**Методичні рекомендації до заняття № 7**

**Спеціальність «Лабораторна діагностика»**

**Дисципліна «Ендокринологія»**

**Тема: Захворювання гіпоталамо-гіпофізарної системи. Синдроми гіперфункції гіпоталамо-гіпофізарної системи**

**Акромегалія і гігантизм**

Захворювання, обумовлене надлишковою секрецією соматотропіну клітинами аденогіпофізу або підвищенням чутливості до соматотропіну периферичних тканин у дорослих. У дітей і підлітків розвивається **гігантизм,** у дорослих— **акромегалія.**

*Сприючі фактори* — травма голови, хронічні запальні процеси придаткових пазух носа, пухлини гіпоталамуса або підшлункової залози, яуі секретують соматоліберин, патологічна вагітність, наявність акромегалії у родичів. В основі захворювання — еозинофільна аденома гіпофіза з підвищенням секреції соматотропіну. Дія СТГ опосередкована соматомедином печінки і реалізується на рівні клітин кісткового хряща, м'язів і внутрішніх органів. Соматотропін — анаболічний гормон. Він активує транспорт амінокислот в клітини, включення їх в білки мітохондрій, мікросом і ядер. При цьому СТГ знижує здатність тканин використовувати глюкозу, перемикаючи дію інсуліну з вуглеводного обміну на білковий. Соматотропін активує розпад глікогену, підвищує активність інсулінази печінки, пригнічує гексокінази. Тому його називають діабетогенним гормоном. Дія на жировий обмін характеризується активацією ліполізу і гальмуванням літогенезу. Надлишок СТГ привертає до гіперкальціємії і гіперфосфатемії.

Діагноз і диференціальний діагноз. У стадії розгорнутої клінічної симптоматики діагностика не надає труднощів. У початковій стадії підтвердженням діагнозу слугують:

1. Збільшення вмісту СТГ в крові (норма — 0,5–5,0 нг / мд). У

сумнівних випадках - підвищення рівня СТГ на тлі проби зі стимуляторами секреції {інсуліном, тіроліберіном).

2. Підвищення змісту соматомедину С (норма — 0,5–1,4 ОД / мл).

3. Збільшення розмірів турецького сідла (MPT).

4. Порушення тесту толерантності до глюкози.

Додаткові критерії діагностики в пізніх стадіях хвороби:

І. Гіперкальціємія (більше 3,0 ммоль / л).

2. Гіперфосфатемія (більше], 6 ммоль / л).

**Гіпофізарний нанізм**

**Гіпофізарний нанізм** — захворювання, пов'язане зі зменшенням секреції соматотропного гормону або з зниженням чутливості периферичних клітин до нього, яке проявляється різким відставанням росту скелета, органів і тканин.

**Етіологія:**

• Вроджений дефіцит СТГ

- Генетичні порушення (патологія гена гормону росту, патологія СТГ-РГ-рецепторного гена)

- Дефекти розвитку гіпоталамо — гіпофізарної області (аплазія, гіпоплазія, ектопія гіпофіза)

• Набутий дефіцит СТГ

- Пухлини, травми, інфекційні, інфільтраційні захворювання, судинна патологія, опромінення голови і шиї, психогенний фактор, ін.

• Периферична резистентність до дії СТГ

- Патологія гена рецепторів СТГ (синдром Ларона, карликовість пігмеїв)

- Біологічно неактивний СТГ

- Резистентність до ІФР-1

**Діагностика:**

• проводиться на основі характерної:

- Клініки (включаючи перцентильні криві зростання)

- Рівень СТГ

- Рентгенологічної симптоматики

- Змін в очному дні.

