не змінюватися |
| Проба с кломіфеном | Кломіфену цитрат, 100—200 мг/добу всередину протягом 5-10 діб (жінки) або 1-4 тижнів (чоловіки) | Жінки: на 5-у добу після початку прийому кломіфену збільшення концентрацій ЛГ і ФСГ в сироватці в 2 рази.  Чоловіки: на 7-у добу після початку прийому кломіфену збільшення концентрації ЛГ в 2 рази, збільшення концентрації ФСГ в 1,5 рази |
| АКТГ | Гіпоглікемічна проба с інсуліном | Інсулін короткої дії, 0,05—0,2 од/кг в/в | Максимальна концентрація кортизолу в сироватці> 18 мкг% або приріст концентрації кортизолу> 8 мкг% |
|  | Коротка проба з метірапоном | Метірапоном, 2-3 г всередину о 24:00 | Концентрація 11-дезоксикортизолу в сироватці в 8:00 на наступний ранок> 7,5 мкг% |
|  | Коротка проба з АКТГ | Тетракозактид, 0,25 мг в/в | Приріст концентрації кортизолу в сироватці в будь-який час після введення тетракозактидом 10 мкг% або концентрація кортизолу через 60 хв> 18 мкг% |