**Дослідження, що підтверджують дефіцит СТГ:**

***А. Гіпоглікемічна проба з інсуліном і аргініном***.

1. Пробу проводять тільки в стаціонарі, вранці натщесерце

2. Встановлюють інфузійну систему

3. Вводять аргініну гідрохлорид, 0,5 г / кг (максимум 30 г) в / в з постійною швидкістю за перші 30 хв

4. Вводять інсулін короткої дії: 0,1 од / кг в / струмом на 60-й хвилині:

5. Беруть кров для визначення концентрацій СТГ в сироватці та глюкози у плазмі перед введенням аргініну та на 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 150 і 180-й хвилинах

6. Увага: після введення інсуліну безперервно спостерігають за піддослідним; під рукою повинні бути тест-смужки для визначення рівня глюкози або глюкометр або інший прилад, а також 50 % розчин глюкози. При симптомах гіпоглікемії (затьмарення свідомості, судоми) пробу переривають в / в введенням глюкози

7. ***Норма:*** концентрація СТГ в сироватці ***10 нг / мл в будь пробі (див. п.5)***

***Б. Оцінка секреції СТГ в нічний час***

1. Обстежуваного госпіталізують

2. Пробу починають о 22: 00–23: 00. Не пізніше як за 1 год до початку проби встановлюють венозний катетер і заповнюють його гепарином

3. При перших ознаках засипання або в 23:00 беруть кров для визначення концентрації СТГ у сироватці

4. Далі беруть кров кожні 20 хв протягом 5 год

5***. Норма***: концентрація СТГ у сироватці ***10 нг / мл в будь пробі (див. п.5)***

***В. Проба з пропранололом і глюкагоном***

1. Пробу рекомендується проводити в стаціонарі

2. Пробу проводять вранці натщесерце

3. За 2 год до проби дають пропранолол всередину, 30 мг / м2

4. У вену встановлюють катетер або голку-метелика

5. Вводять глюкагон у дозі 1 мг в / м або п / ш

6. Кров для визначення концентрації СТГ у сироватці беруть перед прийомом пропранололу і через 60, 120, 180 і 240 хв

7. ***Норма: 10 нг / мл СТГ в будь пробі (див. п.5).***

**Захворювання, пов'язані з порушенням секреції АКТГ:**

**Хвороба Іценко-Кушинга**

Ознаки цієї хвороби були вперше описані в 1924 році радянським невропатологом Миколою Іценко. Він же припустив, що причина захворювання криється у змінах гіпоталамуса (ділянки мозку, що відповідає за взаємодію нервової та ендокринної систем). Пізніше американський нейрохірург Харвей Кушинг пов'язав хвороба з пухлиною гіпофіза. Сьогодні вчені прийшли до думки, що хвороба Іценко-Кушинга виникає в результаті збоїв у роботі гіпоталамо-гіпофізарної системи — правими виявилися обидва дослідника.

Хвороба Іценко-Кушинга — важке нейроендокринне захворювання, в основі якого лежить порушення регуляторних механізмів, контролюючих гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної систему. Прояви хвороби пов'язані в першу чергу з надлишковим утворенням гормонів надниркових залоз - кортикостероїдів (гіперкортицизм).

Це рідкісне захворювання в 3–8 разів частіше зустрічається у жінок у віці 25-40 років. ***За клінічними проявами хвороба Іценко-Кушинга не відрізняється від синдрому Іценко-Кушинга***, пов'язаного з порушенням функції надниркових залоз (у випадках пухлини надниркової (доброякісної або злоякісної) або ектопійованої пухлини різних органів (бронхів, тимуса, підшлункової залози, печінки).

**Причини**

Причина хвороби Іценко-Кушинга досі невідома. Однак помічено, що в деяких випадках захворювання виникає після перенесених травм та інфекцій головного мозку. У жінок хвороба частіше виникає після пологів.

Хвороба виникає внаслідок порушення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркових взаємин. Порушується механізм «зворотного зв'язку» між цими органами.

У гіпоталамус надходять нервові імпульси, що змушують його клітини виробляти занадто багато речовин, які активізують вивільнення адренокортикотропного гормону в гіпофізі. У відповідь на таку потужну стимуляцію гіпофіз викидає в кров величезну кількість цього самого адренокортикотропного гормону (АКТГ). Він, у свою чергу, впливає на наднирники: змушує їх в надлишку виробляти свої гормони - кортикостероїди. Надлишок кортикостероїдів порушує всі обмінні процеси в організмі.

Як правило, при хворобі Іценко-Кушинга гіпофіз збільшений в розмірах (пухлина, або аденома, гіпофіза). У міру розвитку захворювання збільшуються і наднирники.

**Лабораторна діагностика**:

- аналіз крові і сечі на гормони: визначення рівня АКТГ і кортикостероїдів;

- гормональні дослідження, у тому числі з навантажувальні пробами (дексаметазоном, сінактеном та ін.);

**Лабораторна діагностика надлишку АКТГ:**

А. Найпростіші проби

1. Одноразове визначення концентрації кортизолу в сироватці (норма: < 25 мкг %)

2. Визначення концентрації кортизолу в сироватці в 16: 00–20: 00 (норма: < 10 мкг %)

3. Коротка проба з дексаметазоном

3 а) Дають дексаметазон всередину в дозі 0,6 мг / м2 в 23:00

3 б) У 8:00 беруть кров, вимірюють концентрацію кортизолу в сироватці

3 в) Норма: концентрація кортизолу < 5 мкг % (а)

Б. Довга проба з дексаметазоном (проба, підтверджуюча діагноз надлишку АКТГ).

**Синдром гіперпролактинемії**

Включає в себе ряд клінічних варіантів, що відрізняються один від одного не тільки характером наявних порушень секреції пролактину, але і виразністю клінічної симптоматики (синдроми Чіарі-Фроммеля, Форбса-Олбрайта, Аргона-дель-Кастільо). Він також носить назву синдрому персистуючої галактореї-аменореї (СПГА). Розвивається, насамперед, у жінок у віці 25–40 років внаслідок тривалого підвищення секреції пролактину, рідко — при нормальному сироватковому рівні пролактину, що володіє надмірно високою біологічною активністю. Значно рідше діагностується у чоловіків у віці 29–40 років; описані також випадки захворювання у підлітків і людей похилого віку.

**Етіологія і патогенез**. Вивчені недостатньо. Можливо, що цей синдром виникає внаслідок ушкодження центрів гіпоталамуса гормонально-неактивною пухлиною або іншим патологічним процесом. Зниження або відсутність іігібуючого впливу гіпоталамуса на секрецію пролактину призводить спочатку до гіперплазії пролактотрофів, а потім до формування пролактином гіпофіза. Крім СПГА як самостійного захворювання, гіперпролактинемія може розвинутися вдруге при різних ендокринних і неендокрінних захворюваннях. Хронічна гіперпролактінемія порушує циклічне виділення гонадотропінів, зменшує частоту і амплітуду «піків» секреції ЛГ, інгібує дію гонадотропінів на статеві залози, що призводить до формування синдрому гіпогонадизму. Клініка. Основними ознаками захворювання є:

- у жінок – галакторея, аменорея, гіпотрофія статевих органів і ожиріння;

- у чоловіків — безпліддя, імпотенція, гінекомастія, іноді лакторея.

**Лабораторна діагностика.** Крім клінічних симптомів доцільно проведення лабораторного обстеження, а саме підтвердження наявності гіперпролактинемії шляхом визначення сироваткового рівня пролактину;

**Нецукровий діабет**

Захворювання, обумовлене недостатністю антидіуретичного гормону вазопресину.

Етіологія і патогенез. Сприятливі фактори інфекційні захворювання, особливо вірусної природи, травма черепа, струсу мозку, пухлини мозку (краніофарингіома, менінгіома), метастази в гіпоталамічну ділянку бронхогенного раку, раку молочної залози, спадкова схильність.

В основі захворювання лежить недостатність антидіуретичного гормону, який виробляється в нейросекреторних ядрах переднього гіпоталамуса, по супраоптико-гіпофізарному тракту надходить в задню частину гіпофіза, потім виділяється в кров. Вазопресин відноситься до групи пептидних гормонів. Рецептори до нього розташовані в клітинах дистальних відділів ниркових канальців.

Механізм дії полягає в регуляції осмотичного тиску плазми. Інактивація АДГ відбувається в печінці, нирках, молочних залозах. При нестачі АДГ порушується реабсорбція осмотично вільної води, що призводить до виведення з організму рідини, підвищення осмотичного тиску плазми, подразнення гіпоталамічного центру спраги і розвитку полідипсії.

**Лабораторна діагностика**

Критерії діагностики — діурез від 5 до 20 і більше літрів. Питома вага сечі - 1,000-1,005. Ознаки згущення крові: арітроцитоз, високий гематокрит. Зменшення АДГ в плазмі (норма - 0,6-4,0 нг / л). Підвищення осмолярності плазми (норма - 285 ммоль / л). У сумнівних випадках проводиться проба з утриманням від прийому рідини під наглядом лікаря. Критеріями оцінки проби є кількість виділеної сечі і її питома вага, артеріальний тиск, частота пульсу, маса тіла, загальне самопочуття. Зменшення діурезу, підвищення питомої ваги сечі до 1,011 і більше, стабільність пульсу, артеріального тиску і маси тіла при доброму самопочутті свідчать проти нецукрового діабету.

**Диференційна діагностика з нефрогенним нецукровим діабетом**

Загальні ознаки — поліурія, полідипсія, низька щільність сечі, згущення крові, дегідратація.

Відмінність нефрогенного нецукрового діабету полягає в нормальному або підвищеному вмісті АДГ в крові і відсутності ефекту від адіуретину, тому дане захворювання обумовлене генетично детермінованою нечутливістю рецепторів клітин ниркового нефрона до АДГ (рис. 1).

Єдиним способом диференціальної діагностики трьох форм водної поліурії є двоступенева комбінована функціонально-фармакологічна проба з позбавленням води і подальшим введенням вазопресину (АДГ).

**Синдром поліурії-полідіпсії**

**Гіпотонічна поліурія**

**діурез ˃ 40 мл/кг/добу, 2 л/м2/добу,**

**відносна щільність < 1005 г/л, осмолярність сечі (ОсмМ) < 30 мосм/ кг**

**загальний аналіз сечі**

**Аналізи крові на фоні вільного питного режиму**

**Осмолярність крові (ОсмК), електроліти, глюкоза, сечовина**

**Натрій ˃ 145 ммоль/л,**

**ОсмК ˃ 300 мосм/ кг,**

**Калій, кальцій, глюкоза - норма**

**норма**

**Тест з десморесином**

**ОсмМ < 300**

**ОсмК ˃ 300**

**Натрій ˃ 145**

**Амбулаторна класична проба з сироїдінням**

**↑ОсмМ ˃ 50%**

**↑ОсмМ ˃ 50%**

**ОсмМ 300-750**

**Пробне лікування з десмопресином**

**ОсмМ ˃ 750**

**Центральний**

**Нефрогенний**

**Первинна полідіпсія**

**Центральний**

**Нефрогенний**

**Первинна полідіпсія**

**І етап**

**ІІ етап**

**ІІІ етап**

**ІV етап**

**Рис. 1. Схема диференційної діагностики синдрому поліурії-полідипсії**

**Синдром Пархона**

Синдром Пархона (гіпергідропексичний синдром, нецукровий антидіабет, синдром неадекватної продукції вазопресину) — синдром, який розвивається внаслідок неадекватної продукції антидіуретичного гормону і характеризується олігурією, затримкою рідини в організмі, відсутністю спраги.

**Клініка:**

1) олігурія (200–500 мл сечі / добу);

2) наростання ваги (при цьому периферичні набряки можуть бути не виражені через втрату натрію);

3) позитивний водний баланс → гіперволемія і симптоми водної інтоксикації: головний біль, запаморочення, анорексія, нудота, блювання, порушення сну (при натриемия <120 ммоль / л) → дезорієнтація, судоми, аритмії → кома

4) прийом навіть невеликої кількості рідини викликає погіршення стану

**• Лабораторні дані:**

- висока питома щільність сечі

- гіпонатріємія, гіперглікемія, натрійурія, гіпоальдостеронізм і підвищення концентрації АДГ